

Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ gamma-glutamyl transferase huyết tương với hội chứng chuyển hóa

Investigation of relationship between plasma gamma-glutamyl transferase concentrations with metabolic syndrome

Nguyễn Cẩm Thạch, Đàm Thị Huyền Thanh,
Nguyễn Văn Tuyển, Đinh Thị Thảo

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ gamma-glutamyl transferase (GGT) huyết tương với hội chứng chuyển hóa (Metabolic syndrome - MS) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 104 bệnh nhân có MS và 108 bệnh nhân không có MS đến khám và điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ ngày 01/11/2020 đến ngày 30/04/2021. **Kết quả:** Nồng độ GGT huyết tương nhóm bệnh nhân có MS ($59,83 \pm 47,9\text{U/L}$) cao hơn so với nhóm không có MS ($42,09 \pm 18,21\text{U/L}$) với $p < 0,05$. Nguy cơ mắc MS ở nhóm nồng độ GGT huyết tương tăng ($> 61\text{U/l}$) so với nhóm nồng độ GGT bình thường: OR = 2,715; 95% CI 1,406 - 5,246 với $p < 0,05$. Trong đó, nhóm nồng độ GGT từ $> 61 - 122\text{U/l}$ có OR: 1,03; 95% CI: 1,26 - 2,05 với $p < 0,05$; nhóm nồng độ GGT trên 122U/l có OR = 2,14; 95% CI: 1,33 - 6,05 với $p < 0,001$. **Kết luận:** Nồng độ GGT huyết tương bệnh nhân có MS ($59,83 \pm 47,9\text{U/L}$) cao hơn so với bệnh nhân không có MS ($42,09 \pm 18,21$) với $p < 0,05$. Tăng nồng độ GGT huyết tương làm tăng khả năng xuất hiện hội chứng chuyển hóa (OR 2,715; 95% CI: 1,406 - 5,246; $p < 0,05$).

Từ khóa: Hội chứng chuyển hóa, gamma-glutamyl transferase, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Summary

Objective: To investigate the relationship between plasma gamma-glutamyl transferase concentrations and metabolic syndrome (MS) at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A prospective cross-sectional study was conducted on 104 participants with MS and 108 participants without MS, examining at Department of Examination - 108 Military Central Hospital from 01/11/2020 to 30/04/2021. **Result:** The plasma GGT levels of patients with MS ($59.83 \pm 47.9\text{U/L}$) were higher than those in group without MS ($42.09 \pm 18.21\text{U/L}$), $p < 0.05$. Compared to normal GGT level, the odds ratio was 1.03 (95% CI: 1.26 to 2.05), $p < 0.05$ and 2.14 (95% CI 1.33 to 6.05), $p < 0.001$ with increasing GGT levels (GGT $> 61 - 122\text{U/l}$ and GGT $> 122\text{U/l}$),

Ngày nhận bài: 24/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/7/2021

Người phản hồi: Nguyễn Cẩm Thạch, Email: nguyencamthach1973@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

respectively. *Conclusion:* The GGT levels in plasma of patients with MS ($59.83 \pm 47.9\text{U/L}$) were higher than those of patients without MS ($42.09 \pm 18.21\text{U/L}$), $p < 0.05$. Raising plasma GGT concentrations was positively associated with MS presence (OR = 2.715, 95% CI: 1.406 - 5.246, $p < 0.05$).

Keywords: Metabolic syndrome, gamma-glutamyl transferase, 108 Military Central Hospital.

1. Đặt vấn đề

Cho đến nay, hội chứng chuyển hóa (Metabolic syndrome - MS) đang trở thành một vấn đề sức khỏe toàn cầu, tỷ lệ mắc MS phụ thuộc tuổi, giới tính, chủng tộc và tiêu chuẩn chẩn đoán. Trên thế giới, 20-30% người trưởng thành có MS và con số này đang tiếp tục gia tăng đồng thời với tỷ lệ béo phì trong những năm gần đây [1], [2].

Gamma-glutamyl transferase (GGT) được tổng hợp ở các tế bào biểu mô đường mật trong gan, là chất chỉ điểm mức độ bệnh lý gan và tình trạng nhiễm độc cồn (bia, rượu...). Gần đây, có rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ GGT với bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh lý tim mạch khác. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cũng ghi nhận tần suất mắc MS tăng cùng với sự tăng nồng độ GGT kéo dài [3], [4].

Hiện nay, GGT đã là một xét nghiệm thường quy; tuy nhiên, mối liên quan giữa nồng độ GGT huyết tương với MS và việc sử dụng kết quả xét nghiệm này trong chẩn đoán, điều trị bệnh nhân còn chưa được các nhà lâm sàng quan tâm đúng mức. Xuất phát từ các lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ gamma-glutamyl transferase huyết tương với hội chứng chuyển hóa tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 212 bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ ngày 01/11/2020 đến ngày 30/04/2021, được chia thành 2 nhóm: Nhóm gồm 104 bệnh nhân có MS và nhóm gồm 108 bệnh nhân không có MS.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa dựa trên định nghĩa của Hiệp hội Đái tháo đường Thế giới (IDF) áp dụng cho người châu Á, bệnh nhân có hội chứng rối loạn chuyển hóa khi có tối thiểu 3 trong các tiêu chí sau [5]: Vòng eo: Nam $\geq 90\text{cm}$, nữ $\geq 80\text{cm}$; Tăng triglycerid $\geq 1,69\text{mmol/l}$ (150mg/dl); Giảm HDL: Nam $\leq 1,03\text{mmol/l}$ (40mg/dl); nữ $\leq 1,29\text{mmol/l}$ (50mg/dl); huyết áp $\geq 130/85\text{mmHg}$; glucose máu $\geq 6,1\text{mmol/l}$ ($\geq 100\text{mg/dl}$).

Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc các bệnh lý suy tim, suy thận mạn tính, xơ gan, viêm gan virus (HBV, HCV) hoạt động, suy giáp, các bệnh lý ác tính.

Đang sử dụng các thuốc điều trị như carbamazepin, estrogen, ethanol, lovastatin, niacin, thuốc tránh thai, phenobarbital, pravastatin và simvastatin, androgens, chẹn beta, thuốc lợi tiểu, progestins, estrogen (ở phụ nữ mãn kinh), lovastatin, niacin và thyroxine...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp xét nghiệm: Đo quang.

Tiến hành nghiên cứu: Các bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm, thu thập thông tin, phân chia nhóm (có MS và không có MS). Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: Tuổi, giới tính, vòng eo, huyết áp tâm thu (HATT), huyết áp tâm trương (HATTr), hồng cầu, huyết sắc tố, nồng độ HbA1C máu toàn phần, nồng độ các chỉ số glucose, triglycerid (TG), cholesterol (Chol), HDL - cholesterol (HDL), LDL - cholesterol (LDL), aspartate aminotransferase (AST), alanine

aminotransferase (ALT), GGT, acid uric (AU) trong huyết tương bệnh nhân.

Thu thập mẫu: Theo quy trình lấy mẫu của phòng xét nghiệm ISO 15189:2012.

Các chỉ số hóa sinh được phân tích trên máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU5800 (Beckman Coulter, Mỹ).

Khoảng tham chiếu của GGT < 61U/l (theo quy trình của nhà sản xuất cung cấp cho phương pháp, thiết bị, hóa chất xét nghiệm GGT).

2.3. Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê y học (Chi-square test, one way Anova) trên phần mềm SPSS 20.00 (IBM Co., Armonk, NY, USA).

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung

Các thông số		Nhóm có MS (n = 104)	Nhóm không có MS (n = 108)	p
Giới tính	Nam (n, %)	57 (54,8)	57 (52,8)	0,664
	Nữ (n, %)	47 (45,2)	51 (47,2)	
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$, năm)		60,44 $\pm$ 11,37	58,34 $\pm$ 10,85	0,181
Vòng eo ($\bar{X} \pm SD$, cm)		92,5 $\pm$ 7,43	87,3 $\pm$ 4,21	0,165
Huyết áp tâm thu ($\bar{X} \pm SD$, mmHg)		150 $\pm$ 15	118 $\pm$ 5	0,000
Huyết áp tâm trương ($\bar{X} \pm SD$, mmHg)		75,7 $\pm$ 6,6	66,4 $\pm$ 4,2	0,000

Nhận xét: Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới trong cả 2 nhóm bệnh nhân. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nam, nữ và độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Vòng eo, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương giữa hai nhóm có sự khác biệt ($p < 0,001$).

Bảng 2. Nồng độ GGT và một số chỉ số xét nghiệm

Chỉ số		Nhóm có MS	Nhóm không có MS	p
Hồng cầu	min - max	4,3 - 5,76	4,42 - 5,23	0,537
	$\bar{X} \pm SD$	5,42 $\pm$ 1,64	5,13 $\pm$ 2,08	
Huyết sắc tố	min - max	143 - 165	140 - 159	0,362
	$\bar{X} \pm SD$	152 $\pm$ 5,43	151 $\pm$ 4,97	
HbA1c (%)	min - max	5,6 - 17,1	5,2 - 13,2	0,848
	$\bar{X} \pm SD$	8,31 $\pm$ 2,1	8,28 $\pm$ 1,82	

Glucose (mmol/l)	min - max	5,44 - 35,87	4,87 - 23,24	0,477
	$\bar{X} \pm SD$	10,05 $\pm$ 4,19	9,72 $\pm$ 3,6	
Cholesterol (mmol/l)	min - max	2,31 - 11,61	3,17 - 11,43	0,856
	$\bar{X} \pm SD$	5,25 $\pm$ 1,6	5,31 $\pm$ 1,37	
Triglycerid (mmol/l)	min - max	1,06 - 30,96	0,54 - 12,85	0,000
	$\bar{X} \pm SD$	4,54 $\pm$ 4,79	2,59 $\pm$ 1,74	
HDL (mmol/l)	min - max	0,19 - 1,98	0,64 - 2,58	0,000
	$\bar{X} \pm SD$	0,93 $\pm$ 0,24	1,22 $\pm$ 0,28	
LDL (mmol/l)	min - max	0,29 - 5,89	0,52 - 9,59	0,018
	$\bar{X} \pm SD$	2,81 $\pm$ 1,13	3,18 $\pm$ 1,1	
AST (U/L)	min - max	10 - 79	11 - 48	0,034
	$\bar{X} \pm SD$	24,9 $\pm$ 9,7	22,53 $\pm$ 7,4	
ALT (U/L)	min - max	6 - 86	11 - 66	0,15
	$\bar{X} \pm SD$	30,07 $\pm$ 12,52	27,92 $\pm$ 11,3	
GGT (U/L)	min - max	13 - 311	14 - 92	0,001
	$\bar{X} \pm SD$	59,83 $\pm$ 47,9	42,09 $\pm$ 18,21	
Acid uric (μ mol/l)	min - max	143 - 886	143 - 695	0,169
	$\bar{X} \pm SD$	368,43 $\pm$ 120,7	345,66 $\pm$ 102,27	

Nhận xét: Nồng độ GGT và TG, AST huyết tương bệnh nhân nhóm có MS cao hơn nhóm không có MS ($p < 0,05$). Ngược lại nồng độ HDL và LDL huyết tương bệnh nhân nhóm có MS thấp hơn so với nhóm không có MS ($p < 0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa tăng nồng độ GGT với các yếu tố nguy cơ của MS và khả năng xuất hiện MS

	OR	95% CI		p
		Thấp	Cao	
Tăng glucose	1,044	0,363	3,005	1,000
Tăng HbA1c	0,351	0,112	1,096	0,09
Tăng triglycerid	0,535	0,272	1,052	0,074
Giảm HDL	1,531	0,763	3,071	0,266
Tăng HATT	2,532	1,337	4,798	0,005
Tăng HATT _r	1,24	0,233	6,591	0,681
Tăng vòng eo	1,152	0,963	2,674	0,156
MS	2,715	1,406	5,246	0,004

Nhận xét: Nhóm nồng độ GGT > 61U/L có nguy cơ tăng huyết áp cao hơn 2,532 lần (95% CI: 1,337 - 4,798; $p < 0,05$) và 2,715 lần (95% CI: 1,406 - 5,246; $p < 0,05$) nguy cơ mắc MS so với nhóm có nồng độ GGT bình thường (≤ 61 U/L).

Bảng 4. Tỷ lệ và mối liên quan giữa mức độ tăng GGT với hội chứng chuyển hóa

	Các nhóm chia theo nồng độ GGT (U/l)		
	GGT ≤ 61 (1)	(n = 67)	GGT > 122 (3)

	(n = 85)		(n = 60)
MSn (tỷ lệ %)	21 (24,7%)	25 (37,3%)	58 (96,7%)
OR (95% CI), p	(2) - (1): OR = 1,03, 95% CI: 1,26 - 2,05, p=0,028. (3) - (1): OR = 2,14, 95% CI: 1,33 - 6,05, p=0,000.		

Nhận xét: So với nhóm nồng độ GGT bình thường ($< 61\text{U/L}$), khả năng xuất hiện MS ở nhóm nồng độ GGT từ $> 61 - 122\text{U/L}$ tăng 1,03 lần (95% CI 1,26 - 2,05; $p<0,05$), nhóm nồng độ GGT $> 122\text{U/L}$ tăng 2,14 lần (95% CI: 1,33 - 6,05, $p<0,001$).

4. Bàn luận

Số liệu tại Bảng 1 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam có MS là 54,8% với độ tuổi trung bình là $60,44 \pm 11,37$ năm. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu nước ngoài khi tỷ lệ nam giới có MS cao hơn so với nữ giới. Bên cạnh đó, tỷ lệ về giới ở bệnh nhân có MS cũng có sự thay đổi ở độ tuổi trên 60 và tăng cao hơn ở phụ nữ mãn kinh [1], [6].

Kết quả tại Bảng 2 và 3: Nồng độ GGT huyết tương bệnh nhân ở nhóm có MS ($59,83 \pm 47,9\text{U/L}$) cao hơn nhóm không có MS ($42,09 \pm 18,21\text{U/L}$) và tăng nồng độ GGT làm tăng khả năng mắc MS với OR = 2,715 (CI 95%: 1,406 - 5,246); $p<0,05$. Hơn nữa (Bảng 4), khi so sánh với nhóm có nồng độ GGT bình thường ($< 61\text{U/L}$), nhóm có nồng độ GGT $> 122\text{U/L}$ làm tăng khả năng mắc MS 2,14 lần (95% CI 1,33 - 6,05; $p<0,001$), trong khi nhóm có nồng độ GGT từ $> 61 - 122\text{U/L}$ chỉ làm tăng 1,03 lần (95% CI: 1,26 - 2,05; $p<0,05$).

MS có liên quan chặt chẽ với tình trạng viêm, kháng insulin, rối loạn chức năng nội mô, rối loạn chức năng thận, gan, stress oxy hóa. Do đó, có thể coi một số chỉ số sinh học như là các yếu tố nguy cơ của MS, bao gồm: Số lượng bạch cầu (WBC), CRP-hs, HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance index-chỉ số kháng insulin), homocysteine, acid uric, cystatin C, ALT,

GGT. Tăng WBC, CRP-hs, HOMA-IR, homocysteine, cystatin C, GGT, ALT ở các bệnh nhân có MS so với nhóm không có MS; và tỷ lệ mắc MS tăng có liên quan chặt chẽ với tăng các chỉ số sinh học trên ($p<0,001$) [4], [7].

Trong nghiên cứu Framingham, GGT được chứng minh là có liên quan với các yếu tố nguy cơ gây ra các bệnh lý tim mạch, đặc biệt là tăng tuổi, nam giới, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, tăng đường huyết và hút thuốc. Bên cạnh đó, tăng GGT còn liên quan đến tăng nguy cơ mắc MS. Trong số 1790 người tham gia nghiên cứu, 419 người (16% là phụ nữ) mắc MS sau 8 năm và 968 người (nữ chiếm 37%) phát triển MS sau 20 năm. So với các yếu tố như tuổi, giới, uống rượu, CRP thì GGT có mối liên quan chặt chẽ nhất tới nguy cơ mắc MS [8].

Một phân tích gộp từ 13 nghiên cứu tiến cứu chứng minh vai trò của GGT liên quan với tăng huyết áp. Nồng độ GGT cao làm tăng đáng kể nguy cơ tăng huyết áp với RR 1,94 (95% CI 1,55 - 2,43); $p<0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp có GGT cao hơn ở người châu Á và nam giới. Nguyên nhân của sự khác biệt này do châu Á là khu vực lưu hành các bệnh lý gan liên quan đến virus HBV, HCV (hepatitis B, C), còn nam giới thường có thói quen uống rượu bia nhiều hơn nữ giới [9].

Như vậy, sự thay đổi nồng độ GGT huyết tương và mối liên quan với MS, tỷ lệ tăng huyết áp tâm thu trong kết quả là phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi không cho thấy mối liên quan giữa nồng độ GGT với

các yếu tố nguy cơ khác của MS ($p > 0,05$). Sở dĩ có sự khác biệt với các tác giả trên có thể là do sự không tương đồng về cỡ mẫu, chủng tộc, chế độ sinh hoạt... của bệnh nhân giữa các nghiên cứu.

Cho đến nay, cơ chế và vai trò của GGT trong hội chứng chuyển hóa cũng như tăng huyết áp vẫn chưa được sáng tỏ. Có giả thuyết cho rằng: GGT có vai trò chính trong hệ thống bảo vệ chống oxy hóa nội bào do nó cung cấp cysteine, thúc đẩy quá trình tái tổng hợp glutathione nội bào. Bên cạnh đó, GGT tham gia quá trình dị hóa glutathione ngoại bào, điều chỉnh trạng thái oxy hóa khử của các protein thiol trên bề mặt tế bào, tạo ra các gốc oxy hóa và hydro peroxit. Mặt khác, GGT được coi là chất tiền viêm, vì nó làm trung gian cho sự chuyển đổi giữa chất gây viêm leukotriene C4 thành D4. Sự tăng nồng độ GGT trong huyết tương là sự phản ánh tình trạng tăng stress oxy hóa và viêm mạn tính - hai quá trình có liên quan mật thiết tới bệnh sinh của MS [3].

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm hạn chế là chưa so sánh được GGT với các yếu tố nguy cơ khác như CRP-hs, cystatine C... và cần thu thập thêm các thông tin về tiền sử gia đình, tình trạng nghiện rượu, nghiện thuốc lá, vì đây cũng là những yếu tố có thể ảnh hưởng tới nồng độ GGT cũng như có nguy cơ dẫn đến mắc MS. Hơn nữa, do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế nên chúng tôi chưa đánh giá được các mức độ tăng GGT khác nhau (tăng gấp 3, 4 lần...) với nguy cơ mắc MS. Do đó, cần có thêm nghiên cứu quy mô hơn để đánh giá đầy đủ đặc điểm các chỉ số sinh học và mối liên quan với MS.

5. Kết luận

Nồng độ GGT huyết tương bệnh nhân có MS ($59,83 \pm 47,9$ U/L) cao hơn so với bệnh

nhân không có MS ($42,09 \pm 18,21$) với $p < 0,05$. Tăng nồng độ GGT huyết tương làm tăng khả năng xuất hiện hội chứng chuyển hóa (OR = 2,715, 95% CI: 1,406 - 5,246, $p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Eckel RH, PZ Grundy Sm Fau - Zimmet, and Zimmet PZ (2005) *The metabolic syndrome*. Lancet 365(1474-547X (Electronic)): 1415-1428.
2. Grundy SM et al (2008) *Metabolic syndrome pandemic*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28(1524-4636 (Electronic)): 629-636.
3. Whitfield JB et al (2001) *Gamma glutamyl transferase*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 38(4)(1040-8363): 263-355.
4. Kasapoglu B et al (2010) *Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: A clinic-based cross-sectional survey*. Indian J Res Med 132(0971-5916): 56-61.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) *The metabolic syndrome-a new world wide definition*. Lancet 366: 1059-1062. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).
6. Pucci G et al (2017) *Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature*. Pharmacol Res 120: 34-42.
7. Lee JG et al (2009) *Multiple biomarkers and their relative contributions to identifying metabolic syndrome*. Clinica Chimica Acta, 408(1873-3492 (Electronic)): 50-55.
8. Lee DS et al (2007) *Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: The Framingham Heart Study*.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol 27(1) (1524-4636 (Electronic)): 127-133.
9. Liu CF et al (2012) *Gamma-glutamyltransferase level and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis*. Plos one 7(11): e48878. doi: 10.1371/journal.pone.0048878.