

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.020

贵阳市中老年人肝酶与糖代谢异常关系的横向研究*

马琳,张森[△],张巧,彭年春,胡颖,时立新
(贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科,贵阳 550004)

【摘要】 目的 探讨贵阳市中、老年人群中肝酶与糖代谢异常的关系。**方法** 于 2011 年 3—8 月选取贵阳市云岩区居住 5 年以上,年龄大于或等于 40 岁的常驻居民共 10 140 例,检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血糖、血脂等指标。对肝酶按 4 分位分组,多元 Logistic 回归分析不同肝酶水平与空腹血糖受损(IFG)、糖耐量减低(IGT)、新发糖尿病(NOD)患病之间的关系。**结果** 多元 Logistic 回归分析表明,校正了年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否规律运动、体质指数(BMI)、腰围、臀围、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)后,在男性中:ALT 最高组(Q4 组)NOD 患病风险增加[OR=2.806(1.362~5.782)];GGT 最高组 IGT 及 NOD 患病风险均增加[OR=1.939(1.223~3.073);OR=2.244(1.099~4.582)]。在女性中:ALT 最高组 IGT 及 NOD 患病风险均增加[OR=1.310(1.035~1.658);OR=1.567(1.030~2.383)]。GGT 最高组 IGT 及 NOD 患病风险均增加[OR=1.492(1.170~1.901);OR=1.941(1.233~3.053)]。无论性别,ALT、GGT、AST 与 IFG 均无相关性($P>0.05$)。**结论** 在贵阳市中老年人人群中,血清 ALT、GGT 水平增高者 NOD 患病风险增加;GGT 水平增高者 IGT 患病风险增加;而仅在女性中 ALT 水平升高是 IGT 患病的危险因素。

【关键词】 葡萄糖耐受不良;新发糖尿病;丙氨酸转氨酶; γ -谷氨酰转肽酶;天冬氨酸氨基转移酶类
【中图法分类号】 R575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2018)27-3557-08

A cross-sectional study of the relationship between liver enzyme and glucose metabolism in middle-aged and elderly population in Guiyang*

MA Lin, ZHANG Miao[△], ZHANG Qiao, PENG Nianchun, HU Ying, SHI Lixin

(Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationships between impaired fasting glucose(IFG),impaired glucose tolerance (IGT) and new-onset diabetes mellitus (NOD) with the elevated serum aminotransferase activities in middle-aged and elderly people in Guiyang city. **Methods** A total of 10 140 residents aged 40 and over who lived in Yunyan District of Guiyang city for more than 5 years were selected from March to August 2011,with serum alanine aminotransferase(ALT),gamma-glutamyl transpeptidase(GGT),aspartate aminotransferase(AST),blood glucose,blood lipids indicators were tested. Then the values of ALT,GGT AST were divided into four groups according to interquartiles range to analyze the associations of these 3 aminotransferases with IFG,IGT and NOD by multivariate logistic regression analysis. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors, NOD risk increased in ALT highest group[OR=2.806(1.362-5.782)],IGT and NOD risk increased in GGT highest group[OR=1.939(1.223-3.073);OR=2.244(1.099-4.582)],and IGT and NOD increased risk in ALT highest group[OR=1.310(1.035-1.658);OR=1.567(1.030-2.383)]in males;IGT and NOD risk increased in GGT highest group[OR=1.492(1.170-1.901);OR=1.941(1.233-3.053)] in female. Gender,ALT,GGT and AST had no correlation with IFG ($P>0.05$). **Conclusion** The risk of NOD increased in patients with elevated serum ALT and GGT levels of middle-aged and elderly people of Guiyang,elevated GGT levels can increase the risk of IGT prevalence,and only in female the elevated ALT levels is a risk factor of IGT prevalence.

【Key words】 glucose intolerance; aspartate aminotransferase; alanine transaminase; γ -glutamyltransferase;aspartate aminotransferases

* 基金项目:贵州省科技合作计划项目[黔科合 LH 字(2015)7413 号];国家卫生和计划生育委员会 2015—2017 年国内多中心研究项目(201502007);2016 年贵州省临床重点专科培育项目(医政)[SZD-2016-01];2016 年国家重点研发计划(2016YFC0901203)。 作者简介:马琳(1988—),在读硕士,主要从事糖尿病预防研究。 [△] 通信作者,E-mail:miaozchang@qq.com。

肝脏对于维持正常血糖尤为重要,它也是胰岛素清除的主要场所^[1]。因此,肝功能异常可能会对血浆葡萄糖调节产生影响^[2-6]。既往研究发现,肝酶水平升高与糖代谢异常关系密切。但针对糖尿病(diabetes,DM)前期及 DM 高发的中老年人群相关性研究较少,较少研究进行了男女分组比较^[3,7];有的研究未对混杂因子进行校正^[3]。因此,对肝酶水平与糖代谢异常的关系值得深入探讨。

本研究选取贵阳市 40 岁及以上的中老年人群,分性别讨论了丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)水平升高与空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)、糖耐量减低(impaired glucose tolerance,IGT)和新发糖尿病(new on-set diabetes,NOD)患病的相关性。并尤其关注了参考范围内 ALT 水平的升高与糖代谢异常的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为“REACTION 研究”的一部分,该研究已获得贵州医科大学附属医院伦理委员会批准。研究对象选自 2011 年 3—8 月贵州省贵阳市云岩区 40 岁及以上,居住 5 年以上的人群,共计 10 140 例。除去调查表登记不全、信息缺失者后,共计 10 019 例。研究对象排除以下人群:(1)既往明确诊断 DM 者;(2)有肝脏疾病、胆囊疾病、胰腺疾病病史(包括肝炎、肝硬化、脂肪肝、自身免疫性肝炎、胆囊炎、胰腺炎等),以及 ALT 升高($ALT > 55$ U/L)者;(3)每天酒精摄入量超过 30 g/d 者;(4)患有恶性肿瘤病史者;(5)有充血性心力衰竭、慢性肾功能不全、严重的精神疾病(包括精神分裂症、抑郁症、癫痫等)及妊娠者;(6)服用调脂药、避孕药、糖皮质激素治疗者。最终纳入研究对象 5 619 例,其中男 1 285 例(22.9%),女性 4 334 例(77.1%),年龄 40~80 岁,平均(57.54 ± 8.243)岁,其中男性平均年龄(60.62 ± 7.96)岁,女性平均年龄(56.63 ± 8.11)岁。

1.2 方法 (1)流行病学调查,由培训合格者对研究对象详细指导进行问卷填写,内容包括:性别、年龄、疾病家族史、患病史、诊治情况,是否使用过避孕药、吸烟、饮酒情况等。吸烟状况定义为现在吸烟组、曾经吸烟组、不吸烟组。饮酒状况定义为现在饮酒组、曾经饮酒组、不饮酒组。现在吸烟及饮酒定义为近 6 个月来有规律的吸烟及饮酒者,曾经吸烟及饮酒定义为戒烟及戒酒不少于 6 个月者,不吸烟及不饮酒定义为从未规律吸烟及饮酒者^[8]。有规律运动定义为中等或剧烈运动每周至少 3 次,且每次 0.5 h 以上。饮茶及饮咖啡定义为每周至少饮茶或饮咖啡 1 次且时间大于或等于 1 年。(2)体格检查:对身高、体质

量、腰围、血压的测量。血压测量采用欧姆龙(HEM-7117)电子血压计。计算 BMI, $BMI = \text{体质量(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。(3)血标本测定:所有调查对象均禁食 10 h 以上,采用己糖激酶法测定血浆葡萄糖水平。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)采用离子交换高压液体色谱法(HPLC)测定。胰岛素测定使用化学发光微粒免疫检测法。采用还原辅酶法测定 ALT、AST 水平;左旋- γ -谷氨酰-3-羧基-4-硝基苯胺底物法测定 GGT 水平。高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)采用加速选择性溶解剂法测定,以均相酶测定法测定低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。采用磷酸甘油氧化酶法测定三酰甘油(triglyceride,TG),酶试剂法测定总胆固醇(total cholesterol,TC)。

1.3 诊断标准 (1)糖代谢异常诊断按 WHO 2006 年标准^[9],IFG 定义为空腹血糖(FPG)为 6.1~6.9 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PG) < 7.8 mmol/L;IGT 定义为 FPG < 7.0 mmol/L,2 h PG 为 7.8~ < 11.1 mmol/L;DM 定义为 FPG ≥ 7.0 mmol/L 或 2 h PG ≥ 11.1 mmol/L。(2)胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)计算方法为 $HOMA-IR = FINS(\text{mIU/L}) \times FPG(\text{mmol/L}) / 22.5$,其中 FINS 为空腹胰岛素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数表示。将 GGT、ALT、AST 水平由低到高按照性别分别进行 4 分位分组(Q1~Q4 组),以肝酶指标最低组(Q1 组)作为对照,多元 Logistic 回归分析肝酶指标最高组相对最低组 IFG、IGT 及 NOD 患病的风险,计算比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI);以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基线特征 本研究经排除后纳入受试者共 5 619 例,包括男 1 285 例(22.9%)和女 4 334 例(77.1%)。其中正常血糖 NGT 3 054 例,IFG 373 例,IGT 1 582 例,NOD 610 例。在不同血糖分组中,性别、年龄、腰围、臀围、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、FPG、2 h PG、FINS、HOMA-IR、DM 家族史、吸烟史、饮酒史、规律运动差异有统计学意义($P < 0.05$);而饮茶、饮咖啡差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不同肝酶水平与 IFG、IGT、NOD 患病率的相关性

2.2.1 ALT、GGT、AST 与 IFG 患病率的相关性 校正了年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、

LDL-C、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR 后,Q4 组与 Q1 组相比,无论在男性还是在女性,GGT、ALT 及 AST 水平的升高与 IFG 患病风险无相关性($P>0.05$),见表 2、3。

2.2.2 ALT、GGT、AST 与 IGT 患病率的相关性
在校正了年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR 后,在男性中 GGT 水

平与 IGT 的关系:Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病的风险为1.939(1.223~3.073)倍;ALT、AST 水平与 IGT 的患病风险无相关性;在女性中 GGT 水平与 IGT 的关系:Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病的风险为 1.492(1.170~1.901)倍;ALT 水平与 IGT 的关系:Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病的风险为 1.310(1.035~1.658)倍;AST 与 IGT 的患病风险无相关性,见表 4、5。

表 1 研究人群特征及临床资料

项目	NGT	IFG	IGT	NOD	<i>P</i>
例数(<i>n</i>)	3 054	373	1 582	610	
女性[<i>n</i> (%)]	2 476(81.1)	260(69.7)	1 185(74.9)	413(67.7)	<0.01
现在吸烟[<i>n</i> (%)]	418(13.7)	60(16.1)	171(10.8)	91(14.9)	<0.01
现在饮酒[<i>n</i> (%)]	682(22.3)	105(28.2)	357(22.6)	104(17.0)	<0.01
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.830±7.991	57.540±7.556	59.480±8.107	61.100±7.999	<0.01
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.067±2.962	23.948±3.240	24.453±4.295	25.203±3.426	<0.01
腰围($\bar{x}\pm s$,cm)	81.473±8.266	83.760±9.032	84.822±8.405	87.595±9.159	<0.01
臀围($\bar{x}\pm s$,cm)	90.876±5.886	92.258±6.835	92.308±6.227	93.660±6.631	<0.01
SBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	115.551±17.085	112.018±17.168	125.537±18.622	131.912±19.007	<0.01
DBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	74.173±10.500	78.169±10.640	78.921±10.860	81.673±10.801	<0.01
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.292±0.380	1.195±0.395	1.246±0.362	1.168±0.345	<0.01
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.589±0.859	2.600±0.946	2.730±0.889	2.766±0.913	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.516±1.199	4.514±1.339	4.728±1.252	4.787±1.278	<0.01
FPG[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),mmol/L]	5.480(5.250,5.710)	6.290(6.170,6.460)	5.830(5.538,6.180)	7.070(6.330,7.823)	<0.01
2 h PG[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),mmol/L]	6.510(5.840,7.110)	6.950(6.265,7.310)	8.720(8.200,9.520)	12.720(11.388,15.208)	<0.01
FINS[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),mIU/L]	6.900(5.000,8.200)	8.100(6.450,10.600)	8.040(6.300,10.300)	8.700(6.900,12.700)	<0.01
HOMA-IR[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅)]	1.680(1.210,2.083)	2.300(1.795,3.055)	2.080(1.620,2.742)	2.925(2.190,4.110)	<0.01
TG[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),mmol/L]	1.210(0.900,1.690)	1.360(0.930,1.950)	1.505(1.080,2.133)	1.740(1.250,2.480)	<0.01
ALT[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),U/L]	16.000(12.000,21.000)	17.000(11.000,23.000)	18.000(13.000,25.000)	21.000(14.000,29.000)	<0.01
GGT[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),U/L]	16.000(11.000,23.000)	19.000(12.500,27.000)	20.000(14.000,31.000)	25.000(17.000,40.000)	<0.01
AST[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),U/L]	20.000(16.000,24.000)	19.000(15.000,24.000)	21.000(16.000,25.000)	21.000(16.750,26.000)	<0.01
HbA1c[<i>M</i> (<i>Q</i> ₂₅ , <i>Q</i> ₇₅),%]	5.900(5.600,6.100)	6.100(5.800,6.400)	6.100(5.800,6.300)	6.600(6.200,7.200)	<0.01
糖尿病家族史[<i>n</i> (%)]	358(11.7)	60(16.6)	230(14.5)	107(17.5)	<0.01
规律运动[<i>n</i> (%)]	549(18.0)	77(20.6)	253(16.0)	92(15.1)	<0.05
饮茶[<i>n</i> (%)]	1 048(34.3)	139(37.3)	576(36.4)	230(37.7)	0.236
喝咖啡[<i>n</i> (%)]	241(7.9)	24(6.4)	96(6.1)	37(6.1)	0.820

表 2 不同 GGT、ALT、AST 水平与男性 IFG 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/总数(<i>n</i> / <i>n</i>)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤13)	331/1 285	1	1	1
	Q2(>13~19)	352/1 285	0.971(0.554~1.702)	1.192(0.638~2.229)	1.199(0.632~2.273)
	Q3(>19~27)	310/1 285	1.330(0.761~2.325)	1.702(0.897~3.229)	1.537(0.798~2.960)
	Q4(>27)	292/1 285	1.474(0.823~2.640)	2.429(1.194~4.940)	1.892(0.907~3.946)
<i>P</i>			0.192	0.014	0.089

续表 2 不同 GGT、ALT、AST 水平与男性 IFG 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(n/n)	Model 1	Model 2	Model 3
GGT(U/L)	Q1(≤16)	370/1 285	1	1	1
	Q2(>16~22)	282/1 285	0.794(0.449~1.407)	0.877(0.470~1.636)	0.733(0.387~1.389)
	Q3(>22~33)	313/1 285	1.294(0.766~2.186)	1.403(0.761~2.587)	1.095(0.583~2.058)
	Q4(>33)	320/1 285	1.258(0.707~2.239)	1.307(0.648~2.636)	0.899(0.433~1.867)
	P		0.434	0.455	0.774
AST(U/L)	Q1(≤16)	329/1 285	1	1	1
	Q2(>16~20)	320/1 285	0.707(0.402~1.241)	0.891(0.470~1.692)	0.850(0.442~1.635)
	Q3(>20~25)	329/1 285	0.721(0.413~1.259)	1.005(0.511~1.976)	0.980(0.491~1.954)
	Q4(>25)	307/1 285	1.058(0.607~1.844)	1.412(0.699~2.851)	1.293(0.631~2.650)
	P		0.843	0.337	0.483

Model 1:无校正因素;Model 2:校正年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c;Model 3:在 Model 2 的基础上加入 HOMA-IR

表 3 不同 GGT、ALT、AST 水平与女性 IFG 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(n/n)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤12)	1271/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	941/4 334	0.723(0.502~1.041)	0.759(0.513~1.123)	0.778(0.523~1.159)
	Q3(>16~22)	1 058/4 334	0.957(0.686~1.334)	0.929(0.638~1.354)	0.860(0.586~1.263)
	Q4(>22)	1 064/4 334	0.988(0.692~1.412)	0.833(0.552~1.258)	0.701(0.460~1.068)
	P		0.947	0.386	0.098
GGT(U/L)	Q1(≤12)	1 284/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	886/4 334	1.119(0.770~1.624)	1.262(0.842~1.890)	1.117(0.738~1.688)
	Q3(>16~25)	1 088/4 334	1.598(1.136~2.248)	1.369(0.927~2.020)	1.120(0.750~1.672)
	Q4(>25)	1 076/4 334	1.672(1.172~2.385)	1.294(0.853~1.963)	0.998(0.649~1.535)
	P		0.005	0.226	0.994
AST(U/L)	Q1(≤16)	1 190/4 334	1	1	1
	Q2(>16~20)	1 118/4 334	1.021(0.738~1.412)	1.031(0.716~1.483)	1.038(0.717~1.504)
	Q3(>20~24)	992/4 334	0.703(0.485~1.019)	0.705(0.464~1.071)	0.679(0.444~1.039)
	Q4(>24)	1 034/4 334	0.722(0.498~1.047)	0.684(0.443~1.055)	0.685(0.441~1.065)
	P		0.086	0.086	0.093

Model 1:无校正因素;Model 2:校正年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c;Model 3:在 Model 2 的基础上加入 HOMA-IR

表 4 不同肝酶水平与男性 IGT 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(n/n)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤13)	331/1 285	1	1	1
	Q2(>13~19)	352/1 285	1.190(0.840~1.685)	1.088(0.730~1.619)	1.063(0.712~1.586)
	Q3(>19~27)	310/1 285	1.396(0.973~2.004)	1.274(0.837~1.940)	1.166(0.763~1.782)
	Q4(>27)	292/1 285	1.644(1.128~2.397)	1.716(1.078~2.732)	1.504(0.938~2.412)
	P		0.010	0.023	0.090
GGT(U/L)	Q1(≤16)	370/1 285	1	1	1
	Q2(>16~22)	282/1 285	1.068(0.745~1.531)	0.987(0.660~1.476)	0.904(0.602~1.357)
	Q3(>22~33)	313/1 285	1.426(1.001~2.032)	1.272(0.841~1.926)	1.114(0.732~1.696)
	Q4(>33)	320/1 285	2.223(1.550~3.189)	2.280(1.452~3.581)	1.939(1.223~3.073)
	P		<0.01	<0.01	0.005

续表 4 不同肝酶水平与男生 IGT 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(<i>n</i> / <i>n</i>)	Model 1	Model 2	Model 3
AST(U/L)	Q1(≤16)	329/1 285	1	1	1
	Q2(>16~20)	320/1 285	0.931(0.646~1.341)	0.947(0.618~1.451)	0.905(0.588~1.392)
	Q3(>20~25)	329/1 285	1.063(0.744~1.519)	1.105(0.709~1.720)	1.048(0.670~1.638)
	Q4(>25)	307/1 285	1.448(1.002~2.094)	1.381(0.865~2.204)	1.285(0.802~2.059)
	<i>P</i>		0.049	0.176	0.298

Model 1:无校正因素;Model 2:校正年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c;Model 3:在 Model 2 的基础上加入 HOMA-IR

表 5 不同肝酶水平与女性 IGT 患病率的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(<i>n</i> / <i>n</i>)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤12)	1 271/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	941/4 334	1.014(0.829~1.240)	0.942(0.751~1.182)	0.958(0.761~1.206)
	Q3(>16~22)	1 058/4 334	1.161(0.957~1.409)	0.995(0.793~1.247)	0.939(0.746~1.183)
	Q4(>22)	1 064/4 334	1.972(1.631~2.385)	1.459(1.159~1.838)	1.310(1.035~1.658)
	<i>P</i>		<0.01	0.001	0.025
GGT(U/L)	Q1(≤12)	1 284/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	886/4 334	1.360(1.104~1.675)	1.315(1.040~1.661)	1.201(0.947~1.524)
	Q3(>16~25)	1 088/4 334	2.104(1.735~2.552)	1.484(1.182~1.864)	1.289(1.022~1.627)
	Q4(>25)	1 076/4 334	2.730(2.247~3.317)	1.776(1.402~2.250)	1.492(1.170~1.901)
	<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.01
AST(U/L)	Q1(≤16)	1 190/4 334	1	1	1
	Q2(>16~20)	1 118/4 334	1.012(0.835~1.228)	0.853(0.680~1.068)	0.853(0.678~1.074)
	Q3(>20~24)	992/4 334	1.146(0.942~1.393)	0.916(0.723~1.160)	0.892(0.700~1.135)
	Q4(>24)	1 034/4 334	1.259(1.037~1.529)	0.892(0.699~1.138)	0.898(0.701~1.151)
	<i>P</i>		0.020	0.358	0.396

Model 1:无校正因素;Model 2:校正年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c;Model 3:在 Model 2 的基础上加入 HOMA-IR

表 6 不同肝酶水平与男性 NOD 的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/ 总数(<i>n</i> / <i>n</i>)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤13)	331/1 285	1	1	1
	Q2(>13~19)	352/1 285	1.165(0.718~1.888)	0.954(0.490~1.857)	0.872(0.436~1.743)
	Q3(>19~27)	310/1 285	1.556(0.958~2.530)	1.448(0.741~2.829)	1.246(0.625~2.482)
	Q4(>27)	292/1 285	2.986(1.875~4.753)	4.029(2.015~8.057)	2.806(1.362~5.782)
	<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.05
GGT(U/L)	Q1(≤16)	370/1 285	1	1	1
	Q2(>16~22)	282/1 285	0.924(0.540~1.581)	0.760(0.382~1.512)	0.631(0.311~1.280)
	Q3(>22~33)	313/1 285	1.838(1.139~2.968)	1.143(0.587~2.225)	0.871(0.437~1.738)
	Q4(>33)	320/1 285	4.354(2.768~6.850)	3.584(1.822~7.052)	2.244(1.099~4.582)
	<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.026
AST(U/L)	Q1(≤16)	329/1 285	1	1	1
	Q2(>16~20)	320/1 285	0.906(0.577~1.421)	1.138(0.600~2.161)	1.087(0.558~2.117)
	Q3(>20~25)	329/1 285	0.707(0.441~1.134)	1.051(0.525~2.103)	1.062(0.517~2.182)
	Q4(>25)	307/1 285	1.408(0.900~2.202)	2.129(1.061~4.270)	1.857(0.897~3.847)
	<i>P</i>		0.134	0.033	0.096

表 7 不同肝酶水平与女性 NOD 的关系[OR(95%CI)]

项目	组别	例数/总数(n/n)	Model 1	Model 2	Model 3
ALT(U/L)	Q1(≤12)	1 271/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	941/4 334	0.849(0.609~1.183)	0.912(0.591~1.408)	0.885(0.568~1.379)
	Q3(>16~22)	1 058/4 334	1.088(0.800~1.479)	1.308(0.868~1.971)	1.134(0.746~1.724)
	Q4(>22)	1 064/4 334	2.698(2.051~3.548)	2.068(1.378~3.103)	1.567(1.030~2.383)
	P		<0.01	<0.01	0.036
GGT(U/L)	Q1(≤12)	1 284/4 334	1	1	1
	Q2(>12~16)	886/4 334	1.573(1.072~2.308)	1.801(1.123~2.888)	1.495(0.923~2.422)
	Q3(>16~25)	1 088/4 334	3.196(2.286~4.469)	1.978(1.281~3.054)	1.468(0.940~2.291)
	Q4(>25)	1 076/4 334	6.321(4.603~8.682)	2.816(1.816~4.367)	1.941(1.233~3.053)
	P		<0.01	<0.01	0.04
AST(U/L)	Q1(≤16)	1 190/4 334	1	1	1
	Q2(>16~20)	1 118/4 334	1.029(0.763~1.389)	1.223(0.817~1.831)	1.217(0.805~1.838)
	Q3(>20~24)	992/4 334	1.107(0.816~1.503)	1.090(0.705~1.685)	1.005(0.643~1.570)
	Q4(>24)	1 034/4 334	1.605(1.207~2.133)	1.420(0.928~2.171)	1.322(0.853~2.049)
	P		0.001	0.106	0.212

Model 1:无校正因素;Model 2:校正年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c;Model 3:在 Model 2 的基础上加入 HOMA-IR

2.2.3 ALT、GGT、AST 与 NOD 患病率的相关性
在校正了年龄、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、是否有规律运动、BMI、腰围、臀围、SBP、DBP、HDL、LDL-C、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR 后,在男性中 GGT 水平与 NOD 的关系:Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病的风险为 2.244(1.099~4.582)倍;ALT 水平与 NOD 的关系:Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病风险为 2.806(1.362~5.782)倍。在女性中 GGT 水平与 NOD 的关系:Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病的风险为 1.941(1.233~3.053)倍;ALT 水平与 NOD 的关系:Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病的风险为 1.567(1.030~2.383)倍;无论性别、AST 与 NOD 的患病风险无相关性,见表 6、7。

3 讨 论

大部分研究认为,ALT、GGT 水平升高与糖代谢异常有关,是糖尿病前期(IFG、IGT)和/或 DM 患病的危险因素^[1-2,7-8,10-11]。其中 GGT 与 DM 的发生的关系最为密切^[12-13];另一些研究则认为,ALT 水平升高更易导致糖代谢异常^[10,14-16]。在相关研究中,绝大部分观点认为 AST 不是 IFG、IGT 及 DM 发生的危险因素^[3,10,17]。针对不同肝酶水平升高与发生糖代谢异常关系进行了深入探讨。

本研究发现,随着 ALT、GGT 水平升高,IGT 和/或 NOD 的患病风险随之增加,既往许多报道均支持此结论^[1-2,7-8,10-19]。在 ALT 水平与糖代谢关系的研究中,经调整多种混杂因素后,男性 ALT 水平:Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病风险增加了 2.806 倍,而 ALT

与 IGT 的发生无相关性;女性 ALT 水平:Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病风险增加了 1.310 倍,且 Q4 组相对 Q1 组 NOD 患病风险增加了 1.567 倍。与此同时,本研究还观察到即使 ALT 在参考范围内,随着 ALT 水平的升高,IGT 和/或 NOD 的患病率也随之增加,这一结论支持 GAO 等^[18]及 XU 等^[8]提出的 ALT 与糖代谢的关系。因此,笔者推断在正常范围内,较高水平的 ALT 也是预测 IGT 和/或 NOD 发生的有力标志。除此之外,GGT 水平升高同样也表现出对糖代谢的影响。在校正了多种混杂因素后,男性 GGT 水平:Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病风险增加了 1.939 倍,且 Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病风险增加了 2.244 倍;女性中 Q4 组相较 Q1 组 IGT 患病风险增加了 1.492 倍,且 Q4 组相较 Q1 组 NOD 患病风险增加了 1.941 倍。可以看出,随着 GGT 的升高,IGT 和/或 NOD 患病风险增加,这一结论与以往的研究相一致^[6,13]。

众所周知,氧化应激相关的炎症反应参与了糖尿病前期及 DM 的发生、发展,而升高的 ALT 和 GGT 是全身炎症活化和氧化应激增加的独立标志物^[18]。一方面,ALT 升高所致的脂肪沉积及炎症反应,造成肝脏和全身胰岛素信号受损,出现了肝胰岛素抵抗,最终导致血糖升高^[20];另一方面,GGT 参与了谷胱甘肽的分解代谢,且诱导延续了对细胞的氧化应激反应,进一步导致了血糖的升高^[21]。然而也有研究认为,GGT 水平并不是发生糖代谢异常的危险因素,他们认为遗传基因决定了糖代谢异常,而糖代谢异常造成了肝酶升高。关于肝酶升高与糖代谢异常之间的

因果关系还需要更进一步的研究。

本研究发现,ALT 与 IGT 在男女性别中存在差异性。ALT 是女性发生 IGT 的危险因素,在男性中没有表现出这种相关性,XIE 等^[11]的研究结果也支持本结论。发生这种差异性的原因可能是由于 ALT 水平升高导致了胰岛素抵抗,IGT 的发生和胰岛素抵抗密不可分^[22],而有研究发现女性比男性更容易产生胰岛素抵抗^[23]。然而,有研究发现 ALT 与 IGT 在性别上没有明显差异^[18],这可能是研究人群上的差异所导致的。

目前对于肝酶(ALT、GGT、AST)水平与 IFG 患病的关系,相关研究结论报道不一致。QIN 等^[24]发现随着 AST 水平升高,IFG 患病风险也随之增加;而在武汉及国外的研究则认为肝酶水平与 IFG 患病无关^[11]。本研究结果支持后者的观点,也发现肝酶水平与 IFG 的发生无相关性。笔者认为得出这一结论可能的原因,一方面与本研究 IFG 的患病人群相对较少及地域差异有关,另一方面可能是由于肝酶升高也许并不是导致糖代谢异常的因素。

此外,本研究还发现肝酶中 AST 与 IGT、NOD 也无相关性。新加坡及国内研究^[25-26]均支持本观点,这可能是由于 AST 除了存在于肝脏外,还是脑、骨骼肌、心肌、肾脏、胰腺、红细胞的生物学过程的标志物,故 AST 较 ALT、GGT 在肝脏中缺乏特异性^[10,26]。

本研究纳入了糖代谢异常高患病率的中老年人群,研究标本量较大,排除了较多的相关混杂因素,并分别对男性及女性进行了分析,充分探讨了各肝脏酶学指标与糖代谢异常之间的相关性,研究结果具有较好的代表性。同时本研究也存在一定的局限性,作为横向研究,研究结果还需要在进一步的前瞻性研究中深入验证。

综上所述,在贵阳市 40 岁及以上中老年人群中,血清 ALT、GGT 水平升高与 NOD 患病独立相关;GGT 水平升高者 IGT 患病风险增加;而仅在女性中 ALT 水平升高是 IGT 患病的危险因素,即使是 ALT 在正常范围内也能观察到两者密切相关。这一相关性可能可以用于揭示糖代谢异常的高危人群,更有针对性地预防 DM 的发生。

参考文献

[1] KIYOHARA Y. Liver Enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population; the hisayama study[J]. *Obesity*, 2007, 15(7): 1841-1850.

[2] 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-

750.

[3] NANNIPIERI M, GONZALES C, BALDI S, et al. liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the mexico city diabetes study[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1757-1762.

[4] NORIYUKI NAKANISHI M D, DRPH, KENJI SUZUKI S, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6): 1427-1432.

[5] ANDRÉ P, BALKAU B, VOL S, et al. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2355-2361.

[6] FUJITA M, UENO K, HATA A. Association of gamma-glutamyltransferase with incidence of type 2 diabetes in Japan[J]. *Exp Biol Med*, 2010, 235(3): 335-341.

[7] NGUYEN Q M, SRINIVASAN S R, XU J H, et al. Elevated liver function enzymes are related to the development of prediabetes and type 2 diabetes in younger adults: the Bogalusa Heart Study[J]. *Diabetes Care*, 2011(34): 2603-2607.

[8] XU Y, BI Y, XU M, et al. Cross-sectional and longitudinal association of serum alanine aminotransaminase and γ -glutamyltransferase with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese people[J]. *J Diabetes*, 2011(3): 38-47.

[9] 程莹, 潘长玉. 糖尿病和中间高血糖的定义和诊断 (WHO/IDF 评议报告)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(6): 6-17.

[10] XU L, JIANG C Q, SCHOOLING C M, et al. Liver enzymes and incident diabetes in China: a prospective analysis of 10 764 participants in the Guangzhou Biobank Cohort Study[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2015, 69(11): 1040-1044.

[11] XIE J H, LIU Q, YANG Y, et al. Correlation of liver enzymes with diabetes and pre-diabetes in middle-aged rural population in China[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2016, 36(1): 53-58.

[12] FUJITA M, UENO K, HATA A. Association of gamma-glutamyltransferase with incidence of type 2 diabetes in Japan[J]. *Exp Biol Med*, 2010, 235(3): 335.

[13] LEE S H, KIM K M, KIM K N. Combined effect of serum gamma-glutamyltransferase and uric acid on incidence of diabetes mellitus: a longitudinal study[J]. *Medicine*, 2017, 96(19): e6901.

[14] KUNUTSOR S K, APEKEY T A, WALLEY J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(2): 159-171.

[15] 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):1660-1667.
- [16] JIANGJARASRANGSI W, SANGWATANAROJ S, LOHSOONTHORN V, et al. Increased alanine aminotransferase level and future risk of type 2 diabetes and impaired fasting glucose among the employees in a university hospital in Thailand. [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(3):283-289.
- [17] KO S H, BAEG M K, HAN K D, et al. Increased liver markers are associated with higher risk of type 2 diabetes [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24):7478-7487.
- [18] GAO F, PAN J M, HOU X H, et al. Liver enzymes concentrations are closely related to prediabetes: findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDS II) [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1):30-37.
- [19] BIRKENFELD A L, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):713-723.
- [20] SCHNEIDER H J, FRIEDRICH N, KLOTSCHKE J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1777.
- [21] DUK HEE LEE K S, DAVID R, JACOBS J R, et al. γ -Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes; observational cohort study among 20 158 middle-aged men and women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2004, 89(11):5410-5414.
- [22] UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia; the current status on definition and intervention [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(9):708-723.
- [23] KAUTZKY-WILLER A, HARREITER J, PACINI G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3):278-316.
- [24] QIN G, LU L, XIAO Y, et al. A cross-sectional study of the relationship between serum liver enzymes level and the incidence of impaired fasting glucose in males and females [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(8):1319-1325.
- [25] 赵立芸, 李雪, 冯任南, 等. 肝脏转氨酶与空腹血糖受损和 2 型糖尿病的关系研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(1):1-4.
- [26] WANG Y L, KOH W P, YUAN J M, et al. Association between liver enzymes and incident type 2 diabetes in Singapore Chinese men and women [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1):e000296.
- (收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-05-04)
- (上接第 3556 页)
- genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(16/17):1064-1067.
- [22] PAPADOPOULOU A, LYNCH K F, SHAAT N, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA-DQB1 * 0602 genotypes and islet cell autoantibodies [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(9):1018-1027.
- [23] RIZK N. The associations of transcription factor 7-like 2 [TCF7L2] gene with gestational diabetes mellitus in state of Qatar [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):411-417.
- [24] PAPPA K I, GAZOULI M, ECONOMOU K A, et al. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2011, 27(4):267-272.
- [25] 石喜玲, 蔡庆华, 邹敏芸, 等. TCF7L2 基因多态性与妊娠期糖尿病遗传易感性的相关性 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8):588-593.
- [26] KLEIN K, HASLINGER P, BANCHER-TODESCA D, et al. Transcription factor 7-like 2 gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9):1783-1786.
- [27] ARIS N, ISMAI N, MAHDY Z A, et al. An analysis of targeted single nucleotide polymorphisms for the risk prediction of gestational diabetes mellitus in a cohort of Malaysian patients [J]. *Asia Pac J Mol Med*, 2011(1):1-8.
- [28] HUOPIO H, CEDERBERG H, VANGIPURAPU J A, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes [J]. *Euro J Endocrinol*, 2013, 169(3):291-297.
- [29] LICHTENSTEIN M J, MULROW C D, ELWOOD P C. Guidelines for reading case-control studies [J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(9):893-903.
- [30] LAUENBORG J, GRARUP N, DAMM P, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1):145-150.
- [31] 赵娜. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(2):135-139.
- [32] 康闪, 赵新新, 刘玲玲, 等. TCF7L2 基因 rs7903146 多态性与妊娠期糖尿病相关性 Meta 分析 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2013, 49(1):12-15.
- (收稿日期:2018-02-18 修回日期:2018-05-16)