

文章编号 1006-8147(2015)03-0248-04

2型糖尿病患者代谢综合征组分与血清谷氨酰转肽酶的相关性研究

张甜,李明珍,孙丽荣,耿思思,郭亚楠

(天津医科大学代谢病医院糖尿病痛风科,天津 300070)

摘要 目的:探讨2型糖尿病(T2DM)患者代谢综合征(MS)组分与血清谷氨酰转肽酶(γ -GGT)的相关性。方法:445例T2DM患者按MS组分数目分为A、B、C、D组,分别包含1、2、3、4个MS组分,按血清 γ -GGT水平分为正常组与异常组,比较不同组间 γ -GGT、血糖、血压、血脂、胰岛素及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标。结果:(1)随MS组分的增加,BMI、TG、SUA、 γ -GGT水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$);C、D组SBP、DBP、TC、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR明显高于A、B组,B组DBP、HOMA-IR高于A组,C、D组HDL-C明显低于A、B组,D组HDL-C低于C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2) γ -GGT异常组年龄轻、病程短,且BMI、DBP、TG、FIns、HOMA-IR、SUA、 γ -GGT、ALT、AST高于正常组($P<0.05$)。(3)Pearson相关分析显示, γ -GGT与BMI、DBP、SUA、TG、FIns、HOMA-IR呈正相关($r=0.296, 0.134, 0.411, 0.106, 0.089, 0.082, P<0.05$),与年龄、病程呈负相关($r=-0.088, -0.188, P<0.05$)。多元逐步线性回归分析显示, γ -GGT与BMI、SUA、TG、HOMA-IR呈正相关($B=0.016, 0.002, 0.081, 0.078, P<0.05$),与病程呈负相关($B=-0.011, P<0.05$)。(4)Logistic回归分析示,BMI、TG、FIns、SUA是血清 γ -GGT升高的独立危险因素。结论:T2DM患者MS组分与血清 γ -GGT水平密切相关,BMI、TG、FIns、SUA是血清 γ -GGT升高的独立危险因素。

关键词 2型糖尿病;谷氨酰转肽酶;代谢综合征

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

Association of metabolism syndrome and its components with serum γ -glutamyl transpeptidase in patients with type 2 diabetes

ZHANG Tian, LI Ming-zhen, SUN Li-rong, GENG Si-si, GUO Ya-nan

(Department of Gout, Metabolic Diseases Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the association of metabolism syndrome (MS) and its components with serum γ -glutamyl transpeptidase (γ -GGT) in patients with type 2 diabetes. **Methods:** Four hundred and forty five type 2 diabetic patients according to the MS group number were divided into A, B, C and D group, respectively with 1, 2, 3, 4 MS components. And then patients were divided into normal and abnormal groups according to the levels of serum γ -GGT. γ -GGT, blood glucose, blood pressure, blood lipid, insulin and insulin resistance index (HOMA-IR) and other indicators of different groups were compared. **Results:** (1) As the increase of MS component, the level of BMI, TG, SUA, γ -GGT increased gradually ($P<0.05$); Compared with group A, B, the levels of SBP, DBP, TC, LDL-C, HDL-C, HOMA-IR increased significantly in group C, D. The level of DBP, HOMA-IR in group B were higher than group A. Compared with group A, B, the level of HDL-C decreased significantly in group C, D and the level of HDL-C in group D was lower than group C ($P<0.05$). (2) Abnormal γ -GGT group presented with young age and short duration, and compared with normal group, the levels of BMI, DBP, TG, FIns, HOMA-IR, SUA, γ -GGT, ALT, AST in the group increased significantly ($P<0.05$). (3) Pearson correlation analysis revealed γ -GGT was positive correlation with BMI, DBP, SUA, TG, FIns, HOMA-IR ($r=0.296, 0.134, 0.411, 0.106, 0.089, 0.082, P<0.05$), and a negative correlation with age and duration ($r=-0.088, -0.188, P<0.05$). Multiple linear regression showed γ -GGT was positively correlated with BMI, SUA, TG, HOMA-IR ($B=0.016, 0.002, 0.081, 0.078, P<0.05$), and a negative correlation with duration ($B=-0.011, P<0.05$). (4) Logistic regression showed BMI, TG, FIns, SUA were independent risk factors for elevated serum γ -GGT. **Conclusion:** In patients with type 2 diabetes, MS and its components are closely correlated with serum γ -GGT and BMI, TG, FIns and SUA are independent risk factors for elevated serum γ -GGT.

Key words diabetes mellitus, type 2; γ -glutamyl transpeptidase; metabolic syndrome

血清谷氨酰转肽酶(γ -GGT)以往被认为是乙醇摄入及肝胆疾病的生物学标志,近年来,有研究

表明血清 γ -GGT水平升高是糖尿病、代谢综合征(MS)、心血管疾病发生的独立预测指标^[1-2]。MS是指肥胖、高血压、高血糖、脂代谢紊乱等代谢异常,是引发心血管疾病的危险因素,同时参与2型糖尿病(T2DM)的发生发展。本研究主要探讨T2DM患者

作者简介 张甜(1988-),女,硕士在读,研究方向:2型糖尿病与痛风,高尿酸血症基础与临床研究;通信作者:孙丽荣,E-mail: sunlirong10@sina.com。

代谢综合征各组分与血清 γ -GGT 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月-2014 年 5 月我院住院 T2DM 患者 445 例(男 218 例,女 227 例),平均年龄(55.16 ± 10.84)岁,平均病程(6.44 ± 5.93)年,T2DM 诊断参照 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[3]。根据 2004 年中华医学会糖尿病学分会(CDS)的诊断标准,具备以下 4 项组成成分中的 3 项或全部者诊断为 MS:(1)超重和(或)肥胖:体质指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;(2)高血糖:FPG $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 及(或)2hPG $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,及(或)已确诊为糖尿病并治疗者;(3)高血压:BP $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ 及(或)已确诊为高血压并治疗者;(4)血脂紊乱:空腹血浆甘油三酯(TG) $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$,及(或)空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男)或 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女)。按 MS 组分多少分 A、B、C、D 组,4 组分别包含 1、2、3、4 个 MS 组分。排除标准:乙、丙型肝炎及携带者;自身免疫性肝病者;胆道疾病者;大量饮酒史者(酒精摄入:男 $> 20 \text{ g/d}$,女 $> 10 \text{ g/d}$);药物毒物影响者;肝肿瘤及其他肿瘤疾病者等。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 记录研究对象性别、年龄、身高、体质量,计算 BMI,测量血压。禁食 8~12 h,次晨空腹取静脉血,检测血总胆固醇(TC)、TG、HDL-C、低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C)、 γ -GGT、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、血清门冬氨酸转氨酶(AST)、尿酸(SUA),由全自动生化仪(德国 Bayer 公司)采用酶法测定。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用电化学发光法测定。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。 γ -GGT 正常参考值范围 0~50 U/L,按 γ -GGT 水平分为 γ -GGT 正常组(γ -GGT $\leq 50 \text{ U/L}$),GGT 异常组(γ -GGT $> 50 \text{ U/L}$)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件进行统计分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者进行自然对数转换。多组间计量资料比较采用单因素方差分析,两组间计量资料比较采用 LSD 法。 γ -GGT 与各指标的相关性采用 Pearson 法及多元逐步线性回归分析。采用 Logistic 回归分析 γ -GGT 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组间一般临床特征比较 随 MS 组分的增加,BMI、TG、SUA、 γ -GGT 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);C、D 组 SBP、DBP、TC、LDL-C、HOMA-IR 明显高于 A、B 组,B 组 DBP、HOMA-IR 高于 A 组,C、D 组 HDL-C 明显低于 A、B 组,D 组 HDL-C 低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 组间年龄、病程、FPG、2hPG、FINS、ALT、AST 差异无统计学意义(表 1)。

表 1 4 组一般临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general clinical characteristics among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/(男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m ²)	SBP/(mmHg)	DBP/(mmHg)	FPG/ (mmol/L)	2hPG/ (mmol/L)	*FIns/ (mIU/L)	*HOMA-IR
A 组	33(23/10)	53.79±7.89	5.84±7.10	22.61±1.79	120.91±10.71	75.30±6.24	7.04±1.93	18.34±4.99	1.97±0.67	0.77±0.77
B 组	128(58/70)	55.11±10.77	6.36±5.73	23.79±3.01 [*]	129.56±17.53	77.70±8.67 [*]	7.25±1.86	17.68±4.00	1.98±0.60	0.82±0.66 [*]
C 组	184(92/92)	55.14±10.77	6.80±6.13	25.93±3.63 ^{**}	138.56±20.30 ^{**}	81.62±10.92 ^{**}	7.53±1.88	17.94±4.17	2.05±0.58	0.92±0.66 ^{**}
D 组	100(45/55)	55.73±11.95	6.06±5.41	28.23±2.88 ^{**△}	139.75±17.25 ^{**}	81.85±10.27 ^{**}	7.73±2.33	17.95±4.10	2.16±0.51	1.05±0.57 ^{**}

组别	例数/(男/女)	*TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	SUA/(μmol/L)	*γ-GGT/(U/L)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)
A 组	33(23/10)	0.06±0.32	4.68±0.88	3.04±0.73	1.32±0.23	222.18±48.84	2.95±0.48	20.90±11.74	19.23±6.51
B 组	128(58/70)	0.30±0.51 [*]	4.81±0.90	3.07±0.73	1.27±0.24	236.45±62.54 [*]	3.00±0.64 [*]	22.26±16.70	19.60±7.20
C 组	184(92/92)	0.55±0.57 ^{**}	5.18±1.14 ^{**}	3.35±0.96 ^{**}	1.22±0.23 ^{**}	247.07±62.36 ^{**}	3.16±0.66 ^{**}	24.63±18.33	20.69±10.95
D 组	100(45/55)	0.93±0.31 ^{**△}	5.33±1.08 ^{**}	3.39±0.88 ^{**}	1.15±0.22 ^{**△}	264.70±67.34 ^{**△}	3.40±0.64 ^{**△}	24.72±12.79	20.81±8.10

1、*:经自然对数转换;与 A 组比较,* $P < 0.05$,与 B 组比较,** $P < 0.05$,与 C 组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 型糖尿病患者多合并肥胖、血压、血脂异常,故 A 组单纯糖尿病组例数较少

3、表中收缩压及舒张压均为未干预或干预后未达标血压值

2.2 γ -GGT 正常组与异常组间一般临床特征比较

γ -GGT 异常组年龄轻、病程短,且 BMI、DBP、TG、FIns、HOMA-IR、SUA、 γ -GGT、ALT、AST 高于正常组($P < 0.05$);两组 SBP、FPG、2hPG、TC、LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义(表 2)。

2.3 γ -GGT 与各指标间的相关性分析

Pearson 相关分析显示, γ -GGT 与 BMI、DBP、SUA、TG、FIns、HOMA-IR 呈正相关($r = 0.296, 0.134, 0.411, 0.106, 0.089, 0.082, P < 0.05$),与年龄、病程呈负相关($r = -0.088, -0.188, P < 0.05$)。以 γ -GGT 为因变量进行多

元逐步线性回归分析显示,γ-GGT 与 BMI、SUA、TG、HOMA-IR 呈正相关($B=0.016,0.002,0.081,0.078, P<0.05$),与病程呈负相关($B=-0.011, P<0.05$)。

2.4 Logistic 回归分析 以 γ-GGT 为因变量,以病

程、年龄、性别、BMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C、FIns、HOMA-IR、SUA 为协变量,进行 Logistic 回归分析,结果示 BMI、TG、FIns、SUA 是血清 γ-GGT 升高的危险因素(表 3)。

表 2 γ-GGT 正常与异常组间一般临床特征比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of general clinical characteristics between two groups with normal and abnormal γ-GGT ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/(男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m ²)	SBP/(mmHg)	DBP/(mmHg)	FPG/(mmol/L)	2hPG/(mmol/L)	Fins/(mIU/L)*
γ-GGT 正常组	375(178/197)	55.69±10.34	6.88± 5.13	25.20± 3.34	134.03±19.13	79.57± 9.98	7.44± 1.99	17.98± 4.19	2.02± 0.58
γ-GGT 异常组	70(40/30)	52.31±12.93 [▲]	4.03± 3.26 [▲]	27.65± 4.48 [▲]	134.00±18.25	82.78±10.34 [▲]	7.56± 2.05	17.45± 4.00	2.19± 0.56 [▲]

组别	HOMA-IR*	TG/(mmol/L)*	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	γ-GGT/(U/L)*	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	SUA/(μmol/L)
γ-GGT 正常组	0.88± 0.66	0.51± 0.37	5.06± 1.07	3.27± 0.88	1.23± 0.24	2.93± 0.42	17.77± 5.81	19.68±10.34	232.60±44.05
γ-GGT 异常组	1.07± 0.63 [▲]	0.62± 0.46 [▲]	5.11± 1.02	3.29± 0.88	1.21± 0.22	4.34± 0.34 [▲]	31.00±14.25 [▲]	44.35±25.30 [▲]	318.65±96.05 [▲]

*:经自然对数转换;与 γ-GGT 正常组比较,▲ $P<0.05$

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of multiple factors

变量	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
BMI	0.078	0.045	3.001	1.081	1.004~1.181	0.043
TG	0.898	0.450	3.971	2.454	1.015~5.934	0.026
FIns	0.508	0.225	5.102	1.662	1.069~2.581	0.004
SUA	0.022	0.003	49.574	1.022	1.016~1.029	0.000

3 讨论

血清 γ-GGT 以往被认为是乙醇摄入及肝胆疾病的生物学标志。近年来研究发现血清 γ-GGT 与多种代谢紊乱密切相关。一项横断面研究纳入 7 390 例健康体检人群,发现较高水平的血清 γ-GGT 与 MS 所有组分密切相关,肥胖人群 MS 发生风险随 γ-GGT 四分位的递增而显著提高^[4]。此外,有研究表明血清 γ-GGT 是早期诊断和预测糖耐量受损及 MS 发生的敏感指标^[5],随 γ-GGT 四分位的递增,MS 组分的数目增加,胰岛素抵抗明显加重^[6]。本研究发现,随着 MS 组分数目的增多,血清 γ-GGT 水平逐渐升高,γ-GGT 异常组较正常组 BMI、DBP、TG、SUA 水平均明显升高,多元逐步线性回归分析显示 γ-GGT 与 BMI、TG、SUA 独立相关,且 Logistic 回归分析示,BMI、TG、SUA 是血清 γ-GGT 的危险因素,提示 MS 组分与血清 γ-GGT 之间存在明显的相关性。γ-GGT 异常组与正常组比较,年龄轻,病程短,代谢紊乱更明显,提示较高水平的血清 γ-GGT 可能使 2 型糖尿病及代谢综合征发病提前,进展加快。本研究中,不同组间 FPG 与 2hPG 差异无统计学意义,

考虑可能与住院患者院外长期血糖控制不佳有关。

目前观点认为胰岛素抵抗是 MS 发病的中心环节^[7],且胰岛素抵抗贯穿于 2 型糖尿病发病的始终。Bonnet 等^[8]对健康人群研究发现,血清 γ-GGT 升高是胰岛素抵抗的生物学标志。本研究中,γ-GGT 异常组较正常组胰岛素抵抗加重,γ-GGT 与 HOMA-IR 呈正相关,提示血清 γ-GGT 是 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响因素之一。

关于血清 γ-GGT 与 MS 发生的具体机制尚不能完全阐明,目前主要考虑以下两种可能:(1)慢性炎症反应参与 MS 的发生。Gohel 等^[9]研究观察到,血糖控制不佳的 T2DM 患者较健康人群及血糖控制良好的 T2DM 患者血清 γ-GGT 及高敏 C 反应蛋白水平更高,血清 γ-GGT 与高敏 C 反应蛋白呈正相关。这种慢性炎症反应导致肝脏、肌肉及脂肪组织胰岛素信号通路受损^[10],影响胰岛素及糖脂代谢。(2)氧化应激是引起 MS 的重要原因之一。血清 γ-GGT 作为一种氧化应激标志物,参与抗氧化剂谷胱甘肽的分解代谢,使机体抗氧化能力下降^[11],在糖尿病、心血管疾病中发挥作用。具体机制还有待进一

步研究。

综上所述,在T2DM患者中,MS组分与血清 γ -GGT水平密切相关,BMI、TG、FIns、SUA是血清 γ -GGT升高的独立危险因素。因此在临床工作中,对于T2DM患者,除了积极控制血糖,需要关注血清 γ -GGT水平的变化,以早期发现患者的代谢异常,防止多种代谢紊乱加重糖尿病慢性并发症的发生发展。

参考文献:

- [1] Liu C F, Zhou W N, Fang N Y. Gamma-glutamyltransferase levels and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Int J Clin Pract*, 2012,66(7):692
- [2] Onat A, Can G, Ornek E, et al. Serum γ -glutamyltransferase:Independent predictor of risk of diabetes,hypertension,metabolic syndrome,and coronary disease[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012,20(4): 842
- [3] World Health Organization:Definition.Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications:report of a WHO consultation[Z],1999
- [4] Hwang A C, Lin Y C, Liu P T, et al. Synergistic effect of gamma glutamyltransferase and obesity on metabolic syndrome, independent of hepatic steatosis[J]. *Ann Epidemiol*, 2012, 22(12):876
- [5] Yousefzadeh G, Shokoohi M, Yeganeh M, et al. Role of gamma-glutamyl transferase (GGT) in diagnosis of impaired glucose tolerance and metabolic syndrome: a prospective cohort research from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS)[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012,6(4):190
- [6] Kang Y H, Min H K, Son S M, et al. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,77(2):306
- [7] Gallagher E J, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome[J]. *Mt Sinai J Med*, 2010,77(5):511
- [8] Bonnet F, Ducluzeau P H, Gastaldelli A 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
- [9] Gohel M G, Chacko A N. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: An evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013,12(1):56
- [10] Hotamisligil G S. Inflammatory pathways and insulin action[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003,27(S3):53
- [11] Mason J E, Starke R D, Van Kirk J E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker[J]. *Prev Cardiol*, 2010,13(1):36

(2014-10-24 收稿)

(上接第 235 页)

- ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2001,49(3):213
- [7] Ayala G E, Dai H, Ittmann M, et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2004,64(17):6082
 - [8] Fromont G, Godet J, Pires C, et al. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2012,72(5): 542
 - [9] Villers A, McNeal J E, Redwine E A, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma[J]. *J Urol*, 1989,142(3):763
 - [10] Bastacky S I, Walsh P C, Epstein J I, et al. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate[J]. *Am J Surg Pathol*, 1993,17(4):336
 - [11] DeLancey J O, Wood D P Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy[J]. *Urology*, 2013,81(2):354
 - [12] O'malley K J, Pound C R, Walsh P C, et al. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy[J]. *Urology*, 2002,59(1):85
 - [13] Nelson C P, Dunn R L, Wei J T, et al. Contemporary preoperative parameters predict cancer-free survival after radical prostatectomy: a tool to facilitate treatment decisions [J]. *Urol Oncol*, 2003,21(3): 213
 - [14] D'Amico A V, Wu Y, Chen M H, et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 2001, 165(1):126
 - [15] Quinn D I, Henshall S M, Brenner P C, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion[J]. *Cancer*, 2003,97(8):1884
 - [16] Sebo T J, Cheville J C, Riehle D L, et al. Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(4): 431
 - [17] Holmes G F, Walsh P C, Pound C R, et al. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy[J]. *Urology*, 1999,53(4):752
 - [18] Feng F Y, Qian Y, Stenmark M H, et al. Perineural invasion predicts increased recurrence, metastasis, and death from prostate cancer following treatment with dose-escalated radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):361

(2014-10-31 收稿)