



Rilevanza di alcuni parametri metabolici nella stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso. Gamma-glutamyltransferasi: nuova visione di un vecchio enzima

Gabriele Savioli, Alfredo Bianchi, Ilaria Minio, Ilaria Giovi, Chiara Gadaleta,
Elisa Benedicti, Eugenia Marchesi

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Rilevanza di alcuni parametri metabolici nella stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso. Gamma-glutamyltransferasi: nuova visione di un vecchio enzima

Valori sierici abnormemente elevati di gamma-glutamyltransferasi (GGT) rappresentano un comprovato indice di tossicità epatica da alcool o di steatosi epatica. Comunque ancora in ambito di normalità, GGT sono state riscontrate essere un marcatore indipendente di Sindrome Metabolica ed un predittore importante di patologie cardiovascolari. Nel nostro studio sono stati arruolati 339 soggetti, 94 di sesso femminile e 245 di sesso maschile affetti da ipertensione arteriosa mai trattata in precedenza, non associata a diabete e non complicata da patologie cardiovascolari. Ciascuno soggetto è stato sottoposto a rilevazione dei principali indici antropometrici, prelievo di sangue venoso, elettrocardiogramma, EcoColorDoppler cardiaco, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa. Veniva inoltre calcolato per ciascun soggetto lo score di rischio cardiovascolare utilizzando lo score di Framingham. Si è confermata la correlazione fra livelli plasmatici di GGT ed i principali parametri caratterizzanti la Sindrome Metabolica. Inoltre si è rilevata una relazione fra livelli di GGT e presenza di indicatori di danno d'organo subclinico quali la ipertrofia ventricolare sinistra, suggerendo che un incremento nella concentrazione plasmatica di GGT anche in range di normalità secondo gli intervalli di riferimento del Laboratorio, può costituire un precoce e sensibile marcatore di rischio cardiovascolare.

Relevance of metabolic parameters in the stratification of cardiovascular risk in hypertensive patient. Gamma-glutamyl transpeptidase: new vision for old enzyme

Very high serum levels of GGT represented a proved index of alcohol hepatotoxicity and hepatosteatosis. However still in normal range GGT was found as an independent marker of metabolic syndrome and an important predictor of cardiovascular disease. In our study was enrolled 339 subject, 94 female 245 male, affected by hypertension never treated, without diabetes or cardiovascular disease. We evaluated anthropometric parameters, ECG, venous sample, cardiac ultrasound, EBPM of each subject, and we had also calculated the Framingham score. Our study confirmed the correlation of serum level of GGT with metabolic syndrome makers; moreover we found a correlation between serum level of GGT and markers of subclinical organ damage as left hy-

peritrophy ventricular, suggesting that increased serum levels of GGT, still in range of normality, may constitute a early and sensitive marker of cardiovascular disease.

Introduzione

Il nostro studio muove dalla necessità di individuare nuovi marcatori di rischio cardiovascolare per migliorare la stratificazione del rischio globale nel paziente iperteso, al fine di ottimizzare l'impostazione terapeutica e raggiungere l'obiettivo di una più efficace riduzione degli eventi. È concetto comune infatti che i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali da soli non siano in grado di rendere conto in modo soddisfacente e completo del rischio cardiovascolare e spieghino secondo alcuni autori solo il 50% degli eventi.

La nostra attenzione si è focalizzata sul dosaggio enzimatico di gamma-glutamyltransferasi (GGT), sui suoi rapporti con i fattori di rischio classici e con gli indicatori di danno d'organo preclinico, ed infine sul rapporto costo/beneficio legato ad un suo eventuale utilizzo clinico.

Numerosi studi hanno dimostrato la validità di questo indice come marcatore biologico indipendente per la Sindrome Metabolica (SM) [6, 12, 14-17, 19] e dagli anni '90 alcuni autori l'hanno individuato come *marker* indipendente di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari correlandosi positivamente con i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e negativamente con alcuni parametri quali il livello di attività fisica, il livello di educazione ed il colesterolo HDL [2, 18-21].

Negli ultimi anni sono stati inoltre pubblicati molti studi prospettici in merito alla relazione fra il riscontro livelli ematici di gamma-glutamyltransferasi ed insorgenza di diabete mellito di tipo II, incidenza di eventi cardiovascolari acuti, nefropatie ed anche neoplasie maligne [1, 3-5, 9-13].

Materiali e metodi

Ai fini del nostro studio sono stati arruolati soggetti consecutivamente afferiti all'Ambulatorio per l'Ipertensione della Clinica Medica II della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo 1 gennaio 2008 - 31 dicembre 2009, in quanto riscontrati affetti da ipertensione arteriosa mai trattata in precedenza. Venivano esclusi i soggetti di età inferiore a 26 anni o superiore a 69 anni, i portatori di ipertensione arteriosa secondaria, i soggetti affetti da diabete mellito, malattie croniche gravi e malattia cardiovascolare manifesta.

I pazienti così arruolati sono stati sottoposti a: indagine anamnestica, rilevazione dei principali indici antropometrici, misurazione della pressione arteriosa, prelievo di sangue venoso per le determinazioni di glucosio, creatinina, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi (TG), acido urico, lipoproteina(a), fibrinogeno, omocisteina, PCR ad alta sensibilità (hs-PCR), interleuchina 6 (IL-6), endotelina 1 (ET 1). La colesterolemia LDL è stata calcolata secondo la formula di Friedewald, nei casi in cui la trigliceridemia era <400 mg/dl.

Le determinazioni dei principali parametri bioumorali sono state eseguite presso il Laboratorio di Analisi della stessa Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

Il dosaggio della IL-6 è stato effettuato mediante metodo ELISA utilizzando un kit fornito dalla ditta Biomedica (www.bmgrp.com). Il dosaggio delle endoteline è stato effettuato anch'esso mediante metodo ELISA sempre con kit fornito dalla ditta Biomedica. Entrambe le metodiche sono state messe a punto dal laboratorio di Immunoallergologia della Fondazione (responsabile dott.ssa De Amici).

Nei giorni successivi i pazienti venivano sottoposti a: elettrocardiogramma (ECG), EcoColorDoppler cardiaco, monitoraggio della pressione arteriosa mediante apparecchio SpaceLabs mod 90207-31, dosaggio della microalbuminuria su un campione delle prime urine emesse al mattino.

Veniva calcolato per ciascun soggetto lo score di rischio cardiovascolare secondo Framingham.

Il confronto fra i gruppi è stato condotto mediante il test t di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue; sono state considerati significativi i valori di $p < 0.05$. La correlazione lineare fra i parametri è stata effettuata con il metodo di Pearson.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 339 soggetti (M 245, F 94) di età compresa fra 29 e 69 anni (media 51 anni). Le caratteristiche dei pazienti, al momento dell'osservazione, sono descritte nella figura 1.

Andando a considerare i livelli plasmatici di gamma-glutamilttransferasi nella popolazione considerata, si evidenzia innanzitutto una correlazione positiva fra questo parametro ed i valori di circonferenza addominale ($r=.21$), il consumo di alcool ($r=.20$), la glicemia a digiuno ($r=.20$), la trigliceridemia ($r=.24$), la colesterolemia totale ed LDL ($r=.26$) e l'uricemia ($r=.20$). Una correlazione, seppur meno significativa, si evidenzia anche con i valori di massa ventricolare sinistra ($r=.11$) e con lo score di Framingham ($r=.14$). Nessuna correlazione emerge con l'età, con il fumo di sigaretta, con i livelli di pressione arteriosa sia casuale che monitorata.

Abbiamo quindi confrontato i parametri antropometrici e le abitudini di vita tra i soggetti appartenenti al primo quartile di distribuzione di GGT e quelli appartenenti al quarto quartile (Figura 2): i soggetti nel quarto quartile rispetto a quelli nel primo bevono più alcool ($p < 0.001$), presentano inoltre BMI e circonferenza addominale significativamente più elevati ($p < 0.001$). Esaminando i parametri metabolici, i pazienti appartenenti al quartile più elevato hanno una colesterolemia totale significativamente più elevata ($p < 0.001$), una colesterolemia LDL anch'essa più elevata ($p = 0.01$), una trigliceridemia ed una glicemia più elevate in modo altamente significativo ($p < 0.001$); anche la uricemia risulta significativamente più elevata ($p < 0.001$). I valori di colesterolo HDL sono più bassi, ai limiti della significatività ($p = 0.04$). Se consideriamo la massa ventricolare sinistra notiamo come i soggetti nel quarto quartile presentano valori significativamente più elevati ($p = 0.05$). Lo score di Framingham risulta pure più elevato in modo altamente significativo ($p < 0.001$) nei soggetti di questo gruppo.

Anche nel confronto fra I e II quartile e tra I e III quartile (Figure 3 e 4 rispettivamente) si mantengono le differenze per quanto riguarda i parametri metabolici; in particolare ciò si evidenzia per quanto riguarda la glicemia, la colesterolemia HDL, la uricemia, la trigliceridemia, mentre viene meno la differenza in termini di colesterolemia totale ed LDL. Nonostante ciò, persiste la differenza in termini di score di Framingham, significativamente più elevato nei soggetti del III quartile ($p = 0.003$), e compare una differenza significativa nel valore di creatininemia che appare superiore nei soggetti del quartile più elevato rispetto al più basso ($p = 0.001$).

Abbiamo quindi estrapolato dalla nostra popolazione quei soggetti che rispondono ai criteri di diagnosi di Sindrome Metabolica secondo ATP III. Risulta che il 39% degli ipertesi presi in esame rientra in tali criteri (37% nelle donne e 40% nei maschi).

Siamo andati quindi a confrontare i parametri da noi presi in considerazione fra i soggetti con Sindrome Metabolica e i soggetti senza Sindrome Metabolica. I due gruppi non si differenziano per età e valori pressori. La colesterolemia totale è significativamente più elevata nei soggetti con SM ($p < 0.001$), così come la colesterolemia LDL ($p < 0.001$), l'uricemia ($p = 0.001$) e la fibrinogenemia ($p = 0.008$). Il livello di endotelina 1 è maggiore nei soggetti con SM e sfiora la significatività statistica ($p = 0.055$).

Come si evidenzia nella figura 5 i soggetti con SM rispetto a quelli senza SM presentano livelli plasmatici di gamma-glutamilttransferasi significativamente più elevati ($p < 0.001$, Figura 6).

Abbiamo successivamente ricercato una correlazione fra la presenza di danno d'organo cardiaco, valutato in base alla massa ventricolare sinistra, e renale, valutato in base alla presenza di microalbuminuria, con i parametri esaminati. Paragonando i parametri in esame fra soggetti senza ipertrofia ventricolare sinistra e soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra (Figura 7), si evince che le differenze significative che caratterizzano i due gruppi sono quelle che riguardano l'età ($p = 0.001$), il BMI ($p < 0.001$), la circonferenza addominale ($p = 0.004$), la PAD clinica ($p = 0.02$) e monitorata ($p = 0.002$), la PAS notturna ($p = 0.002$) ed il calo pressorio notturno, ovvero, soggetti non *dippers* presentano una massa ventricolare sinistra maggiore ($p = 0.05$). I soggetti con IVS hanno uno score di Framingham significativamente più elevato ($p = 0.005$). Fra i parametri metabolici l'unico che presenta una differenza significativa fra soggetti con e senza IVS è il valore di concentrazione plasmatica di GGT.

Il confronto fra soggetti senza o con microalbuminuria fa emergere una differenza significativa, a parità di età e di BMI, per quanto riguarda i valori di pressione arteriosa monitorata sia sistolica che diastolica ($p < 0.001$), ma non per quanto riguarda i valori di pressione arteriosa clinica. Significativamente diversa risulta anche la concentrazione di HDL-C che è inferiore nei soggetti con microalbuminuria ($p = 0.02$), di trigliceridi, più elevati ($p = 0.01$) nei soggetti con microalbuminuria, così come di fibrinogeno, di interleuchina 6, di omocisteina, tutti più elevati in modo significativo ($p = 0.01$).

Nella figura 8, infine, viene rappresentata la distribuzione di alcuni parametri metabolici e di indicatori di danno d'organo a seconda dei quartili di distribuzione dei valori di GGT nella popolazione considerata. È evidente una crescita dei valori di glicemia, trigliceridemia, colesterolemia LDL, e uricemia all'aumentare dei valori di GGT, così come è evidente il rapporto fra valori di massa ventricolare sinistra e valori di GGT ed anche, sia pure in minor misura e con un andamento meno lineare, fra creatinemia e valori di GGT.

Discussione

Come ben sottolineano le Linee Guida Europee per l'Ipertensione arteriosa del 2007 [22], mentre per lungo tempo si è considerato l'iperteso solo in funzione dei suoi valori pressori, è fondamentale inquadrare un soggetto che viene alla nostra osservazione per un riscontro di ipertensione nell'ottica del rischio cardiovascolare globale, che è fatto non solo di valori pressori, ma anche degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Questo concetto nasce dalla osservazione (già di Ferrannini e ampiamente corroborata dai dati di letteratura [23-24]), confermata dall'analisi dei nostri dati che l'ipertensione non è mai sola (Figura 5). Numerose alterazioni metaboliche, più o meno riconosciute come veri fattori di rischio, giocano un ruolo fondamentale nella genesi di alterazioni cardiovascolari e renali che accompagnano l'ipertensione. Il prototipo del *clustering* di fattori di rischio metabolico è rappresentato dalla Sindrome Metabolica ed è stato segnalato in letteratura, così come da noi riscontrato, che in circa un terzo degli ipertesi concomiti una Sindrome Metabolica. La presenza di SM è nota aumentare il rischio cardiovascolare nel soggetto iperteso.

Da qualche anno è comparsa in letteratura la segnalazione che elevati livelli di GGT accompagnano, in studi di popolazione, un aumentato rischio di malattia aterosclerotica [30, 33]. Nel 2007 Grundy propose un editoriale [26] a commento del lavoro di Lee [27] su più di 3000 partecipanti allo studio di Framingham, in cui un aumentato livello di GGT era predittivo di sviluppo di Sindrome Metabolica e si associava ad una più elevata incidenza di malattia cardiovascolare, al punto tale che i soggetti appartenenti al più elevato quartile di GGT ne mostravano una incidenza del 67% superiore. Inoltre

l'associazione fra concentrazione di GGT e mortalità cardiovascolare rimaneva significativa dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali ed i livelli di PCR.

Una correlazione positiva dei livelli di GGT, anche nel nostro studio, si evidenzia con altri parametri metabolici classici, con lo score di Framingham e con i valori di massa ventricolare sinistra (Figura 8). Anche dopo correzione per il consumo di alcool tali correlazioni persistono.

È anche da sottolineare che i risultati ottenuti si riferiscono in gran parte a livelli plasmatici considerati in ambito di normalità secondo i parametri di riferimento del laboratorio. Anche nel confronto fra I e II quartile di distribuzione, quando i valori plasmatici di GGT sono assolutamente nella norma, si riscontra infatti una differenza significativa tra i due gruppi in termini di BMI, circonferenza addominale, di glicemia e di colesterolo HDL, ma anche in termini di creatinemia e di massa ventricolare sinistra, cioè dei due principali indicatori di danno d'organo subclinico.

Il meccanismo che sottende la associazione fra GGT, rischio cardiovascolare e Sindrome Metabolica è in gran parte sconosciuto. È anche sconosciuto se la relazione fra GGT e malattia cardiovascolare comporti necessariamente il passaggio attraverso la Sindrome Metabolica o possa essere indipendente. Sono state, fino ad ora, fatte soltanto ipotesi. La prima riguarda l'effetto pro-ossidante dell'enzima GGT quale enzima responsabile del catabolismo extracellulare del glutatione (GSH, gamma-glutamilcisteinilglicina). Anche se la maggior quota della concentrazione plasmatica di GGT deriva dalle cellule epatiche, anche altri tessuti possono esserne responsabili.

Alcuni Autori hanno osservato come elevate concentrazioni di GGT si ritrovano nelle placche aterosclerotiche cerebrali, carotidee e coronariche ricavate da studi autoptici e da endoarteriectomie chirurgiche, in concomitanza con la presenza della forma ossidata di colesterolo LDL la cui ossidazione è dimostrata essere mediata da GGT che si trova così a contribuire agli eventi ossidativi che contribuiscono alla evoluzione ed alla eventuale instabilizzazione della placca.

Gli stessi Autori hanno condotto uno studio prospettico [27] in cui, nel corso di 6 anni di *follow-up* su 469 pazienti con aterosclerosi coronarica documentata angiograficamente; dopo correzione per altri fattori di rischio (età, fumo, colesterolo, BMI, diabete) e per fattori confondenti, quali i livelli di SGOT ed il consumo di alcool, il valore prognostico del livello plasmatico di GGT sulla incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale è stato confermato in una percentuale di soggetti pari al 36% della popolazione esaminata. L'aumento del rischio veniva evidenziato operando la correlazione all'interno di un range di valori di GGT non superiori a 40U/l.

In uno studio recentissimo [28] del 2009 lo stesso gruppo ha confermato il valore prognostico di GGT come fattore di rischio per mortalità cardiaca in soggetti con aterosclerosi coronarica, indipendente anche dai livelli di PCR e di glicemia a digiuno. La associazione dell'aumento dei tre parametri mostrava un valore prognostico negativo additivo; al contrario, in quei soggetti in cui tutti e tre i parametri presentavano livelli bassi, il rischio di mortalità risultava molto inferiore.

Un altro gruppo di ricercatori ha evidenziato un valore prognostico indipendente del livello di GGT nei confronti dello *stroke* ischemico, indipendentemente dal consumo di alcool [29].

Dal momento che GGT sembra partecipare alla proliferazione della placca aterosclerotica, una parte della GGT circolante può derivare dalle placche, che sicuramente sono con maggior probabilità presenti in soggetti con elevati fattori di rischio cardiovascolare, ma i dati della letteratura sembrano suggerire più probabilmente che l'aumento di GGT sia presente anche prima dello sviluppo delle placche e che l'associazione con alcuni fattori di rischio preceda lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche. In questo contesto lo stress ossidativo potrebbe essere un possibile mediatore unificante.

L'enzima GGT occupa una posizione di rilievo nel mantenere il sistema di difesa antiossidante intracellulare attraverso la sua mediazione del trasporto del glutatione extracellulare all'interno di numerosi tipi cellulari. La produzione di radicali liberi dell'ossigeno comporta deplezione di glutatione, induce espressione di GGT ed in ultima analisi fa aumentare la attività serica di GGT. Un aumento di attivi-

tà di GGT può rappresentare quindi una risposta allo stress ossidativo ed un incremento dei livelli plasmatici di GGT può identificare dei soggetti con basso grado, ma ormai persistente, di stress ossidativo o comunque di qualche genere di stress cellulare.

Alcuni autori sostengono che l'aumento di GGT rappresenti un marker della presenza di Sindrome Metabolica. Questo può essere riduttivo, ma sicuramente anche nel nostro studio si è evidenziata una associazione con i parametri caratterizzanti la SM.

Un aumento dei livelli di GGT si correla con la steatosi epatica non alcolica, quadro che si associa tipicamente alla SM. Un fegato grasso può determinare sofferenza epatocellulare che può stimolare la sintesi di GGT. Alternativamente un eccesso di grassi nel fegato può aumentare lo stress ossidativo, portando a iperconsumo di GSH con un aumento compensatorio di sintesi di GGT. Infine, una maggior produzione di GGT può essere secondaria ad una infiammazione cronica di basso grado dell'epatocita, indotta dalla steatosi epatica.

È interessante notare come esista nella nostra casistica una correlazione fra livelli plasmatici di GGT e livelli plasmatici di transaminasi. Ma i livelli plasmatici di transaminasi non mostrano, come i livelli di GGT, una significativa correlazione con gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Quindi verosimilmente GGT esprimono qualcosa in più che non un semplice marcatore di epatosteatosi non alcolica, sia pur nell'ambito della Sindrome Metabolica.

È riportato in letteratura che elevati livelli di GGT si accompagnano ad insulino-resistenza e maggior rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 [18-19]. Un moderato incremento dei livelli di GGT, comunque in range di normalità, appare essere un forte marcatore di rischio per la successiva insorgenza di diabete in un *follow-up* di 9 anni, indipendentemente dai classici fattori di rischio per diabete e dagli altri indicatori di insulino resistenza come l'obesità viscerale e l'*HOMA-IR index*.

Almeno due sono le ipotesi interpretative: che una secrezione insulinica, anche moderatamente compromessa, possa favorire un aumento dei livelli di GGT attraverso un incremento della gluconeogenesi epatica. In tal caso la elevazione della GGT può essere vista come marker indiretto di elevata insulino-resistenza a livello epatico e di una compromessa secrezione insulinica, importante determinante della futura insorgenza di diabete. Oppure la associazione fra aumento di GGT e futuro sviluppo di diabete può essere correlato di nuovo allo stress ossidativo ed al ruolo della GGT cellulare nel metabolismo del glutatione ridotto a livello extracellulare. La concentrazione serica di GGT è vista ancora una volta in tal caso come sensibile espressione di stress ossidativo che gioca un ruolo non secondario nello sviluppo di disfunzione della cellula beta e nella insulino-resistenza. In ogni caso quindi la concentrazione plasmatica di GGT può essere di aiuto nell'identificare quei soggetti che sono maggiormente a rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2, anche indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Quanto finora detto spinge inevitabilmente a chiedersi se abbia senso pensare di modificare un aumentato livello plasmatico di GGT e soprattutto se questo sia modificabile. Non esistono dati che dimostrino che la riduzione dei livelli di GGT comporti una riduzione del rischio cardiovascolare, mentre esistono dimostrazioni che la terapia con fibrati ha un effetto favorevole in termini di diminuzione dei livelli di GGT in soggetti ipertrigliceridemicici. Non è comunque, al momento attuale, proponibile alcun intervento farmacologico con l'obiettivo di ridurre i livelli di GGT nell'ottica di controllare l'aumento del rischio cardiovascolare. Può essere sensato un intervento sugli stili di vita, in particolare di tipo dietetico e di aumento della attività fisica.

Tabelle e figure

	media	ds	min	max
ETA' aa	51	8,78	26	69
Sigarette/die n	5,5	10,00	0,0	40
Bicchieri vino/ sett n	8,2	10,31	0,0	60
BMI	27	4,05	17	46
Attività fisica ore/sett	1,6	0,49	1,00	2,00
Circ addome cm	97	11,87	69	142
PAS clinica mmHg	148	15,72	110	200
PAD clinica mmHg	95	9,02	70	130
P differenziale mmHg	53	12,44	10	107
PAS media 24 ore	141	55,31	16	1125
PAD media 24 ore	90	9,23	70	130
PAS giorno mmHg	142	16,72	13	185
PAD giorno mmHg	94	10,26	3	131
PAS notte mmHg	127	16,21	11	175
PAD notte mmHg	80	10,79	57	131
PAS g/n	1,17	0,70	0,11	12,09
PAD g/n	1,18	0,12	0,04	1,57
GLICEMIA mg/dL	92	15,04	54	125
GGT mU/mL	40	42,43	7	519
SGOT mU/mL	22	10,89	10	143
SGPT mU/mL	30	27,03	6	324
COL TOT mg/dL	216	39,23	122	357
HDL-C mg/dL	51	12,61	22	105
COL NON HDL mg/dL	165	40,64	0	290
TRIGLICERIDI mg/dL	132	86,24	27	896
LDL-C mg/dL	139	33,82	28	254
URICEMIA mg/dL	5,4	2,27	2,0	35
CREATININA mg/dL	1,2	4,53	0,57	84
FIBRINOGENO mg/dL	282	58,63	182	490
ENDOT 1 fmol/mL	2,48	3,85	0,01	22,06
IL-6 fmol/ml	2,83	6,73	0,00	37,4
Lp(a) mg/dL	19	21,67	2	146
Omocisteina mmol/L	17	14,73	1,9	169
hs-PCR mg/dL	0,77	4,23	0,02	46
Microalbuminuria mg/l	32	128,26	0	1990
Massa VS g/m2	111	28,97	11,94	206,8
Score Framingham	8,1	7,62	1,0	30

Figura 1. Principali parametri dei 339 soggetti esaminati.

	I quartile		p	IV quartile	
	media	ds		media	ds
ETA' aa	51	7,92	0,889	51	8,98
Sigarette/die n	3,7	8,01	0,001	10,1	13,15
Bicchieri vino/ sett n	3,7	5,84	0,000	12,7	14,09
BMI	25	4,05	0,000	28	3,67
Attività fisica ore/sett	1,5	0,50	0,003	1,8	0,42
Circ addome cm	90	12,20	0,000	100	12,29
PAS clinica mmHg	148	15,29	0,965	148	18,21
PAD clinica mmHg	96	8,20	0,325	97	11,14
P differenziale mmHg	52	12,03	0,517	51	14,87
PAS media 24 ore	138	11,90	0,951	138	9,37
PAD media 24 ore	90	9,43	0,251	88	8,45
PAS giorno mmHg	142	13,33	0,840	142	17,83
PAD giorno mmHg	94	8,41	0,557	93	8,88
PAS notte mmHg	125	22,04	0,823	126	10,97
PAD notte mmHg	80	9,84	0,186	78	8,71
PAS g/n	1,32	1,37	0,334	1,13	0,14
PAD g/n	1,17	0,08	0,162	1,19	0,09
GLICEMIA mg/dL	87	10,48	0,001	98	26,40
GGT mU/mL	15	2,86	0,000	110	73,72
SGOT mU/mL	18	9,07	0,000	30	19,70
SGPT mU/mL	19	20,22	0,000	51	50,45
COL TOT mg/dL	207	30,54	0,001	229	43,26
HDL-C mg/dL	55	13,02	0,041	50	11,48
COL NON HDL mg/dL	152	32,35	0,000	179	45,16
TRIGLICERIDI mg/dL	104	45,63	0,000	169	90,47
LDL-C mg/dL	131	28,19	0,014	146	40,08
URICEMIA mg/dL	4,4	1,44	0,000	5,8	1,59
CREATININA mg/dL	0,89	0,19	0,178	2,63	11,99
FIBRINOGENO mg/dL	279	57,32	0,973	279	59,68
ENDOT 1 fmol/mL	3,16	5,74	0,503	1,98	2,62
IL-6 fmol/ml	2,83	6,71	0,640	3,78	7,14
Lp(a) mg/dL	19	18,83	0,057	13	13,62
Omocisteina mmol/L	16	17,28	0,391	19	14,88
hs-PCR mg/dL	2	8,08	0,511	1	0,50
Microalbuminuria mg/l	40	227,16	0,938	37	65,25
Massa VS g/m2	104	24,92	0,054	115	28,78
Score Framingham	5	6,46	0,000	11	9,18

Figura 2. Confronto tra I e IV quartile di GGT.

	I quartile		p	II quartile	
	media	ds		media	ds
ETA' aa	51	7,92	0,755	51	8,99
Sigarette/die n	4	8,01	0,203	5	10,00
Bicchieri vino/ sett n	4	5,84	0,006	7	9,26
BMI	25	4,05	0,000	27	3,66
Attività fisica ore/sett	2	0,50	0,883	2	0,50
Circ addome cm	90	12,20	0,000	98	10,68
PAS clinica mmHg	148	15,29	0,839	149	14,87
PAD clinica mmHg	96	8,20	0,396	95	8,84
P differenziale mmHg	52	12,03	0,405	54	12,70
PAS media 24 ore	138	11,90	0,775	138	12,70
PAD media 24 ore	90	9,43	0,628	91	9,67
PAS giorno mmHg	142	13,33	0,555	140	24,03
PAD giorno mmHg	94	8,41	0,401	95	9,73
PAS notte mmHg	125	22,04	0,370	128	14,57
PAD notte mmHg	80	9,84	0,560	81	11,41
PAS g/n	1	1,37	0,164	1	0,18
PAD g/n	1	0,08	0,780	1	0,11
GLICEMIA mg/dL	87	10,48	0,022	92	13,31
GGT mU/mL	15	2,86	0,000	24	2,13
SGOT mU/mL	18	9,07	0,148	20	5,33
SGPT mU/mL	19	20,22	0,027	25	9,93
COL TOT mg/dL	207	30,54	0,427	212	42,19
HDL-C mg/dL	55	13,02	0,002	48	12,53
COL NON HDL mg/dL	152	32,35	0,063	163	40,33
TRIGLICERIDI mg/dL	104	45,63	0,101	118	59,84
LDL-C mg/dL	131	28,19	0,099	139	35,51
URICEMIA mg/dL	4,4	1,44	0,000	5,3	1,43
CREATININA mg/dL	0,89	0,19	0,001	0,98	0,17
FIBRINOGENO mg/dL	279	57,32	0,539	285	57,26
ENDOT 1 fmol/mL	3,2	5,74	0,420	2,2	3,24
IL-6 fmol/ml	2,8	6,71	0,956	2,7	7,60
Lp(a) mg/dL	19	18,83	0,451	22	31,11
Omocisteina mmol/L	16	17,28	0,499	18	18,61
hs-PCR mg/dL	1,99	8,08	0,211	0,21	0,21
Microalbuminuria mg/l	40	227,16	0,598	25	59,38
Massa VS g/m2	104	24,92	0,182	111	30,75
Score Framingham	5	6,46	0,003	9	7,92

Figura 3. Confronto tra I e II quartile di GGT.

	I quartile		p	III quartile	
	media	ds		media	ds
ETA' aa	51	7,92	0,865	51	9,26
Sigarette/die n	3,7	8,01	0,257	5,1	9,57
Bicchieri vino/ sett n	3,7	5,84	0,000	10,5	10,38
BMI	25	4,05	0,000	28	3,99
Attività fisica ore/sett	1,5	0,50	0,019	1,7	0,47
Circ addome cm	90	12,20	0,000	99	10,44
PAS clinica mmHg	148	15,29	0,790	147	15,83
PAD clinica mmHg	96	8,20	0,305	94	9,07
P differenziale mmHg	52	12,03	0,678	53	11,09
PAS media 24 ore	138	11,90	0,441	146	95,23
PAD media 24 ore	90	9,43	0,605	89	8,25
PAS giorno mmHg	142	13,33	0,735	143	12,04
PAD giorno mmHg	94	8,41	0,588	93	11,87
PAS notte mmHg	125	22,04	0,389	127	13,90
PAD notte mmHg	80	9,84	0,807	80	11,04
PAS g/n	1,32	1,37	0,137	1,13	0,07
PAD g/n	1,17	0,08	0,988	1,17	0,15
GLICEMIA mg/dL	87	10,48	0,001	93	11,71
GGT mU/mL	15	2,86	0,000	40	8,88
SGOT mU/mL	18	9,07	0,000	23	7,55
SGPT mU/mL	19	20,22	0,000	34	19,31
COL TOT mg/dL	207	30,54	0,005	222	40,47
HDL-C mg/dL	55	13,02	0,000	49	11,53
COL NON HDL mg/dL	152	32,35	0,001	172	43,15
TRIGLICERIDI mg/dL	104	45,63	0,000	153	114,45
LDL-C mg/dL	131	28,19	0,006	144	33,76
URICEMIA mg/dL	4,4	1,44	0,000	6,1	3,18
CREATININA mg/dL	0,89	0,19	0,002	0,96	0,13
FIBRINOGENO mg/dL	279	57,32	0,805	281	60,09
ENDOT 1 fmol/mL	3,16	5,74	0,406	2,27	2,56
IL-6 fmol/ml	2,83	6,71	0,467	1,97	4,35
Lp(a) mg/dL	19	18,83	0,676	18	18,91
Omocisteina mmol/L	16	17,28	0,392	18	8,87
hs-PCR mg/dL	1,99	8,08	0,185	0,32	0,35
Microalbuminuria mg/l	40	227,16	0,752	32	77,88
Massa VS g/m2	104	24,92	0,027	114	28,54
Score Framingham	5	6,46	0,000	9	7,17

Figura 4. Confronto tra I e III quartile di GGT.

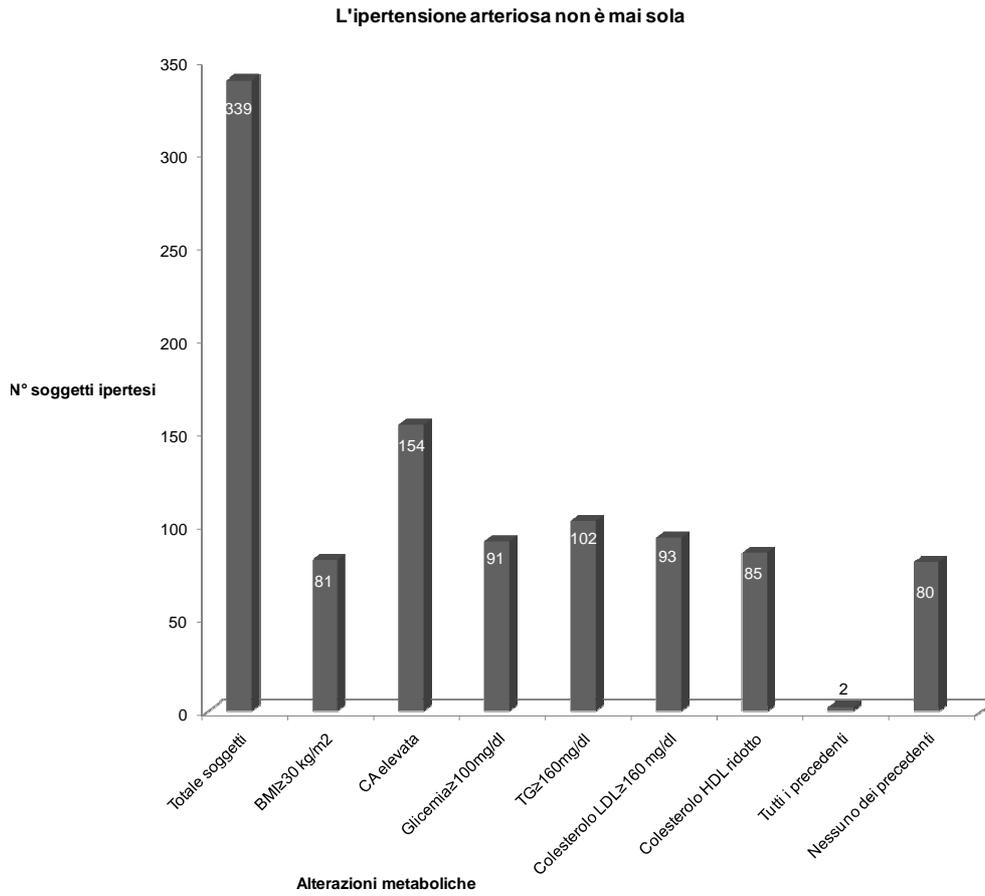


Figura 5. Alterazioni metaboliche nei soggetti ipertesi in studio.

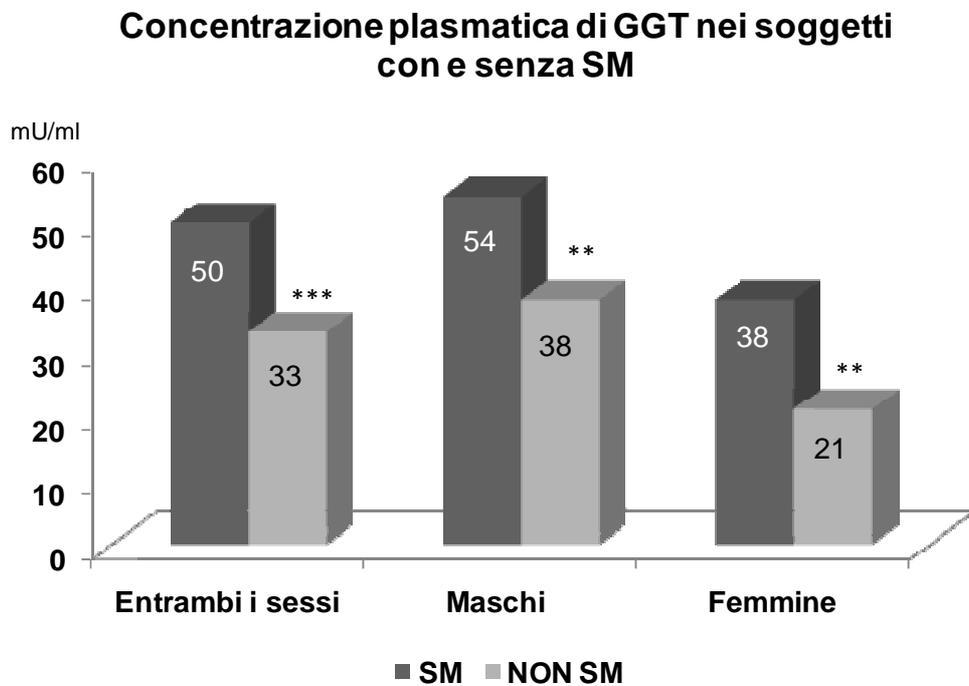


Figura 6. Concentrazione plasmatica di GGT nei soggetti con e senza sindrome metabolica (* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$).

	Media	Ds	P	Media	Ds
ETA' aa	50	8,09	0,001	53	8,29
Sigarette/die n	4,8	8,70	0,686	5,3	9,93
Bicchieri vino/ sett n	7,3	8,35	0,136	9,2	10,84
BMI	26	3,67	0,000	28	4,28
Attività fisica ore/sett	2	0,50	0,548	2	0,50
Circ addome cm	95	11,38	0,004	99	12,35
PAS clinica mmHg	151	15,11	0,062	147	16,00
PAD clinica mmHg	97	8,85	0,020	94	8,47
P differenziale mmHg	54	11,85	0,484	53	13,63
PAS media 24 ore	135	10,03	0,090	148	83,44
PAD media 24 ore	88	7,34	0,002	91	9,23
PAS giorno mmHg	140	14,95	0,006	145	16,22
PAD giorno mmHg	93	7,42	0,020	95	12,08
PAS notte mmHg	123	15,39	0,004	129	16,66
PAD notte mmHg	78	9,34	0,002	82	11,36
PAS g/n	1,18	0,57	0,832	1,20	0,93
PAD g/n	1,19	0,10	0,050	1,17	0,14
GLICEMIA mg/dL	91	12,32	0,124	94	17,80
GGT mU/mL	32	25,47	0,012	45	54,22
SGOT mU/mL	22	13,93	0,938	22	8,45
SGPT mU/mL	29	32,27	0,707	31	23,85
COL TOT mg/dL	210	34,55	0,178	216	41,02
HDL-C mg/dL	51	12,42	0,596	52	13,02
COL NON HDL mg/dL	159	35,10	0,410	163	43,96
TRIGLICERIDI mg/dL	119	71,01	0,249	129	74,57
LDL-C mg/dL	136	30,55	0,740	138	35,84
URICEMIA mg/dL	5,2	3,12	0,283	5,5	1,50
CREATININA mg/dL	0,9	0,17	0,322	1,5	7,00
FIBRINOGENO mg/dL	277	57,17	0,315	285	62,87
ENDOT 1 fmol/mL	3,2	4,33	0,009	1,4	2,24
IL-6 fmol/ml	2,98	7,41	0,315	4,43	7,61
Lp(a) mg/dL	18	22,07	0,688	19	22,35
Omocisteina mmol/L	17	15,10	0,834	18	16,92
hs-PCR mg/dL	0,50	1,78	0,453	0,28	0,27
Microalbuminuria mg/l	33	182,17	0,920	35	81,40
Massa VS g/m2	88	14,35	0,000	132	22,11
Score Framingham	7	7,25	0,005	9	7,68

Figura 7. Confronto tra soggetti con MVS sotto e sopra la mediana.

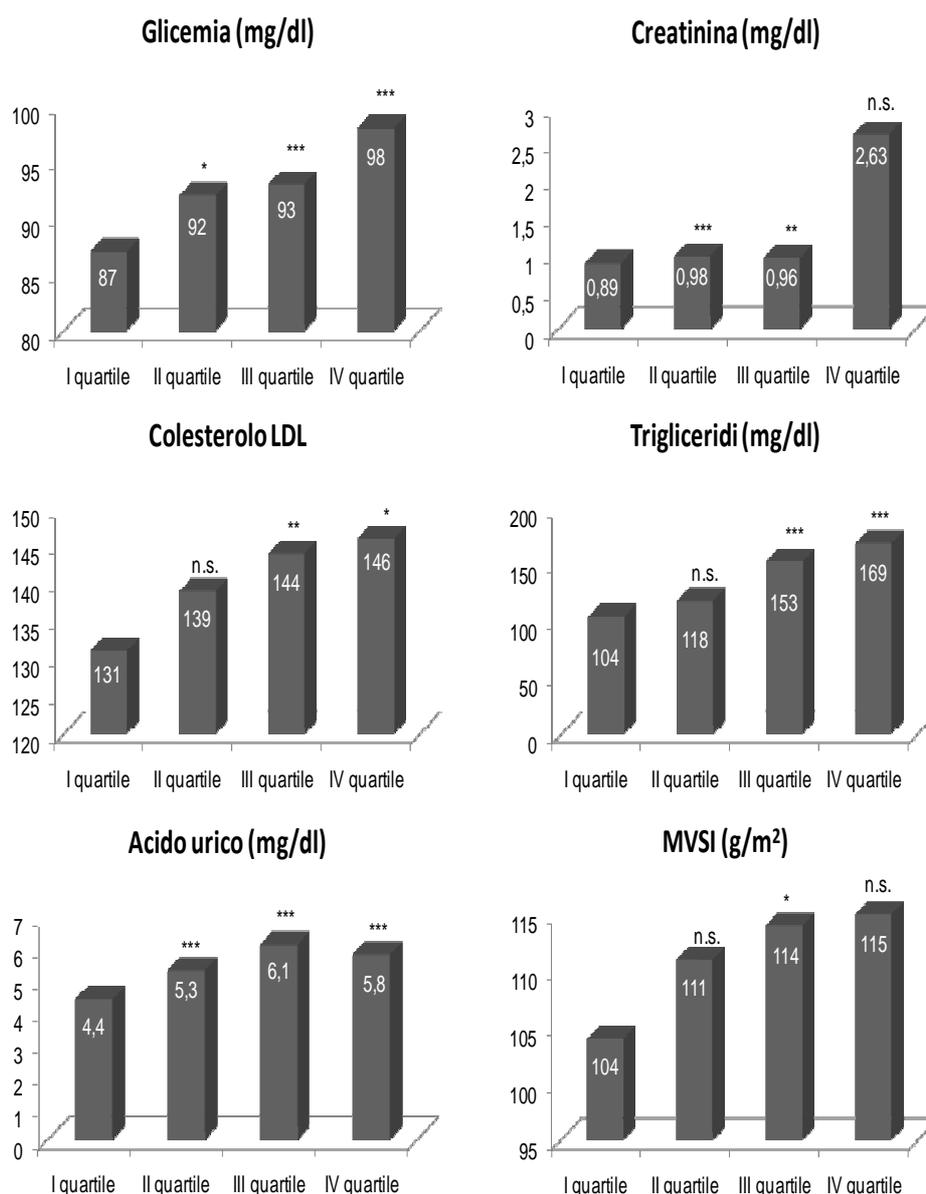


Figura 8. Distribuzione di alcuni parametri di rischio o di danno d'organo nei quattro quartili di concentrazione plasmatica di GGT (* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$).

Bibliografia

1. Ryu S, Chang Y, Kim DI, et al. Gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007;53:71-77.
2. Paolicchi A, Emdin M, Passino C, et al. Beta-lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;186:80-85.
3. Ortega E, Koska J, Salbe AD, et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1419-1422.
4. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-737.
5. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005;28:1757-1762.

6. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso study. Distribution and population determinants of gammaglutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990;132:318-326.
7. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005;112:2078-2080.
8. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaque contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004;109:1440.
9. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995;142:699-708.
10. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003;49:1358-1366.
11. Meisinger C, Lowel H, Heier M, et al. Serum gammaglutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med* 2005;258:527-535.
12. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000;248:230-238.
13. Giral P, Ratzu V, Chapman JC. Letter regarding article by Ruttman E, et al. "gamma-Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults". *Circulation* 2006;113:e299-e300.
14. Onat A, Hergenc G, Karabulut A, et al. Serum gamma-glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med* 2006;43:136-139.
15. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, et al. Gamma-glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver?. *Clin Chem* 2007;53:940-946.
16. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-133.
17. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140-3147.
18. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, et al. Elevated serum levels of ALT and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189:198-205.
19. Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase: another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:4-7.
20. Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;136:80-85.
21. Paolicchi A, Franzini M, Emdin M. The potential roles of gamma-glutamyltransferase activity in the progression of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascular Disease Prevention* 2006;3:205-209.
22. 2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007;5:1105.
23. Ferrannini E. Insulin sensitivity and hypertension. *J of Hypert* 1990;8:S169.
24. Julius S. Is low risk hypertension fact or fiction?. *AmJ Hypert* 2005;18:980.
25. Wannamethee SG. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005;28:2913.
26. Lee DS. GGT and metabolic syndrome, cardiovascular disease and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;27:127.
27. Emdin M. Additive prognostic value of GGT in coronary artery disease. *International J of Cardiol* 2009;136:80.
28. Jousilahti P. Serum GGT, self reported alcohol drinking and the risk of stroke. *Stroke* 2003;31:1851.
29. Gautier A. Risk factor for incident type 2 diabetes in individuals with BMI <27: the role of GGT. DESIR Study. *Diabetologia* 2010;53:247.
30. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, et al. γ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-2137.
31. Hermida R. Association of Metabolic Syndrome and blood pressure non dipping profile in untreated Hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:307.
32. Ukkola O. Non dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle aged subject. *Hypertension Research* 2009;32:1022.
33. Grundy SM. GGT: another biomarker for metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:4.