

GAMA-GT E DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

PAULO ANDRADE, M. LUISA ROCHA, CARLOS SOFIA, M. LUISA PRAGANA, M. ROSA OLIVEIRA, FRANCISCO PORTELA, GOUVEIA MONTEIRO

Centro de Gastrenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Partindo do pressuposto de que a Gama-gt apresenta valores elevados nos alcoólicos, procurou-se saber se a determinação daquela enzima teria valor discriminativo na distinção entre alcoólicos com lesão hepato-celular e alcoólicos sem lesão hepática. Foram estudados 110 alcoólicos com lesão hepática histologicamente comprovada e 57 alcoólicos sem lesão morfológica hepática. Conclui-se haver falta de especificidade, com a determinação isolada da Gama-gt, para detecção dos indivíduos já portadores de lesão morfológica hepática.

SUMMARY

Gama-glutamyl transpeptidase and hepatic alcoholic disease

Accepting the principle that Gama-gt values are elevated in alcoholic patients, the authors attempted to find out if that enzyme might be helpful in distinguishing alcoholics with or without hepatic morphologic lesion. 110 alcoholic patients with and 57 without histologically proved hepatic lesion were studied. The authors conclude that a single determination of Gama-gt lacks specificity to detect, among the alcoholic individuals, those who already carry a morphologic, nonreversible lesion.

INTRODUÇÃO

As peptidases são enzimas que catalizam a clivagem de péptidos, para formar aminoácidos, ou péptidos mais pequenos. Constituem um grande grupo de enzimas, de especificidade muito variável; algumas delas catalizam a transferência de aminoácidos de um péptido para outro péptido, ou para um aminoácido, isto é, actuam como transferases.

Neste grupo está incluída a Gama-gt (gama-glutamyl transferase/transpeptidase), que transfere o grupo gama-glutamil, de péptidos ou outros compostos que o contêm, para um receptor. Esta enzima actua apenas sobre péptidos, ou substâncias *péptido-like* que contenham um resíduo terminal *glutamato*. É responsável pelo metabolismo do Glutatião e pela transferência de aminoácidos através das membranas plasmáticas¹. É uma enzima glico-proteica membranária, cujo local de actuação está essencialmente localizado na face extracelular da membrana citoplasmática da célula; a sua acção seria uma etapa essencial no transporte de certos ácidos aminados, em particular cistina e glutamina, cuja captação seria assim possível pelas células². É a quantificação desta reacção que permite a medição da actividade enzimática.

Foi descoberta em 1913 por Dakin e Dudley (citados por Clergue)³, e descrita em 1950 por Hames et al (citado de Clergue)³.

Uma actividade Gama-gt está presente em múltiplos órgãos e sistemas, particularmente nos especializados em mecanismos de absorção e secreção², nomeadamente nos túbulos renais, canais biliares, pâncreas, intestino delgado, pulmão, placenta, cérebro, baço, músculo cardíaco². Em termos absolutos, o valor da massa total hepática torna este órgão o maior responsável pela actividade Gama-gt no plasma²; a maior parte de actividade gama-gt hepática está localizada na fracção microsómica do hepatócito⁴.

O interesse desta enzima, em patologia clínica, revelou-se em 1961, após alguns trabalhos que mostravam valores ele-

vados de gama-gt em situações de patologia hepato-biliar⁵.

O aperfeiçoamento da técnica analítica⁶ permitiu aparecimento na literatura de outros trabalhos^{2,3,5,7-13}, mostrando, em quase todos, elevação da actividade sérica Gama-gt em diversos tipos de afecções hepato-biliares, bem como de outros órgãos onde a actividade Gama-gt está presente. Os valores aparecem elevados em 85-90% dos casos, o que confere grau apreciável de sensibilidade a esta enzima, sobretudo em situações deolestase e nas formas activas das hepatopatias crónicas^{5,10,12-14}.

Infelizmente, a par de tão grande sensibilidade, observa-se muito reduzida especificidade diagnóstica da enzima, sendo concluído que constitui um marcador sensível mas não específico das afecções hepato-biliares^{2,3,9,15}.

Os valores de actividade Gama-gt estão também aumentados, por provável indução enzimática, em doentes submetidos a tratamentos prolongados com algumas drogas (anti-convulsivantes, estro-progestativos, anti-depressivos, hipnóticos)^{2,4}.

A partir de 1972, com Rosalki et al¹⁷, postulou-se que a determinação da actividade Gama-gt, nos alcoólicos, poderia estar indicada para detectar, com grande sensibilidade, um sofrimento hepato-celular, numa fase precoce e potencialmente reversível, tendo sido até sugerido que poderia servir como teste de rastreio para o alcoolismo e como controle de vigilância nas curas de desintoxicação alcoólica¹⁸⁻²⁹.

No entanto, nem todos os estudos eram concordantes, nomeadamente contrariando a aceção de que a Gama-gt era um bom teste de rastreio do alcoolismo crónico e provável indicador da presença de lesões hepáticas naqueles indivíduos^{2,7,9,15}. A este respeito, C. Sofia¹⁵ refere que não há uma correlação positiva entre o aumento de actividade gama-gt e o grau de ingestão diária de álcool e que, por outro lado, nos doentes com lesões hepáticas já estabelecidas, nomeadamente cirrose, os teores de elevação da Gama-gt também não se correlacionam directamente com o grau de evolução da doença.

Do que atrás ficou referido, depreende-se que se tem procurado encontrar um teste sensível e precoce para rastreio da presença de lesões mínimas hepáticas, de causa etílica, a fim de prevenir, pela abstenção atempada, progressão para formas patológicas irreversíveis. Procura-se, pois, um sinal de alarme que atraia a atenção simultânea do médico e do doente. Há quem considere que a Gama-gt pode assumir essa função^{17,20,22-26,30}. Para além do efeito indutor enzimático, são conhecidas as acções patogénicas do etanol sobre a célula hepática, condicionando o aparecimento da **Doença Hepática Alcoólica** nas suas diferentes vertentes. Os mecanismos responsáveis pelo aumento da actividade Gama-gt nos alcoólicos não estão, por ora, cabalmente esclarecidos, admitindo-se no entanto uma patogénese multifactorial¹⁵.

Será possível que uma simples determinação da actividade Gama-gt instantânea possa, num grupo de bebedores excessivos crónicos, ter algum valor discriminativo na detecção de lesões hepáticas já estabelecidas? Já foi postulado que os valores de Gama-gt, nos alcoólicos, não dependem do grau ou da duração da intoxicação etílica¹⁵; por outro lado, nos cirróticos, a elevação das taxas daquela enzima parece independente do grau de lesão hepática, julgando-se até que nos estádios mais avançados haverá tendência para observância de valores mais próximos do normal¹⁴.

A finalidade do nosso estudo, incidindo sobre um grupo de bebedores excessivos, é determinar a sensibilidade, e possível especificidade, da determinação da actividade Gama-gt, na diferenciação entre alcoólicos sem lesão hepática e alcoólicos com lesão hepática, histologicamente comprovados.

MATERIAL E MÉTODOS

A investigação em causa incidiu sobre uma população de 167 consumidores excessivos de álcool. Todos eles ingeriam, no mínimo, desde há cinco anos e de modo regular, uma quantidade média diária de etanol igual ou superior a 80 gramas. Faziam parte de um grupo algo maior (202 indivíduos) que constituía a população de alcoólicos estudada por C. Sofia¹⁵. Desse grupo faziam parte indivíduos internados no Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, admitidos com suspeição diagnóstica de patologia hepática de etiologia etílica. Outros eram procedentes do ex-Centro de Recuperação de Alcoólicos de Coimbra. Todos os indivíduos considerados foram submetidos a estudo histológico do parênquima hepático, obtido por biópsia percutânea. O estudo anatomo-patológico permitiu a separação em dois grupos: — alcoólicos com lesão hepática; — alcoólicos sem lesão hepática.

No primeiro grupo, dos alcoólicos com lesão hepática histologicamente confirmada, englobaram-se 110 indivíduos (74 Homens e 36 Mulheres). A diferenciação histológica permitiu o estabelecimento de três subgrupos, assim discriminados:

A) — Subgrupo com Esteatose Hepática

14 indivíduos (10 H e 04 M)
Média global de idades — 41.6 anos
Média de idade por sexo — (M-40.9; F-44.0)
Idades limite — (M-29/53; F-36/64)

B) — Subgrupo com Hepatite Alcoólica

18 indivíduos (12 H e 06 M)
Média global de idades — 45.6 anos
Médias limite — (M-33/62 ; F-35/69)

C) — Subgrupo com Cirrose Hepática

78 indivíduos — (52 H e 26 M)
Média global de idades — (47.6 anos)
Média de idade por sexo — (M-53.1; F-47.7)
Idades limite — (M-33/69; F-30/59)

No segundo grupo, dos alcoólicos sem lesão hepática histologicamente confirmada, englobaram-se 57 indivíduos, sendo 50 do sexo masculino e 07 do sexo feminino, com idade média global de 45 anos (44.6 nos Homens e 47.8 nas Mulheres) e com idade limite de 25/65 nos homens e 33/60 nas mulheres.

Foi criado um terceiro grupo, denominado **Grupo Controle**, constituído por indivíduos selecionados entre dadores benévolos de sangue no Departamento de Hemoterapia dos H.U.C. A inclusão neste grupo obedeceu a alguns parâmetros, entre os quais: — ausência de estigmas clínico-laboratoriais de lesão hepato-celular; valores normais das transaminases séricas; ausência de tomada de drogas indutoras enzimáticas nos últimos seis meses; consumo de álcool que não excedia 60 g/dia no homem e 30 g/dia na mulher.

Foram incluídos 42 indivíduos, sendo 25 homens e 17 mulheres. A média de idades era, de modo global, de 35.8 anos.

A actividade Gama-gt no soro, foi determinada no Centro de Gastreenterologia da Faculdade de Medicina, segundo uma técnica descrita por SZASZ et al⁶. É um método colorimétrico, a 25 graus centígrados, utilizando luz visível, com comprimento de onda de Hg 405 nm. Era utilizado um *Kit*, produzido por *Boehringer Mannheim GmbH*, referência n.º 125938, denominado *Monotest Gama-GT Novo*. Os valores normais de Gama-gt no soro, com o método referido, são: — Homem — 06/28 Unidades/litro; Mulher — 04/18 Unidades/litro.

A interpretação e análise estatística dos resultados foram obtidas através da utilização do Programa *Statview* de um computador Apple-Macintosh em funcionamento no Serviço de Gastreenterologia dos H.U.C.

RESULTADOS

Analisando em primeiro lugar a percentagem de valores anormais da actividade Gama-gt nos três grandes grupos considerados (Fig. 1), os resultados foram como segue:

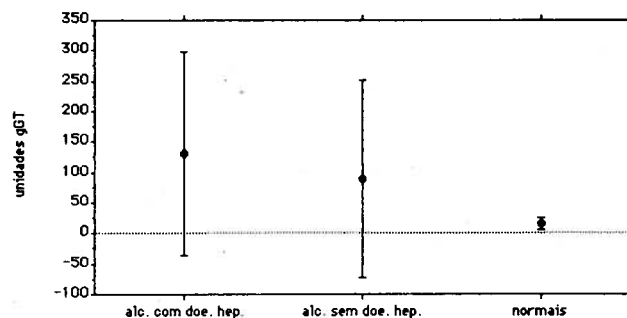


Fig. 1 — Média e desvio padrão dos três grupos.

Grupo I — alcoólicos com lesão hepática

— n=110
— Percentagem de valores anormais — 83.6%
— Valor médio de Gama-gt — 131.164 Un/l
— Desvio padrão — 167.015
— Valores mínimo/máximo — 04/948 Un/l

Grupo II — Alcoólicos sem lesão hepática

— n=57
— Percentagem de valores anormais — 63.5%
— Valor médio de Gama-gt — 88.526 Un/l
— Desvio padrão — 163.513
— Valores mínimo/ máximo — 05/1110 Un/l

Grupo III — Controle

- n=42
- Percentagem de valores anormais — 19%
- Valor Médio de gama-gt — 16.143 Un/l
- Desvio padrão — 09.898
- Valores mínimo/máximo — 04/45 Un/l

Assim, verifica-se que 83.6% dos valores de actividade enzimática se encontram acima do normal no I.º Grupo e 63.5% no II.º Grupo. Quanto ao III.º Grupo, constituído por indivíduos teoricamente *normais*, constata-se que 19% deles apresentam valores supranormais de Gama-gt. Considerando globalmente todos os bebedores excessivos, com ou sem lesões hepáticas, a percentagem de valores anormais de Gama-gt é de 76.8%.

Do mesmo modo, se apresentam as médias e respectivos desvios-padrão dos indivíduos do Grupo I, agora considerando os respectivos subgrupos de **Esteatose**, **Hepatite** e **Cirrose** (Fig. 2).

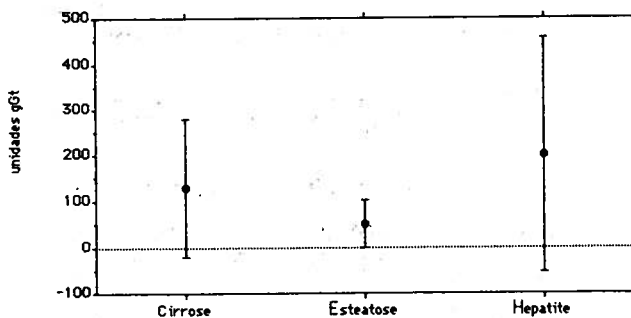


Fig. 2 — Média e desvio padrão dos três subgrupos.

Os resultados foram:

Subgrupo de Esteatose Hepática

- n=14
- Percentagem de valores anormais — 50%
- Valor médio de Gama-gt — 50.357 Un/l
- Desvio padrão — 54.017
- Valores mínimo/máximo — 04/154 Un/l

Subgrupo de Hepatite Alcoólica

- n=18
- Percentagem de valores anormais — 94.4%
- Valor médio de gama-gt — 201.444 Un/l
- Desvio padrão — 254.169
- Valores mínimo/máximo — 22/948 Un/l

Subgrupo de Cirrose Hepática

- n=78
- Percentagem de valores anormais — 85.8%
- Valor médio de Gama-gt — 129.449 Un/l
- Desvio padrão — 149.62
- Valores mínimo/máximo — 07/905 Un/l

Após correcção dos valores (considerando as diferenças dos limites de normalidade nos dois sexos), foi feita introdução de todos esses dados no computador, para realização de comparações estatísticas. Foi possível chegar aos seguintes resultados:

1 — Comparação entre os valores anormais de Gama-gt no Grupo Controle (III) e os valores anormais obtidos em todos os alcoólicos, com ou sem lesão hepática (I e II) ($p=0.0091$) (E.S.)

2 — Comparação entre os valores anormais de Gama-gt no Grupo Controle (III) e os valores anormais obtidos no Grupo de Alcoólicos com lesão hepática (I) ($p=0.0003$) (E.S.)

3 — Comparação entre os valores anormais de Gama-gt no Grupo Controle (III) e no Grupo de Alcoólicos sem lesão hepática (II)

($p=0.0043$) (E.S.)

4 — Comparação entre valores anormais de Gama-gt no Grupo dos Alcoólicos sem lesão hepática (I) e no Grupo dos Alcoólicos sem lesão hepática (II)

($p=0.2711$) (N.S.)

De igual modo, devido à circunstância do aprecimento de médias dos valores de Gama-gt bastante diferentes nos indivíduos com **Esteatose**, em comparação com os de **Hepatite** e **Cirrose**, foram também realizadas correlações estatísticas entre os valores anormais nos três subgrupos, permitindo os seguintes resultados:

— Comparação Cirrose/Hepatite ($p=0.8013$) (N.S.)

— Comparação Cirrose/Esteatose ($p=0.2673$) (N.S.)

— Comparação Esteatose/Hepatite ($p=0.2646$) (N.S.)

DISCUSSÃO

Comparando os resultados deste trabalho com os de outros Autores, verifica-se que não há grandes disparidades, pese embora os diferentes enquadramentos em que alguns deles são estabelecidos.

Em 162 alcoólicos, Rosalki³⁰ encontrou valores elevados de Gama-gt em 85% deles; Clergue³, estudando um grupo de 154 alcoólicos (80 com cirrose, 74 sem cirrose), encontrou uma elevação daquela enzima em 89%, não sendo no entanto possível distinguir estatisticamente as duas populações. Num trabalho³¹, foi encontrada uma taxa de 20% de falsos negativos, em 65 doentes com cirrose hepática. Noutra série estudada²⁸ foi ainda encontrada uma maior percentagem de falsos negativos (33%). Outros trabalhos do mesmo teor^{2,3,8,17,27} revelavam sistematicamente elevação dos valores de Gama-gt entre 72% e 77% nos doentes alcoólicos.

Um estudo mais vasto⁸, incidindo sobre 358 indivíduos alcoólicos com lesão hepática (193 cirróticos e 65 com esteatose/hepatite), um grupo de 97 bebedores excessivos (sem estudo histológico, mas sem estigmas clínico-biológicos de lesão hepato-celular), e ainda um terceiro grupo (controle) de 238 dadores saudáveis, mostrava, nos doentes com lesão hepática, grande dispersão dos resultados de Gama-gt, não vão permitindo discriminar, de modo significativo, os diferentes estádios dessa lesão morfológica, tal como acontece no nosso estudo.

Moussavian³² estudou 123 doentes alcoólicos de ambos os sexos (97 sem evidência de lesão hepática, 26 com lesão hepática). No primeiro grupo, a taxa de elevação da Gama-gt era de 52%; no segundo, 100%. Não foi encontrada correlação entre os valores séricos da enzima e a quantidade diária de etanol ingerido. A aparente diferença entre este trabalho e o nosso, no que respeita às percentagens de valores anormais de Gama-gt nos dois grupos (doentes com e sem lesão hepática) tem, a nosso ver, explicações no facto de que, na série em referência, apenas foi realizada biópsia hepática num dos grupos de alcoólicos. É de prever que o estudo histológico, revelando lesão hepática em indivíduos que aparentemente (por parâmetros clínico-biológicos) a não tinham, modificaria as percentagens de valores anormais de gama-gt nos dois grupos, aproximando-se das nossas.

Lesgourgues², em estudo incidindo sobre 136 alcoólicos hospitalizados, encontrou elevação dos valores de Gama-gt em 72%, valor similar ao nosso. Em 54 desses doentes, não havia lesões histológicas hepáticas (Gama-gt elevada em 43%); nos pacientes com hepatopatia provada (50 não cirróticos, 32 cirróticos), a percentagem era de, respectivamente, 85% e 95%. Estes valores são também semelhantes aos nossos.

No quadro das repercussões gastroenterológicas do alcoolismo crónico, os objectivos mais importantes da investigação de C. Sofia¹⁵ apontavam, no essencial, para outros fins. Todavia, se se considerar este domínio particular da análise da Gama-gt, revela-se que, no fundamental, os nossos resultados são similares aos daquele Autor. De facto, isto é assim, ora no grupo global de alcoólicos, com ou sem lesão hepática (76.6% de alteração da actividade no nosso estudo vs 76.8%), ora nos bebedores excessivos com histologia normal (63.5% vs 60%), ora, ainda, nos cirróticos (85.8% vs 88.3%).

Demais a mais, e ainda reportando-nos à investigação de C. Sofia¹⁵, a diferença de significado estatístico existente no aumento da gama-gt entre alcoólicos com cirrose e aqueles sem cirrose é, aparentemente, menos nítida nos nossos resultados. Atente-se, porém, que, quanto a este mesmo tipo de confronto, o nosso grupo com lesões hepáticas era mais heterogéneo (esteatose+hepatite+cirrose). Seja como for, sublinhe-se que, nos dois estudos, se verifica ausência de diferença significativa nas percentagens de anomalias da Gama-gt quando se cotejou o subgrupo de bebedores excessivos com histologia normal, com aquele com esteatose. Daí o poder já aqui sublinhar-se que as lesões parenquimatosas hepáticas influenciarão de algum modo o teor sanguíneo de gama-gt, mas que isso só com revelância se verificará quando essas mesmas lesões são já irreversíveis ou de certa gravidade. Dito de outro modo: a actividade da enzima perderá a sensibilidade discriminativa naquilo que nos parece ser o mais importante, ou seja, na detecção das lesões hepáticas mínimas ou potencialmente reversíveis.

CONCLUSÃO

Da análise dos resultados atrás apresentados, e após confrontação com os resultados de outros Autores, cremos poder ressaltar os seguintes factos, à guisa de conclusões, sem pretender embora conferir-lhes carácter definitivo:

1 — Há grande dispersão de valores de actividade Gama-gt nos nossos alcoólicos, com diferenciais entre valores mínimo/máximo que variam entre 05 Un/l e 1110 Un/l naqueles que não têm lesão hepática, e entre 04 Un/l e 948 Un/l nos portadores de lesão hepática. De notar, ainda, uma percentagem de falsos negativos de 36.5% nos primeiros e de 16.4% nos segundos.

2 — Os indivíduos alcoólicos, com ou sem lesão hepática histologicamente comprovada, apresentam valores elevados de Gama-gt em 76.6%, contra 19% dos indivíduos não alcoólicos.

3 — Deste modo, mais concretamente, em cerca de 1/3 dos alcoólicos com histologia hepática normal não se verificam anomalias nos níveis biológicos da gama-gt.

4 — Não há uma explicação patogénica simples para os pontos anteriormente focados. De todo o modo, importa ter em mente a possibilidade de que um maior ou menor período de abstinência alcoólica, antes da realização do teste laboratorial, possa, de alguma maneira, influenciar, normalizando, a respectiva actividade enzimática.

5 — Por outro lado, a similaridade dos valores anormais de Gama-gt verificada aquando do confronto entre os bebedores excessivos com histologia normal e aqueles com apenas esteatose e, por outro, a previsível influência das lesões parenquimatosas hepáticas já graves na actividade da enzima, retiraram, a nosso ver, a este marcador bioquímico, acuidade na detecção precoce das lesões hepáticas de etiologia alcoólica.

6 — Em sùmula: a determinação isolada da actividade enzimática da Gama-gt nos alcoólicos não tem, *per se*, capacidade para permitir, com segurança, individualizar o eventual desenvolvimento de lesões morfológicas hepáticas, mormente aquelas ditas mínimas ou potencialmente reversíveis.

BIBLIOGRAFIA

1. TESCHKE R., PETRIDES A.S.: Hepatic gamma-glutamyl transferase activity: its increases following chronic alcohol consumption and the role of carbohydrates. *Biochemical Pharmacology* 1982; 31, 23: 3751-3756.
2. LESGOUQUES B., NALPAS, BERTHELOT.: Gamma-gt: un test simple une interpretation délicate *Gastrent. Clin Biol* 1984; 8: 99-102.
3. CLERGUE P.Y.: Interêt du dosage de la gamma-glutamyl transpeptidase en pathologie hepato-biliaire. *Rev Franc Gastroenterologie* n.º 136, 1978.
4. MIGUET J.P., ALLEMAND H., VUITTON D.: Les tests in vivo d'induction enzymatique médicamenteuse chez l'homme. *Gastrent Clin Biol* 1981; 5: 798-811.
5. SZCEKLIK E., ORLOWSKI M., SZEWCZUK.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* 1961; 41: 353-359.
6. SZASZ G.: A kinetic photometric method for serum gamma-gt. *Clinical Chemistry* 1969; 15: 124-136.
7. BETRO M.G., M.B., CH. B., F.R.C.P.A., OON R.C.S., SC. B., EDWARDS J.B.: Gamma-glutamyl transpeptidase in disease of the liver and bone. *Amer J Clinical Pathology* 1973; 60: 672-678.
8. FOURNET J., THERY J.P., MOREL F., VORGER P., RACHAIL M., BONNET-EYMAR D.: Valeur diagnostique du dosage sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase. *Ann Gastroent Hepat* 1977; 13, 6: 547-563.
9. PENN R., WORTHINGTON D.J.: Is serum gamma-glutamyl transferase a misleading test? *British Medical Journal* 1983; 286: 531-535.
10. SANCHIS CLOSA A., ROVIRA C., LOPEZ A.: Contribucion al estudio del comportamiento de la gamma-gt serica en las hepatopatias. *Rev Espan Enferm Apar Dig* 1977; L: 627-640.
11. TAMAOKI H., MINATO S., TAKEI S., FUJISAWA K.: A clinical method for the determination of serum gamma-glutamyl transpeptidase. *Clin Chim* 1975; 65: 21-27.
12. WHITFIELD J.B., POUNDER R.E., NEALE G., MOSS D.W.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gut* 1972; 13: 702-708.
13. ZEIN M., DISCOMBE G.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet* 1970; 2: 748-750.
14. PEYNET J., TECHENET P., ROUJEAU J., ROUSSELET F.: Place de la gamma-glutamyl transpeptidase en pathologie. *Med Chir Dig* 1976; 5: 207-213.
15. SOFIA C.: O alcoolismo: visão do problema no homem e na sociedade. Alguns aspectos da repercussão do alcoolismo crónico no foro gastroenterológico. Tese de Doutoramento 1988.
16. ROSALIKI S.B., TARLOW D., RAU D.: Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet* 1971; 14: 376-377.
17. ROSALIKI S.B., RAU D.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase in alcoholism. *Clin Chim Acta* 1972; 39: 41-47.
18. ROLLASON J.G., PINCHERLE G., ROBINSON D.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 1972; 39: 75-80.
19. TESCHKE R., NEUEFEIND M., NISHIMURA M., STROHMEYER G.: Hepatic gamma-glutamyltransferase activity in alcoholic fatty liver: comparison with other liver enzymes in man and rats. *Gut* 1983; 24: 625-630.
20. ARON E., BAGLIN M.C., LAMY J., WEILL J.: Le dépistage de la consommation alcoolique chronique excessive et le contrôle du sevrage. *Semin Hôpit Paris* 1977; 53.
21. CARIDROIT, PLAQUET, LAMY, ROSALIKI.: Interêt du dosage de la gamma-glutamyl transpeptidase dans le dépistage de l'alcoolisme chronique. *Med Chir Dig* 1975; 4: 155-158.
22. LAMY J., BAGLIN M.C., FERRANT J.P., WEILL J.: Diminution de la gamma-gt sérique des éthiliques a la suite du sevrage. *Clin Chim Acta* 1974; 56: 169-173.
23. LAMY J., BAGLIN M.C., FERRANT J.P., WEILL J.: Emploi de la mesure de la gamma-gt sérique pour contrôler le succès des cures de desintoxication anti-alcoolique. *Clin Chim Acta* 1975; 60: 103-107.
24. LAMY J., BAGLIN M.C., WEILL J., ARON E.: Gamma-glutamyl sérique et alcoolisme. *La Nouvelle Presse Médicale*, 1975; 4: 487-490.

25. POL S., NALPAS B., BERTHELOT P.: La gamma-glutamyl transférase marqueur d'abstinence chez le cirrhotique alcoolique? *Gastrent Clin Biol* 1985; 9: 743-744.
26. LAMY J., ARON E., FERRANT J.P., WEILL J.: Le bilan alcoolo-hépatique au cours de la surveillance et du dépistage des éthiques. *Ann Gastroent Hepat* 1975; 11: 291-298.
27. RABOURDIN J.: L'apport de la gamma-glytamyl transférase dans les consultations antialcooliques. *Revue de l'Alcoolisme* 1980; 26: 52-58.
28. SPENCER-PEET J., WOOD D.C.F., GLATT M.M.: Screening test for alcoholism. *Lancet* 1973; 2: 1089.
29. REDING P.R., THYS O., KEYSER T.: Biochemical markers in alcoholism detection. *Acta Gastr Belgica* 1980; 43: 131-138.
30. ROSALKI S.B.: Enzyme tests for alcoholism. *Rev Epidem Santé Publique* 1977; 25: 147-158.
31. TOUBOUL J.P., HECHT Y., FENEANT M., VAN BATTEN R.: Apport de la gamma-glutamyl transpeptidase en pathologie pancréatique et hepato-biliaire. *Med Chir* 1975; 4: 227-232.
32. MOUSSAVIAN S.N., BECKER R.C., PIEPMAYER J.L., MEZEY E., BOZIAN R.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. *Dig Dis Sci* 1985; 30 (3): 211-214.
33. MALARME M., DUMONT A., WETTENDORFF P., VAN NELSEN A., DELCOURT A.: La gamma-glutamyl transpeptidase dans le profil enzymatique hépatite chez l'éthilique. *Acta Gastr Belgica* 1977; 40: 293-303.
34. SPENCER-PEET J., WOOD D.C.F., GLATT M.M.: Letter 1972; 1: 1122.
35. ROSALKI S.B.: Gamma-glutamyl transpeptidase in alcoholism. *American J Clin Pathology* 1974; 62: 597.

Pedido de Separatas:
Paulo Andrade
Serviço de Gastrenterologia
Hospital de Universidade de Coimbra
3000 Coimbra