

2型糖尿病患者 γ -谷氨酰转肽酶与C肽的相关性

张玉海*, 刘海蔚, 陈开宁, 陈道雄

海南省人民医院内分泌科, 海南 海口 570311

摘要:目的 探讨2型糖尿病患者空腹C肽及餐后2h C肽与 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)的相关性。方法 选取2012年9月至2013年12月于海南省人民医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者596例为研究对象。按 γ -GGT由低到高四分位间距分组, 分别为 P_0 ~组(150例)、 P_{25} ~组(147例)、 P_{50} ~组(150例)、 P_{75} ~组(149例), 观察各组之间空腹C肽、餐后2h C肽的差异, 采用方差分析、Spearman相关分析及多元逐步回归分析了解 γ -GGT与C肽的相关性。结果 P_{50} ~组和 P_{75} ~组中空腹C肽较 P_0 ~及 P_{25} ~组空腹C肽明显升高(均 $P<0.05$)。 P_{75} ~组餐后2h C肽较 P_0 ~组餐后2h C肽升高($P<0.05$)。空腹C肽及餐后2h C肽与 γ -GGT呈正相关($P<0.05$)。多元逐步回归分析显示病程、BMI、 γ -GGT、HDL-C是C肽水平的独立危险因素。结论 2型糖尿病患者血清 γ -GGT水平与血清C肽水平呈正相关。

关键词:糖尿病; 2型; γ -谷氨酰转肽酶; C肽

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2015)06-737-03

Correlation of C-peptide and gamma-glutamyltranspeptidase in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Yu-hai, LIU Hai-wei, CHEN Kai-ning, CHEN Dao-xiong,

Department of Endocrinology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, P.R. China

Corresponding author: Zhang Yu-hai, E-mail: yuhai_2013@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between C-peptide and gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GGT) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** The 596 type 2 diabetes mellitus patients were enrolled and treated in endocrinology department of Hainan Provincial People's Hospital from September 2012 to December 2013. The patients were divided into four groups: P_0 ~ group ($n=150$), P_{25} ~ group ($n=147$), P_{50} ~ group ($n=150$), P_{75} ~ group ($n=149$) based upon interquartile grouping of γ -GGT level from low to high. The differences of fasting C-peptide, 2-h postprandial C-peptide level among the four groups were compared. Analysis of variance, spearman correlation analysis and the multivariable stepwise regression analysis were made for analysis of the correlation between C-peptide Levels and serum γ -GGT levels. **Results** Fasting C-peptide level was higher in patients of P_{75} ~ group than in P_0 ~ group and P_{25} ~ group (all $P<0.05$). Fasting C-peptide level was higher in patients of P_{50} ~ group than in P_0 ~ group and P_{25} ~ group (all $P<0.05$). 2-h postprandial C-peptide level was higher in patients of P_{75} ~ group than in P_0 ~ group ($P<0.05$). Fasting C-peptide level and 2-h postprandial C-peptide levels were positively correlated with γ -GGT levels ($P<0.05$). Multivariable stepwise regression analysis showed that the course of diabetes, BMI, γ -GGT, hypertriglyceridemia were independent effect factors associated with serum C-peptide levels. **Conclusion** Serum γ -GGT level was positively correlated with serum C-peptide levels in patients with type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus; Type 2; gamma-glutamyltranspeptidase; C-peptide

随着人民生活水平不断提高, 2型糖尿病患者的发病率逐渐增加, 2型糖尿病已经成为严重危害人民群众健康的代谢性疾病。研究表明2型糖尿病与氧化应激有关, γ -GGT参与谷胱甘肽的代谢, 是氧化应激的标志^[1]。目前国内外研究表明 γ -GGT是2型糖尿病的一个独立的危险因素^[2]。且表明氧化应激导致胰岛 β -细胞功能损害^[3]。因此2型糖尿病患者 γ -GGT可能与 β -细胞功能相关。C肽又称连接肽, 是胰岛 β 细胞的分泌产物。一个分子的胰岛素原经酶切后, 裂解成一个分子的胰岛素和一个分子的C肽, C肽测定不受外源性胰岛素影响, 周围血中C肽水平比胰岛素测

定更能反映自身的胰岛功能^[4]。本文对696例糖尿病患者进行监测, 探讨 γ -GGT与空腹C肽及餐后2h C肽的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 为2012年9月至2013年12月海南省人民医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者696人, 均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。排除标准: (1)已经明确诊断的肝肾、胆道疾病患者; (2)合并导致肝肾功能不全的相关疾病; (3)严重心、脑血管病变、恶性肿瘤患者; (4)嗜酒者; (5)药物因素导致的肝肾功能不全者。最终入选596例, 其中男性313例, 平

作者简介: 张玉海(1980~), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 代谢内分泌。

*通讯作者: 张玉海, E-mail: yuhai_2013@163.com

均年龄(60.40 ± 11.09)岁,女性283例,平均年龄(59.61 ± 11.86)岁。患者按 γ -GGT水平的四分位分组法分为四组,分别为 $P_0 \sim$ 组(150例, γ -GGT ≤ 16.7 U/L)、 $P_{25} \sim$ 组(147例, 16.7 U/L $<\gamma$ -GGT ≤ 24.75 U/L)、 $P_{50} \sim$ 组(150例, 24.75 U/L $<\gamma$ -GGT ≤ 37.25 U/L)、 $P_{75} \sim$ 组(149例, γ -GGT > 37.25 U/L)。

1.2 方法 患者入院时测量身高、体重,计算体重指数(BMI)。清晨空腹采集静脉血检测空腹葡萄糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、 γ -GGT、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、纤维蛋白原(FIB)。空腹C肽采用化学发光法检测,FPG采用葡萄糖氧化酶法检测,HbA1C采用高效液相法检测,Cr、TBIL、DBIL、IBIL、 γ -GGT、TG、TC、LDL-C、HDL-C、FIB由全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学分析 应用Excel 2003和SPSS 11.5统计软件整理和分析数据。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料经自然对数转换为正态分布后再进行统计分析。多组计量资料间比较用方

差分析。C肽水平与 γ -GGT的相关因素分析采用Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料的比较 各组间性别构成、Cr、TBIL、DBIL、IBIL、HDL-C、FIB差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组随着 γ -GGT水平升高,病程逐渐缩短($P < 0.05$)。 $P_{75} \sim$ 组及 $P_{50} \sim$ 组BMI较 $P_0 \sim$ 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 各组患者C肽水平变化 随着 γ -GGT水平升高,4组空腹C肽逐渐升高: $P_{75} \sim$ 组中空腹C肽较另外三组空腹C肽明显升高($P < 0.05$)。 $P_{50} \sim$ 组中空腹C肽较 $P_0 \sim$ 组及 $P_{25} \sim$ 组空腹C肽明显升高($P < 0.05$)。随着 γ -GGT水平升高,4组餐后2h C肽逐渐升高: $P_{75} \sim$ 组中餐后2h C肽较 $P_0 \sim$ 组空腹C肽升高且有统计学差异($P < 0.05$),见表1。

2.3 2型糖尿病患者C肽水平的相关性分析 2型糖尿病患者空腹C肽与 γ -GGT、BMI、TG呈正相关($r = 0.365, 0.294, 0.148, P < 0.05$),与TBIL、DBIL、IBIL、HDL-C呈负相关($r = -0.108, -0.125, -0.119, -0.158, P < 0.05$)。2型糖尿病患者餐后2h C肽与 γ -GGT呈正

表1 各组临床及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical and biochemical parameters among type 2 diabetes cases in four groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 No.case (M/F)	病程 Course(y)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)
$P_0 \sim$	150(81/69)	8.94 \pm 6.53	23.77 \pm 3.73	8.41 \pm 3.92	88.33 \pm 69.18	2.23 \pm 0.42	3.77 \pm 2.25
$P_{25} \sim$	147(75/72)	8.63 \pm 6.76	24.50 \pm 3.50	8.79 \pm 3.38	85.10 \pm 58.37	2.26 \pm 0.41	3.81 \pm 1.80
$P_{50} \sim$	150(83/67)	7.11 \pm 5.99 ^{*△}	24.63 \pm 3.58 [*]	9.22 \pm 3.66	78.12 \pm 39.96	2.27 \pm 0.44	4.07 \pm 2.55
$P_{75} \sim$	149(74/75)	7.04 \pm 6.24 ^{*△}	24.72 \pm 3.76 [*]	9.44 \pm 3.79 [*]	78.01 \pm 56.55	2.31 \pm 0.42	3.83 \pm 1.93

组别 Group	例数 No.case (M/F)	IBIL(μ mol/L)	TG(mmol/L)	TC(μ mol/L)	LDL-C(μ mol/L)	HDL-C(μ mol/L)	HbA1c(%)	FIB(μ mol/L)	空腹C肽 Fasting cC-peptide(nmol/L)	2h C肽 2h C-peptide(nmol/L)
$P_0 \sim$	150(81/69)	6.71 \pm 3.76	1.54 \pm 1.19	5.56 \pm 7.07	3.23 \pm 0.95	1.47 \pm 0.35	8.78 \pm 2.64	4.15 \pm 1.41	0.65 \pm 0.33	1.57 \pm 1.12
$P_{25} \sim$	147(75/72)	7.16 \pm 4.73	1.73 \pm 1.40	5.09 \pm 1.28	3.32 \pm 1.05	1.48 \pm 0.50	9.01 \pm 2.50	4.12 \pm 1.47	0.75 \pm 0.37 [*]	1.74 \pm 1.02
$P_{50} \sim$	150(83/67)	7.43 \pm 4.10	2.32 \pm 2.60 [*]	5.34 \pm 1.47 [*]	3.51 \pm 1.13 [*]	1.39 \pm 0.59	9.25 \pm 2.52	4.16 \pm 1.27	0.85 \pm 0.49 ^{*△}	1.83 \pm 1.16
$P_{75} \sim$	149(74/75)	6.67 \pm 3.10	2.87 \pm 6.48 ^{*△}	5.37 \pm 1.34 [*]	3.50 \pm 1.12 [*]	1.45 \pm 0.66	9.44 \pm 2.66 [*]	4.33 \pm 1.60	0.97 \pm 0.48 ^{*△△}	1.99 \pm 1.22 [*]

注:与 $P_0 \sim$ 组比较^{*} $P < 0.05$,与 $P_{25} \sim$ 组比较[△] $P < 0.05$,与 $P_{50} \sim$ 组比较^{△△} $P < 0.05$ 。

Note: Compared with $P_0 \sim$ group ^{*} $P < 0.05$, compared with $P_{25} \sim$ group [△] $P < 0.05$, compared with $P_{50} \sim$ group ^{△△} $P < 0.05$

相关($r = 0.250, P < 0.05$)。

2.4 C肽水平相关因素的多元线性回归分析 分别以空腹C肽及餐后2h C肽为因变量,多元线性回归分析,结果发现空腹及餐后2h C肽受 γ -GGT水平、病程、HDL-C及BMI影响较大,见表2。

3 讨论

本研究显示2型糖尿病患者随 γ -GGT水平的升高,患者空腹C肽水平逐渐升高,餐后2h C肽也有逐渐升高趋势。相关性分析及多元线性回归分析提示

表2 空腹和餐后2h C肽水平影响因素的多元逐步回归分析

Table 2 Multiple stepwise regression analysis of factors influencing fasting and 2-h postprandial C-peptide level

自变量 Variable	空腹C肽 Fasting C-peptide			2h C肽 2h C-peptide		
	β	t	P	β	t	P
病程 Course	-0.146	-3.714	0.000	-0.183	-4.820	0.000
BMI	0.216	5.945	0.000	0.161	4.327	0.000
γ -GGT	0.175	4.469	0.000	0.109	2.717	0.007
HDL-C	-0.127	-3.469	0.001	-0.095	-2.137	0.033

空腹C肽及餐后2h C肽与 γ -GGT水平相关。 γ -GGT主要生理作用是降解细胞外的谷胱甘肽(GSH),在细胞外 γ -GGT是GSH代谢的唯一催化酶。 γ -GGT降解GSH的过程中,生成过氧化物、超氧阴离子和过氧化氢,介导并加重氧化应激^[5]。正常水平的 γ -GGT对谷胱甘肽的前体提供积极的作用,升高的 γ -GGT在人体内可作为氧化应激的一个重要生物学标志。

2型糖尿病是一种逐渐发生的炎症性疾病,胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能障碍是2型糖尿病发生和发展的2个重要发病机制。胰岛 β -细胞功能损害可能在疾病发生过程中出现,同时也促进2型糖尿病的发生,多种细胞因子通过不同的途径直接或间接作用于胰腺损伤胰岛 β -细胞,加速胰岛 β -细胞功能衰竭。有研究证实胰岛素抵抗与氧化应激水平存在明显相关性^[6],氧化应激可抑制胰岛素信号通路^[7]。既往研究发现2型糖尿病患者 β -细胞中功能损害并不是均匀一致的,每个2型糖尿病患者 β -细胞功能丧失进展速率不同,这就提示胰岛 β -细胞功能丧失过程中是多因素决定的。而高糖、高脂环境、细胞因子和胰岛淀粉样多肽(IAPP)等可诱导胰岛 β -细胞发生氧化应激反应,导致胰岛素抵抗的发生。2型糖尿病患者体内产生胰岛素的能力并非完全丧失,有的患者存在明显的胰岛素抵抗,胰岛素分泌相对增加。 γ -GGT的升高可能提示炎症因子及其转化过程的变化,反应亚临床炎症状态,继而提示胰岛素抵抗的发生, γ -GGT主要作用是促进LDL氧化、金属蛋白酶活化、细胞的增殖和凋亡、脂肪细胞分泌炎症因子。C肽水平能有效反应胰岛功能,升高的C肽水平同样代表胰岛素抵抗的发生。已有文献证实血 γ -GGT升高可预测2型糖尿病,并且与糖尿病有较强的分级关系^[8]。在一项关于肥胖的儿童的研究中发现,升高的 γ -GGT可以作为胰岛素抵抗的重要标志^[9]。国内马静静等研究发现GGT与胰岛素抵抗呈正相关,且 γ -GGT可以作为胰岛素抵抗的独立预测指标^[10]。

C肽的相关性分析提示BMI及TG与C肽水平呈正相关而与HDL-C呈负相关。血脂发生异常与胰岛素抵抗存在密切相关^[11]。 γ -GGT水平升高可以导致肥胖及肝脏脂肪沉积,最终形成非酒精性脂肪肝,导致系统性胰岛素抵抗及高胰岛素血症^[12]。有研究发现,脂肪肝形成中,胰岛素抵抗是独立的危险因素,胰岛素抵抗会造成胰岛素对脂肪代谢的正常调节减弱,使游离脂肪酸增高,而游离脂肪酸增高会诱发高胰岛素血症,血中胰岛素能对脂肪合成起促进作用,对分解起抑制作用,由此而导致肝脂肪蓄积、血脂升高^[13]。

此项研究也存在一定的缺陷,例如研究对象为住

院的患者的横断面研究,不能随时间推移了解GGT水平与C肽变化情况。另外研究对象为海南岛居民,具有地域性特点,且研究结果是否适用于全国尚需更多的循证医学依据。

本项研究提示,除外其他影响 γ -GGT的因素,对正常范围的 γ -GGT水平2型糖尿病患者,通过检测血 γ -GGT水平可基本了解胰岛功能水平。

参考文献

- [1] Sabanayagam C, Shankar A, Li J, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level and diabetes mellitus among US adults[J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(7): 369-373.
- [2] Lee DH, Jacobs DR, Gross M, et al. Gammaglutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(8):1358-1366.
- [3] Drews G, Krippeit-Drews P, Dufer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction[J]. *Pflugers Arch*, 2010; 460(4):703-718.
- [4] Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, et al. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance[J]. *Diabetes*, 1992, 41: 368-377.
- [5] Iciek M, Chwatko G, Rokita H, et al. The effects of modulation of gamma-glutamyl transpeptidase activity in HepG2 cells on thiol homeostasis and caspase-3-activity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(2): 201-208.
- [6] Goodarzi MT, Navidi AA, Rezaei M, et al. Oxidative damage to DNA and lipids: correlation with protein glycation in patients with type 1 diabetes[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(2): 72-76.
- [7] Dokken BB, Saengsirisuwan V, Kim JS, et al. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: role of glycogen synthase kinase-3[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(3): 615-621.
- [8] Lee DH, Jacobs DR, Gross M, et al. Gammaglutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(8):1358-1366.
- [9] Seon Yeong Lee, Eunju Sung, Yoosoo Chang. Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase Is a Strong Marker of Insulin Resistance in Obese Children[J]. *Int J Endocrinol*, 2013; 578693.
- [10] 马静静, 逢曙光, 王聪聪, 等. 2型糖尿病患者 γ -谷氨酰转肽酶与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32: 933-934.
- [11] Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis [J]. *Diabetes*, 2002, 51:3069-3076.
- [12] Kapitulnik J, Benaim C, Sasson S. Endothelial cells derived from the blood-brain barrier and islets of langerhans differ in their response to the effects of bilirubin on oxidative stress under hyperglycemic conditions[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 131.
- [13] 于晓静, 王晓梅, 冯海娟. 2型糖尿病合并脂肪肝危险因素临床分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 14(30): 2979.

收稿日期:2015-03-04 编辑:符式刚