

文章编号 1006-8147(2014)02-0147-03

论著

## 2型糖尿病患者血清 $\gamma$ -谷氨酰转移酶与胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系

武鑫, 李明珍, 孙丽荣

(天津医科大学代谢病医院痛风科, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津 300070)

**摘要** 目的: 观察血清 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)水平与2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞功能之间的关系。方法: 选取2型糖尿病患者240例, 根据GGT水平四分位数分组, 由低到高分为Q1组( $\text{GGT} \leq 16.4 \text{ IU/L}$ )62例、Q2组( $16.4 \text{ IU/L} < \text{GGT} \leq 26.4 \text{ IU/L}$ )59例、Q3组( $26.4 \text{ IU/L} < \text{GGT} \leq 42.9 \text{ IU/L}$ )61例、Q4组( $\text{GGT} > 42.9 \text{ IU/L}$ )58例。收集所有患者一般临床资料, 评估胰岛 $\beta$ 细胞功能, 分析血清GGT与胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系。结果: (1)稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )、胰岛素曲线下面积( $\text{AUC}_{\text{INS}}$ )随着GGT水平的升高从Q1组到Q4组依次升高( $P < 0.01$ ); (2)胰岛素敏感指数(ISI)随着GGT水平的升高从Q1组到Q4组依次下降( $P < 0.01$ ); (3)GGT与HOMA-IR( $r_s = 0.372$ )、HOMA- $\beta$ ( $r_s = 0.369$ )、 $\text{AUC}_{\text{INS}}$ ( $r_s = 0.359$ )、胰岛素30 min增量( $\Delta I_{30}$ )与血糖30 min增量( $\Delta G_{30}$ )比值( $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ )( $r_s = 0.201$ )呈正相关(均 $P < 0.01$ ); 与ISI( $r_s = -0.326$ ,  $P < 0.01$ )呈负相关; (4)多元回归分析显示GGT为HOMA-IR的独立危险因子( $P < 0.05$ )。结论: 2型糖尿病患者血清GGT水平对胰岛素抵抗及胰岛素分泌有一定影响。

**关键词** 糖尿病, 2型;  $\gamma$ -谷氨酰转移酶; 胰岛 $\beta$ 细胞

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

### Association of serum gamma-glutamyltransferase with islet $\beta$ cell function in type 2 diabetic patients

WU Xin, LI Ming-zhen, SUN Li-rong

(Department of Diabetes and Gout, Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Hormones and Development of the Ministry of Health, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To study the association of serum gamma-glutamyltransferase (GGT) concentration with islet  $\beta$  cell function in type 2 diabetic patients. **Methods:** A total of 240 cases with type 2 diabetes were divided into four groups according to GGT concentration quartile: group Q1 ( $\text{GGT} \leq 16.4 \text{ IU/L}$ ), group Q2 ( $16.4 \text{ IU/L} < \text{GGT} \leq 26.4 \text{ IU/L}$ ), group Q3 ( $26.4 \text{ IU/L} < \text{GGT} \leq 42.9 \text{ IU/L}$ ), group Q4 ( $\text{GGT} > 42.9 \text{ IU/L}$ ), with 62, 59, 61, 58 patients respectively. The general clinical data of all patients were collected and the  $\beta$  cell function were evaluated to analyze the relationship between serum GGT and islet  $\beta$  cell function. **Results:** (1) Homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR), islet  $\beta$  cell function index (HOMA- $\beta$ ), area under curve of insulin ( $\text{AUC}_{\text{INS}}$ ) were elevated significantly and progressively from group Q1 to group Q4 ( $P < 0.01$ ); (2) Insulin resistance index (ISI) decreased significantly and progressively from group Q1 to group Q4 ( $P < 0.01$ ); (3) GGT was positively correlated with HOMA-IR ( $r_s = 0.372$ ), HOMA- $\beta$  ( $r_s = 0.369$ ),  $\text{AUC}_{\text{INS}}$  ( $r_s = 0.359$ ), the ratio of insulin to glucose from 0 to 30 min ( $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ ) ( $r_s = 0.201$ ) ( $P < 0.01$ ), but was negatively correlated with ISI ( $r_s = -0.326$ ,  $P < 0.01$ ); (4) Multiple stepwise regression analysis showed that GGT was an independent risk factor of HOMA-IR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The serum GGT concentration in type 2 diabetic patients can influence insulin resistance and insulin secretion.

**Key words** diabetes mellitus, type 2;  $\gamma$ -GGT; islet  $\beta$  cell

长期以来, 血清 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)被认为是诊断肝胆疾病尤其是酒精性肝损伤的重要参考指标。近几年, 众多研究显示GGT为2型糖尿病发生的重要预测因子<sup>[1-3]</sup>。此外, 国外一项Meta分析表明与血清丙氨酸转移酶相比, GGT能更好地预测糖尿病的发生<sup>[4]</sup>。本研究对240例2型糖尿病患者进行分析, 旨在探讨GGT与2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞功能之间的相关性。

**作者简介** 武鑫(1988-), 女, 硕士在读, 研究方向: 内分泌与代谢病; 通信作者: 孙丽荣, E-mail: Sunlirong10@sina.com。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2012年12月-2013年4月在我院住院的2型糖尿病患者240例, 男性109例, 女性131例, 平均年龄53岁, 平均病程7年, 均口服降糖药治疗。2型糖尿病诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)标准, 并排除急性心脑血管事件、感染、酮症、应激状态、慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传性肝病、大量饮酒者。根据GGT水平四分位数分组, 由低到高分为Q1组( $\text{GGT} \leq 16.4 \text{ IU/L}$ )62例、Q2组( $16.4 \text{ IU/L} < \text{GGT} \leq$

26.4 IU/L)59 例、Q3 组(26.4 IU/L <GGT ≤42.9 IU/L)61 例、Q4 组(GGT >42.9 IU/L)58 例。

## 1.2 方法

1.2.1 人体参数及生化指标检测 收集所有患者的身高、体质量,计算体质量指数(BMI);血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],肝功能、肾功能指标、血尿酸(SUA)(日立 7600A-020 全自动分析仪测定);口服 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)0、30、60、120、180 min 血糖[采用 ROCHE MODU-LARP800 全自动生化分析仪(德国)、己糖激酶法测定]及胰岛素[采用 ROCHE E170 电化学发光仪(德国)、电化学发光法测定]。

1.2.2 胰岛素抵抗及 β 细胞分泌功能评估 (1)胰岛素抵抗:采用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数[HOMA-IR=空腹血糖(FPG)×空腹胰岛素(FINS)/22.5],胰岛素敏感指数[ISI=-Ln(FPG×FINS)]评价胰岛素敏感性;(2)胰岛 β 细胞分泌功能:①胰岛 β 细胞早相分泌功能:采用胰岛素 30 min 增量(ΔI<sub>30</sub>)与

表 1 各组一般临床特征( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 The general characteristics of subjects in various groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别/男/女	年龄/岁	病程/年	FPG/(mmol/L)	PG2h/(mmol/L)	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	TC*/(mmol/L)	TC/(mmol/L)
Q1	62	29/33	52.72±14.31	7.08±6.78	7.72±1.95	17.02±4.65	24.98±4.09	0.24±0.56	5.04±0.82
Q2	59	26/33	55.81±11.89	7.42±7.02	7.79±1.92	19.08±4.79 <sup>a</sup>	26.68 ±3.79 <sup>a</sup>	0.43±0.47	4.84±0.94
Q3	61	28/33	53.92±9.73	8.28±7.25	8.04±1.74	19.38±4.39 <sup>b</sup>	27.43±3.97 <sup>b</sup>	0.62±0.59 <sup>b</sup>	5.31±1.23
Q4	58	26/32	51.19±12.73	6.03±5.22	8.33±3.05	19.49±4.14 <sup>b</sup>	27.78±3.46 <sup>b</sup>	0.80±0.54 <sup>bd</sup>	5.29±0.59
F/χ <sup>2</sup>		0.103	1.483	1.102	0.921	3.839	6.366	11.139	2.923

组别	例数	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	BUN/(mmol/L)	SCr*/(μmol/L)	ALT*/(IU/L)	AST*/(IU/L)	SUA/(μmol/L)
Q1	62	3.21±0.66	1.37±0.28	5.61±1.79	4.09±0.26	2.72±0.46	2.72±0.40	265.00±71.99
Q2	59	3.02±0.72	1.26±0.28	5.77±1.85	4.20±0.29	3.05±0.51 <sup>b</sup>	2.88±0.35	289.37±87.86
Q3	61	3.33±0.98	1.31±0.32	5.84±1.43	4.21±0.23	3.07±0.51 <sup>b</sup>	2.92±0.40 <sup>a</sup>	331.61±96.60 <sup>bc</sup>
Q4	58	3.17±0.77	1.37±0.30	5.34±2.35	4.18±0.29	3.64±0.77 <sup>bdf</sup>	3.30±0.57 <sup>bdf</sup>	342.16±96.29 <sup>bd</sup>
F		1.568	1.699	0.748	1.743	21.753	18.720	7.836

\*:数据经自然对数转换;与 Q1 组比,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;与 Q2 组比,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01;与 Q3 组比,<sup>e</sup>P<0.01

2.2 各组胰岛素抵抗、胰岛素敏感性及 β 细胞分泌功能相关指标的比较 见表 2。

表 2 各组胰岛素抵抗及 β 细胞功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 The comparison of insulin resistance and β cell function among various groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HOMA-IR*	HOMA-β*	ΔI <sub>30</sub> /ΔG <sub>30</sub> *	AUC <sub>INS</sub> *	ISI
Q1	62	0.56±0.67	3.31±0.89	0.25±0.98	8.07±0.67	-2.45±0.45
Q2	59	1.26±0.78 <sup>a</sup>	3.86±0.87 <sup>a</sup>	0.37±0.98	8.49±0.70 <sup>a</sup>	-2.85±0.38 <sup>a</sup>
Q3	61	1.31±1.00 <sup>a</sup>	3.97±1.28 <sup>a</sup>	0.49±1.00	8.53±0.95 <sup>a</sup>	-2.85±0.52 <sup>a</sup>
Q4	58	1.57±0.96 <sup>a</sup>	4.23±0.77 <sup>a</sup>	0.69±1.07	8.83±0.77 <sup>abc</sup>	-2.94±0.43 <sup>a</sup>
F		15.142	9.378	2.056	9.797	14.347

\*:数据经自然对数转换;与 Q1 组比,<sup>a</sup>P<0.01;与 Q2 组比,<sup>b</sup>P<0.05;与 Q3 组比,<sup>c</sup>P<0.05

血糖 30 min 增量(ΔG<sub>30</sub>)比值(ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub>)评价;②整体 β 细胞分泌功能:采用胰岛素曲线下面积[AUC<sub>INS</sub>=15×FINS+30×(30 min 胰岛素+180 min 胰岛素)+45×60 min 胰岛素+60×120 min 胰岛素]及稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数 [HOMA-β=(20×FINS)/(FPG-3.5)]评价。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,定量资料多组间比较符合正态分布及方差齐性采用 ANOVA 方差分析,非正态分布者经自然对数转换为正态分布后进行分析。定性资料间率的比较采用 χ<sup>2</sup> 检验。各变量间相关关系采用 Spearman 相关分析。多因素分析采用多元线性逐步回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征 各组一般临床特征比较,4 组性别、年龄、病程、FPG、TC、LDL-C、HDL-C、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)无差异。BMI、糖负荷后 2 h 血糖(PG2h)、TG、SUA、丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)从 Q1 到 Q4 组均依次升高,均有差异,见表 1。

2.2.1 胰岛素抵抗 HOMA-IR 随着 GGT 水平的升高在各组依次增高,从 Q2 开始差异有统计学意义(P<0.01)。

2.2.2 胰岛素敏感性 ISI 随着 GGT 水平的升高在各组依次减低,从 Q2 开始差异有统计学意义(P<0.01)。

2.2.3 β 细胞分泌功能 (1)反应 β 细胞早相分泌功能的指标 ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub> 随着 GGT 水平的升高在各组依次增高,差异无统计学意义。(2)反应整体 β 细胞分泌功能的指标 AUC<sub>INS</sub> 及 HOMA-β 均随着 GGT 水平的升高在各组依次增高,从 Q2 开始差异有统计学意义(P<0.01)。

2.3 GGT与反应胰岛素抵抗及 $\beta$ 细胞分泌功能各参数间的相关性分析 相关分析发现,GGT与HOMA-IR( $r_s=0.372$ )、HOMA- $\beta$ ( $r_s=0.369$ )、AUC<sub>INS</sub>( $r_s=0.359$ )、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ ( $r_s=0.201$ )呈正相关(均 $P<0.01$ );与ISI( $r_s=-0.326$ , $P<0.01$ )呈负相关。

2.4 影响胰岛素抵抗及 $\beta$ 细胞分泌功能的多因素回归分析

2.4.1 胰岛素抵抗 以HOMA-IR(经自然对数转换)为因变量,以年龄、性别、BMI、TG、SUA、AST、ALT、GGT为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示BMI及GGT为HOMA-IR的独立危险因素(标准化 $\beta$ 分别为0.304、0.139, $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。

2.4.2  $\beta$ 细胞分泌功能 分别以HOMA- $\beta$ 、AUC<sub>INS</sub>、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ (经自然对数转换)为因变量,以年龄、性别、BMI、TG、SUA、AST、ALT、GGT为自变量进行多元逐步回归分析,结果GGT均未进入回归方程。

### 3 讨论

本研究发现,随着GGT水平的升高,胰岛素抵抗加重,胰岛素敏感性减低,且多元逐步回归分析进一步显示GGT为HOMA-IR的独立危险因素,说明GGT与2型糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关。近年来研究发现,血清GGT与氧化应激有密切联系,可能为氧化应激的标志<sup>[5]</sup>,第一,GGT分解细胞外谷胱甘肽(GSH)从而为细胞内GSH的合成提供原料<sup>[6-7]</sup>;第二,GGT直接参与活性氧的产生<sup>[8]</sup>。Park等<sup>[9]</sup>发现氧化应激与胰岛素抵抗有一定关系,目前普遍认为,2型糖尿病患者体内的高血糖可引起氧化应激,推测GGT与HOMA-IR的相关性可能与糖尿病患者体内的氧化应激状态有关。胰岛素抵抗为2型糖尿病发病的重要病理机制之一,贯穿糖尿病发生发展的全过程,GGT可能为影响胰岛素抵抗的重要因素之一。

通过评估 $\beta$ 细胞分泌功能,本研究发现,随着GGT水平的升高, $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、HOMA- $\beta$ 、AUC<sub>INS</sub>从Q1组到Q4组依次升高,但多元逐步回归分析结果显示GGT不是 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、HOMA- $\beta$ 、AUC<sub>INS</sub>的独立危险因素,可能是由于患者糖尿病病程较短,随着胰岛素抵抗加重,胰岛 $\beta$ 细胞尚有一定的代偿分泌能力,与Bonnet等<sup>[10]</sup>在健康人群中的研究类似。同时发现FPG及PG2h从Q1组到Q4组依次升高,且PG2h从Q2组开始差异有统计学意义,提示随着GGT水平升高,2型糖尿病患者的血糖水平也受到影响。此外,本研究发现随着GGT水平的升高,BMI、PG2h、TG、SUA从Q1组到Q4组依次升高,肥胖症、2型糖尿病或糖调节受损、血脂异常为代谢综

合征的重要组成部分,提示GGT与代谢综合征密切相关,与既往文献<sup>[11-12]</sup>报道一致。

综上所述,血清GGT水平与2型糖尿病患者胰岛素抵抗及 $\beta$ 细胞分泌功能有密切关系。本研究显示从Q2组开始HOMA-IR、 $\beta$ 细胞分泌功能相关指标及血糖的变化已有统计学意义,提示GGT在正常范围内升高时,2型糖尿病患者胰岛素敏感性、 $\beta$ 细胞分泌功能及血糖已开始发生变化,因此,在临床工作中,为了更有效的控制血糖,除合理应用降糖药物外,还应重视糖尿病患者血清GGT水平的监测并且有必要将其控制在合理范围内。

#### 参考文献:

- [1] Lqbal A, Lftikhar U, Ali F A, et al. Comparison of gamma glutamyl-transferase in normal and in type 2 diabetics[J]. J Pak Med Assoc, 2010, 60(11): 945
- [2] Gautier A, Balkau B, Lange C, et al. Risk factors for incident type 2 diabetes in individual with a BMI of  $<27 \text{ kg/m}^2$  the role of gamma-glutamyltransferase[J]. Diabetologia, 2010, 53(2): 247
- [3] 周娜,梁军,腾飞,等.血清 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶与空腹血糖受损的相关性[J].中华糖尿病杂志,2012,4(4): 216
- [4] Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and incident diabetes The British Women's Heart and Health Study and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 741
- [5] Nakagawa H, Isogawa A, Tateishi R, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase level is associated with serum superoxide dismutase activity and metabolic syndrome in a Japanese population[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(2): 187
- [6] Zhang H, Forman H J. Redox regulation of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase[J]. Am J Respir Cell Mol Bio, 2009, 41(5): 509
- [7] Lee D H, Jacobs D R Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of exposure of various environment pollutants[J]. Free Radic Res, 2009, 43(6): 533
- [8] Lee D H, Blomhoff R, Jacobs D R Jr. Is serum gamma-glutamyl-transferase a marker of oxidative stress[J]. Free Radic Res, 2004, 38(6): 535
- [9] Park K, Cross M, Lee D H, et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1302
- [10] Bonnet F, Ducluzeau P H, Gastaldelli A, et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women[J]. Diabetes, 2011, 60(6): 1660
- [11] Lee D S, Evans J C, Robins S J, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: The framingham heart study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 127
- [12] Jo S K, Lee W Y, Rhee E J, et al. Serum  $\gamma$ -glutamyl transferase activity predicts future development of metabolic syndrome defined by 2 different criteria[J]. Clin Chim Acta, 2009, 403(1/2): 234

(2013-11-13 收稿)