

血清 γ -氨基丁酸水平与 2 型糖尿病发病风险的关联性分析

聂滢潭¹, 李彦芳¹, 韩金珂², 吴菲菲¹, 王小丹¹, 林莉³, 燕贞¹

(海南医科大学¹ 公共卫生学院、² 儿科学院, 海口 571199;

³ 海南医科大学第二附属医院老年医学科, 海口 570311)

摘要 目的 探讨血清 γ -氨基丁酸(GABA)水平与 2 型糖尿病(T2DM)发病风险的关联。方法 选择医院就诊的 T2DM 患者 187 例为 T2DM 组, 根据年龄(± 3 岁)、性别 1:1 选取同期就诊的非 T2DM 人群 187 例作为对照组。对研究对象进行现场问卷调查、体格检查, 采用 ELISA 试剂盒检测血清中 GABA、丙二醛(MDA)水平及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。比较两组 GABA、氧化应激指标(SOD、GSH-Px、MDA)的水平差异, Spearman 法分析 GABA 与氧化应激指标相关性; 将 GABA 和氧化应激指标分别按其对照组四分位分为 3 组[低水平组(Q1: $< P_{25}$), 中水平组(Q2: $P_{25} \sim P_{75}$), 高水平组(Q3: $> P_{75}$)]应用条件 Logistic 回归分析 GABA、氧化应激指标与 T2DM 发病风险的关系; 采用限制性立方样条(RCS)分析 GABA、氧化应激指标与 T2DM 发病风险的剂量-反应关系。结果 与对照组相比, T2DM 组 GABA 水平、GSH-Px 活性降低($P < 0.05$), MDA 水平升高($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示, GABA 水平与 SOD、GSH-Px 活性呈正相关($P < 0.001$), 与 MDA 水平呈负相关($P < 0.001$)。条件 Logistic 回归分析结果显示, 与各组低水平相比, 中水平 SOD、GSH-Px 以及中、高水平 GABA 是 T2DM 的保护因素($P < 0.05$)。RCS 结果显示, GABA、GSH-Px 与 T2DM 发病风险之间存在负向剂量-反应关系, SOD 与 T2DM 的发病风险呈现先降低后升高的趋势($P < 0.05$)。结论 血清 GABA 水平与 T2DM 发病风险有关联。随着血清 GABA 水平的升高, T2DM 发病风险可能会降低。

关键词 γ -氨基丁酸; 2 型糖尿病; 氧化应激; 发病风险; 剂量-反应关系; 病例对照研究

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)01-0136-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.019

随着经济的发展及饮食结构的变化, 糖尿病发病率呈现出持续上升的趋势。国际糖尿病联盟(IDF)发布的全球糖尿病地图(第 10 版)中报告中国是糖尿病患者最多的国家, 预计到 2045 年将超过 1.74 亿人, 其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占 90%~95%^[1]。长期高血糖容易引起微血管和大血管疾病, 其中视网膜、心血管系统、肾脏和肝脏功能障碍是糖尿病常见的并发症^[2]。研究^[3]显示氧化应激诱导的细胞损伤与 T2DM 的发病机制和进展密切相关, 因此有效减轻氧化应激对于预防和治疗 T2DM 至关重要。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是一种广泛存在于自然界的非蛋白质氨基酸^[4], 具有良好的抗氧化特性, 能有效清除体内自由基, 从而减轻

机体的氧化应激反应^[5]。研究^[6-7]表明, GABA 干预能够有效改善 T2DM 模型鼠的糖尿病症状。目前关于 GABA 与 T2DM 的研究主要集中在动物模型上, 关于 GABA 与 T2DM 之间关系的流行病学研究仍相对缺乏。该研究采用病例对照研究探讨血清 GABA 水平与 T2DM 发病风险的关联, 以期为更有效开展糖尿病防控工作提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2022 年 8 月—2023 年 8 月于海南医学院第二附属医院就诊的 T2DM 患者 187 例为 T2DM 组, 年龄为 40~79(中位数 65)岁, 根据年龄(± 3 岁)、性别 1:1 选择同期就诊的非 T2DM 人群 187 例作为对照组, 年龄为 40~79(中位数 65)岁。T2DM 组纳入标准为明确诊断为 2 型糖尿病的患者(参照《2020 版中国 2 型糖尿病防治指南》), 对照组纳入标准为血糖正常人群, 研究对象均自愿参加且签署了知情同意书。排除标准: ① 1 型糖尿病及妊娠期糖尿病, 糖尿病并发严重并发症的患者; ② 慢性病急性发作期患者; ③ 恶性肿瘤患者; ④ 无完全的认知和行为能力; ⑤ 患有其他引起精神神经

2024-11-08 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82360636); 海南医学院研究生创新科研课题(编号: HYYS2022B11)

作者简介: 聂滢潭, 女, 硕士研究生;

燕贞, 女, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: yanzhen@hainmc.edu.cn

症状的疾病。本研究经海南医学院医学伦理委员会审核批准(编号:HYLL-2022-050号)。

1.2 问卷调查及体格检查 调查员均进行规范培训,统一指导语,采用现场一对一的访谈形式收集问卷。问卷内容包括一般人口学资料、生活行为方式、慢病史等。按照标准方法进行身高、体质量的测量,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。相关因素的定义:①吸烟状况:分为吸烟、戒烟、不吸烟。吸烟是指每天至少1支烟并持续6个月及以上;戒烟是指问卷调查时,停止吸烟6个月及以上。②饮酒状况:分为饮酒、戒酒、不饮酒。饮酒是指每周至少饮酒1次,持续6个月及以上;戒酒是指问卷调查时,停止饮酒6个月及以上。

1.3 生化检测 采集研究对象空腹静脉血5 ml,血液常温静置30 min后,使用台式离心机3 000 r/min离心15 min分离血清,无菌EP管收集上清液,置于-80℃超低温冰箱待测。血清GABA检测采用ELK Biotechnology公司的Human GABA ELISA Kit进行检测,氧化应激指标超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)采用南京建成公司的试剂盒进行检测,所有检测均严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 使用EpiData3.1软件进行数据双录入并整理,采用SPSS 22.0和R4.3.2软件进行数据分析。计数资料以例数(n)、百分数($\%$)表示,率的比较采用 χ^2 检验;不服从正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行统计描述,统计推断采用配对Wilcoxon符号秩和检验;采用Spearman法分析GABA与氧化应激指标的相关性,使用Chi Plot绘制热图。将GABA和氧化应激指标分别按其对照组四分位分为3组[低水平组($Q1: <P_{25}$),中水平组($Q2: P_{25} \sim P_{75}$),高水平组($Q3: >P_{75}$)],以是否患T2DM为因变量, Q1组为对照,应用条件Logistic回归分析GABA与T2DM发病风险的关系,用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析GABA、氧化应激指标与T2DM发病风险的剂量-反应关系。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 本研究共纳入研究对象187对,其中男性100对(53.5%),女性87对(46.5%)。T2DM组年龄中位数为65(59~71)岁,对照组年龄中位数为65(59~71)岁。两组在是否

患高血压、血脂异常及BMI的分布差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 T2DM组和对照组基线资料比较 [$n(\%)$]

Tab.1 Comparison of baseline data between T2DM and control groups [$n(\%)$]

Variable	Control group ($n = 187$)	T2DM group ($n = 187$)	χ^2/Z value	P value
Nation			0.080	0.778
Ethnic Han	180 (96.3)	181 (96.8)		
Other	7 (3.7)	6 (3.2)		
Degree of education			0.305	0.858
Primary school and below	49 (26.2)	45 (24.1)		
Secondary school or technical secondary school	100 (53.5)	105 (56.1)		
College degree or above	38 (20.3)	37 (19.8)		
Marital status			2.187	0.139
Married	167 (89.3)	175 (93.6)		
Single	20 (10.7)	12 (6.4)		
Smoking			0.147	0.929
No	135 (72.2)	138 (73.8)		
Quit smoking	11 (5.9)	14 (7.5)		
Yes	41 (21.9)	35 (18.7)		
Drinking alcohol			3.535	0.171
No	149 (79.7)	154 (82.4)		
Quit drinking	5 (2.7)	10 (5.3)		
Yes	33 (17.6)	23 (12.3)		
Hypertension			21.817	<0.001
No	108 (57.8)	63 (33.7)		
Yes	79 (42.2)	124 (66.3)		
Dyslipidemia			18.012	<0.001
No	110 (58.8)	69 (36.9)		
Yes	77 (41.2)	118 (63.1)		
BMI [kg/m^2 , $M(P_{25}, P_{75})$]	22.76 (21.16, 25.48)	24.35 (22.76, 26.57)	-4.067	<0.001

2.2 两组GABA、SOD、GSH-Px、MDA水平的比较 T2DM组GABA水平、GSH-Px活性低于对照组,MDA水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 GABA与氧化应激指标的Spearman相关分析 Spearman相关分析结果显示,在总体、对照组、T2DM组中GABA与SOD、GSH-Px均呈正相关(r_s 值分别为0.55、0.70、0.50、0.67、0.59、0.72; $P < 0.001$),GABA与MDA呈负相关(r_s 值分别为-0.68、-0.61、-0.72 $P < 0.001$)见图1。

2.4 GABA、氧化应激指标与T2DM发病风险之间的关联 以是否患T2DM为因变量, Q1组为对照,条件Logistic回归分析结果显示,在调整了高血压、血脂异常、BMI后,GABA中、高水平组的T2DM发病风险相比低水平组降低了41% ($OR = 0.59$,

表2 两组 GABA、SOD、GSH-Px、MDA 水平的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Tab.2 Comparison of GABA SOD GSH-Px and MDA levels between the two groups [M(P₂₅, P₇₅)]

Groups	GABA (μg/L)	SOD (U/ml)	GSH-Px (U/ml)	MDA (μmol/L)
Control	147.2 (91.6 , 236.3)	32.3 (24.8 , 37.5)	132.6 (107.6 , 167.4)	3.6 (2.5 , 5.1)
T2DM	117.4 (67.1 , 206.9)	27.6 (20.1 , 37.8)	122.8 (94.6 , 160.7)	4.1 (2.7 , 5.6)
Z value	-2.179	-1.782	-2.251	-2.086
P value	0.029	0.075	0.024	0.037

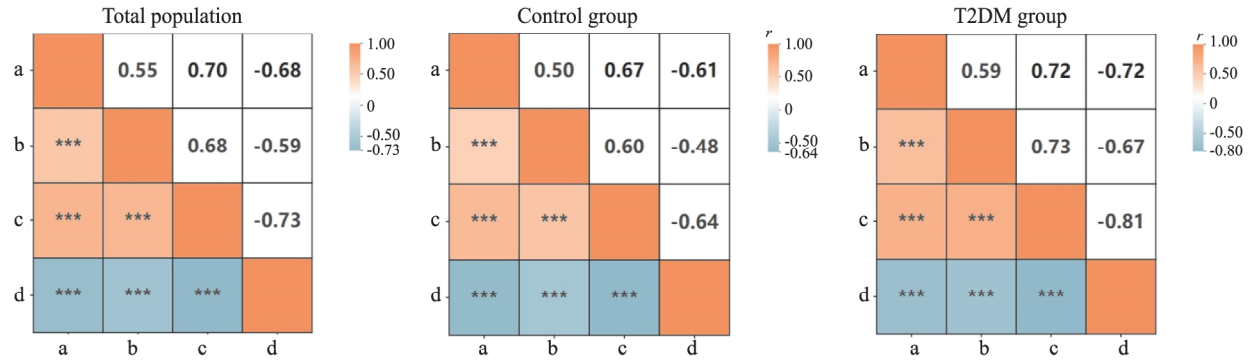


图1 GABA 与氧化应激指标的相关性分析热图

Fig.1 Heat map of correlation analysis between GABA and oxidative stress indicators

a: GABA; b: SOD; c: GSH-Px; d: MDA; ***: P < 0.001.

95% CI: 0.35 ~ 0.98)、55% (OR = 0.45, 95% CI: 0.24 ~ 0.82)。模型 1、2 中 T2DM 发病风险 OR 值均随着 GABA 水平的升高而降低 (P_{for trend} < 0.05); SOD 与 GSH-Px 中水平组与其低水平组相比 T2DM 发病风险均降低 (OR = 0.44、0.55, P < 0.05)。模型 1 未调整变量,模型 2 调整高血压、血脂异常、BMI,见表 3。

限制性立方样条结果显示,调整高血压、血脂异常、BMI 后,GABA、GSH-Px 与 T2DM 发病风险之间存在线性剂量 - 反应关系,随着 GABA 水平、GSH-Px 活性的增加 T2DM 发病风险逐渐降低 (P_{for overall} < 0.05); SOD 与 T2DM 发病风险之间呈现先降低后升高的趋势 (P_{for overall} < 0.05),T2DM 发病风险有随着 MDA 水平增加而升高的趋势,但无统计学意义,见图 2。

3 讨论

GABA 是一种天然存在的非蛋白质氨基酸,人体中主要存在于中枢系统和胰岛,在胰岛中 β 细胞是合成 GABA 的主要细胞^[8]。β 细胞通过自分泌 GABA 能够引发自身去极化,进而促进胰岛素分泌,并激活 Ca²⁺ 依赖性 PI3K/AKT 信号通路,该通路在 β 细胞增殖和存活中发挥着重要作用。此外,GABA 还能以旁分泌方式作用于 GABA_AR,引起 α 细胞膜

表3 GABA 与 T2DM 发病风险的条件 Logistic 回归分析

Tab.3 Conditional Logistic regression analysis of GABA and the risk of T2DM

Biochemical indicators	Model 1		Model 2	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
GABA				
Q1	1.00	-	1.00	-
Q2	0.54 (0.33, 0.87)	0.011	0.59 (0.35, 0.98)	0.040
Q3	0.52 (0.30, 0.92)	0.025	0.45 (0.24, 0.82)	0.009
P _{for trend}	0.037		0.011	
SOD				
Q1	1.00	-	1.00	-
Q2	0.46 (0.28 - 0.74)	0.001	0.44 (0.26 - 0.74)	0.002
Q3	0.65 (0.38 - 1.13)	0.126	0.68 (0.38 - 1.22)	0.197
P _{for trend}	0.046		0.076	
GSH-Px				
Q1	1.00	-	1.00	-
Q2	0.53 (0.33 - 0.86)	0.009	0.55 (0.33 - 0.91)	0.020
Q3	0.54 (0.31 - 0.95)	0.031	0.60 (0.33 - 1.09)	0.094
P _{for trend}	0.024		0.074	
MDA				
Q1	1.00	-	1.00	-
Q2	0.89 (0.53 - 1.48)	0.644	0.77 (0.44 - 1.35)	0.369
Q3	1.32 (0.75 - 2.33)	0.335	1.14 (0.62 - 2.10)	0.679
P _{for trend}	0.229		0.476	

超极化,抑制胰高血糖素分泌^[9-10],二者相互协同调节血糖水平。既往研究^[11]结果显示,与非糖尿病人群相比,T2DM 患者胰腺中 GABA 水平

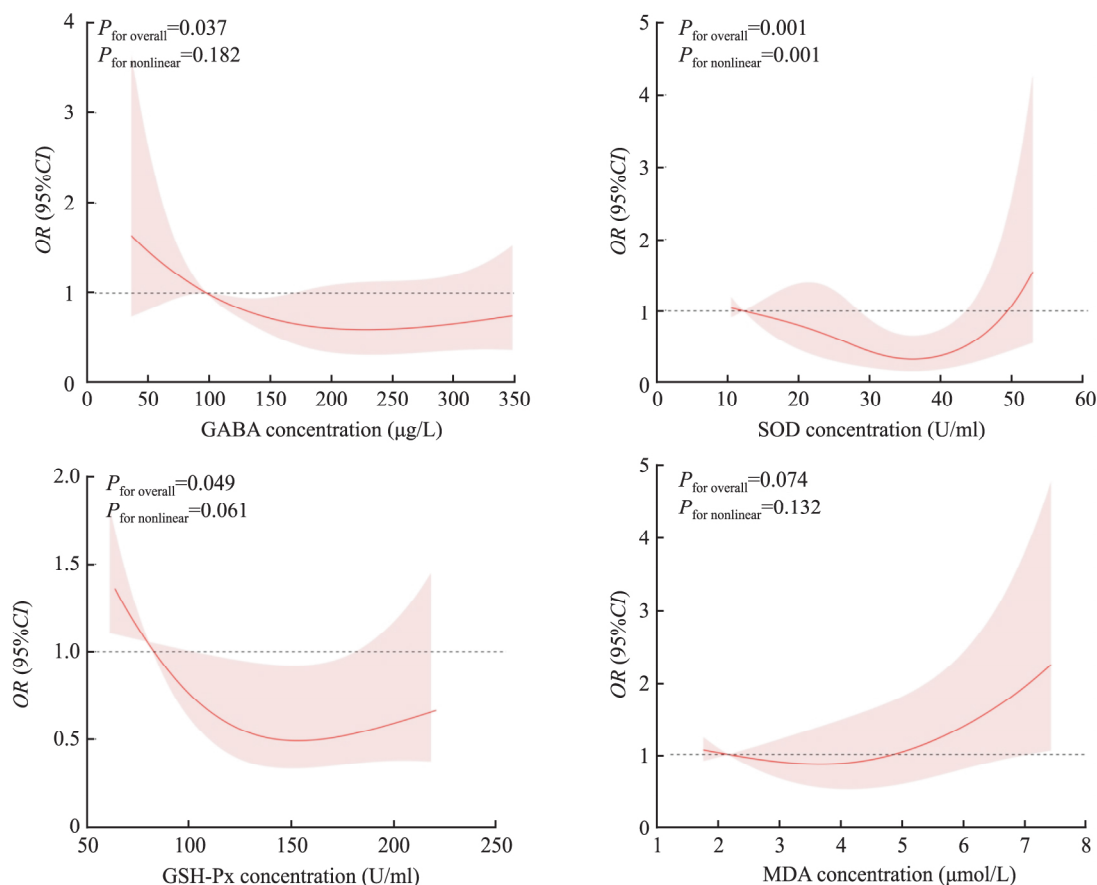


图2 GABA、氧化应激指标与 T2DM 发病风险的剂量 - 反应关系

Fig. 2 Dose-response relationship between GABA , oxidative stress indicators and the risk of T2DM

Hypertension , dyslipidemia and BMI were adjusted; the light red indicated the 95% CI.

明显降低,提示 GABA 水平可能与 T2DM 发病风险有关。本研究从外周血水平探索了 GABA 水平与 T2DM 发病风险的关系,结果显示,T2DM 患者的血清 GABA 水平降低;调整了高血压、血脂异常、BMI 等混杂因素后,条件 Logistic 回归分析结果显示,GABA 中、高水平组的 T2DM 发病风险相比低水平组降低了 41%、55%,且 GABA 与 T2DM 发病风险存在剂量 - 反应关系,RCS 结果表明 T2DM 的发病风险随 GABA 水平的升高而降低。高秋丽等^[7]研究发现不同剂量的 GABA 强化米在改善 T2DM 模型鼠血糖和胰岛素分泌上存在剂量 - 效应关系,其中高水平剂量组最为明显;随着 GABA 剂量的增加,T2DM 模型鼠血糖降低,为本研究结果提供了支持。

近年来有研究^[12]表明 T2DM 的发生发展与氧化应激密切相关,高血糖诱导活性氧的过量产生逐渐形成氧化应激,胰岛 β 细胞在氧化应激的长期作用下功能逐渐被破坏,最终导致 β 细胞生长停滞和凋亡,进而发展成糖尿病。其中 SOD 活性、GSH-Px

活性、MDA 水平是评价氧化应激程度的常用指标^[13]。T2DM 的胰岛素抵抗与系统性氧化应激的发生也密切相关^[14]。本研究结果显示,T2DM 组 GSH-Px 活性低于对照组,MDA 水平高于对照组,与 Malik et al^[15] 研究结果一致;SOD 活性有低于对照组趋势但无统计学差异,可能是因为 SOD 在抵御氧化应激过程中是第一个与活性氧结合并将其清除的抗氧化酶^[16] 机体中均存在不同程度的氧化应激,SOD 可能为了清除氧自由基而分解,进而导致两组活性差异无统计学意义。RCS 结果显示,随着 SOD 活性的变化,T2DM 的发病风险呈现先降低后升高的趋势。当 SOD 活性偏低时,其清除机体内自由基的能力受限,这可能导致 T2DM 的发病风险上升。随着 SOD 活性的增加,其抗氧化作用逐渐增强,有助于缓解氧化应激,进而降低 T2DM 发病风险,而当 SOD 活性过高时,这可能反应了 T2DM 患者体内对氧化应激的一种适应性反应或补偿机制^[17],而这种反应或机制可能促使 T2DM 的发病风险再次上升。

本研究表明 GABA 与 SOD、GSH-Px 活性呈正相关, 与 MDA 水平呈负相关; 与蔺忆等^[18] 研究结果一致, 从侧面提示 GABA 可能通过抑制氧化应激^[19], 降低 T2DM 的发病风险。

本研究采用性别 1 : 1、年龄(± 3 岁) 病例对照研究, 研究对象的选取严格执行纳入排除标准, 可比性较好, 但本研究仅为观察性研究, 需进一步研究验证血清 GABA 与 T2DM 的因果关系。

综上所述, 该研究表明血清 GABA 水平与 T2DM 发病风险有关联, 且随着血清 GABA 水平的升高, T2DM 发病风险可能会降低。

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Demir S, Nawroth P P, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(18): e2100275. doi: 10.1002/advs.202100275.
- [3] 申鑫惠, 安继仁, 杨宇峰, 等. 从“气火失衡”与铁死亡的相关性探讨 2 型糖尿病的发病 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(17): 1759-62, 1770. doi: 10.13288/j.11-2166/r.2023.17.007.
- [3] Shen X H, An J R, Yang Y F, et al. Exploring the pathogenesis of T2DM based on the correlation between “qi-fire imbalance” and ferroptosis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(17): 1759-62, 1770. doi: 10.13288/j.11-2166/r.2023.17.007.
- [4] Ngo D H, Vo T S. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): E2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
- [5] Liang J, Guo F, Cao S, et al. γ -aminobutyric acid (GABA) alleviated oxidative damage and programmed cell death in fresh-cut pumpkins [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2022, 180: 9-16. doi: 10.1016/j.plaphy.2022.03.029.
- [6] 刘宇凡, 王泽敏, 王晴鹤, 等. γ -氨基丁酸拮抗 2 型糖尿病的作用及机制探讨 [J]. *营养学报*, 2021, 43(3): 265-73. doi: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.20210622.001.
- [6] Liu Y, Wang Z, Wang Q, et al. The effect and mechanism of GABA on type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2021, 43(3): 265-73. doi: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.20210622.001.
- [7] 高秋丽, 蒋羽鸽, 罗婷玉, 等. γ -氨基丁酸强化米缓解 2 型糖尿病模型小鼠胰腺损伤 [J]. *卫生研究*, 2019, 48(2): 179-86, 199.
- [7] Gao Q L, Jiang Y G, Luo T Y, et al. γ -aminobutyric acid fortified rice alleviated oxidative stress and pancreatic injury in type 2 diabetic mice [J]. *J Hyg Res*, 2019, 48(2): 179-86, 199.
- [8] Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, et al. B cell-derived GABA elicits IL-10 + macrophages to limit anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 471-6. doi: 10.1038/s41586-021-04082-1.
- [9] Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1694-701. doi: 10.2337/db09-0797.
- [10] Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(28): 11692-7. doi: 10.1073/pnas.1102715108.
- [11] Menegaz D, Hagan D W, Almaça J, et al. Mechanism and effects of pulsatile GABA secretion from cytosolic pools in the human beta cell [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(11): 1110-26. doi: 10.1038/s42255-019-0135-7.
- [12] 王海燕, 宋文婷, 赵萌, 等. 细胞间线粒体转移在糖尿病及其并发症中作用的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(12): 2251-8. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.12.016.
- [12] Wang H Y, Song W T, Zhao M, et al. Progress in role of intercellular mitochondrial transfer in diabetes and its complications [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(12): 2251-8. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.12.016.
- [13] 赵丽, 李萌, 马博华, 等. 人参复方对急性低氧环境中小鼠抗疲劳的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(6): 660-3. doi: 10.12047/j.cjap.6369.2022.120.
- [13] Zhao L, Li M, Ma B H, et al. The anti-fatigue effects of Ginseng compound on mice in acute hypoxic environment [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2022, 38(6): 660-3. doi: 10.12047/j.cjap.6369.2022.120.
- [14] Rehman K, Akash M S H. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: How are they interlinked? [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3577-85. doi: 10.1002/jcb.26097.
- [15] Malik A, Morya R K, Saha S, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in type 2 diabetic patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(6): e13238. doi: 10.1111/eci.13238.
- [16] 鞠文媛, 陈阳阳, 褚果果, 等. 白果内酯激活 Nrf2/HO-1 通路抑制星形胶质细胞的氧化应激缓解 CPZ 诱导的髓鞘丢失 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3): 257-62. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.001.
- [16] Ju W Y, Chen Y Y, Chu G G, et al. Bilobalide inhibits oxidative stress of astrocytes through activating Nrf2/HO-1 pathway and relieves CPZ-induced demyelination [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(3): 257-62. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.001.
- [17] Aouacheri O, Saka S, Krim M, et al. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus [J]. *Can J Diabetes*, 2015, 39(1): 44-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.03.002.
- [18] 蔺忆, 高翠翠, 陈立立, 等. GABA 对高糖诱导氧化损伤的 RIN-m5f 细胞的保护作用 and 机制 [J]. *食品与生物技术学报*, 2015, 34(2): 195-200.
- [18] Lin Y, Gao C C, Chen L L, et al. Effect of GABA on RIN-m5f

cells in high glucose-induced oxidative injury model [J]. *J Food Sci Biotechnol* ,2015 ,34(2) : 195 – 200.

[19] Zhu Z , Shi Z , Xie C , et al. A novel mechanism of Gamma-aminobutyric acid (GABA) protecting human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) against H₂O₂ -induced oxidative injury [J].

Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol ,2019 ,217: 68 – 75. doi: 10. 1016/j. cbpc. 2018. 11. 018.

Analysis of the association between serum γ -aminobutyric acid levels and the risk of type 2 diabetes mellitus

Nie Yingtan¹ , Li Yanfang¹ , Han Jinke² , Wu Feifei¹ , Wang Xiaodan¹ , Lin Li³ , Yan Zhen¹

(¹*School of Public Health* ,²*School of Pediatrics* ,*Hainan Medical University* ,*Haikou* 571199;

³*Dept of Geriatrics* ,*The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University* ,*Haikou* 570311)

Abstract Objective To explore the association between serum γ -aminobutyric acid (GABA) levels and the risk of developing type 2 diabetes(T2DM) . **Methods** 187 cases of T2DM patients attending the hospital were selected as the T2DM group , and 187 cases of non-T2DM population attending the same period of time were selected as the control group according to age (± 3 years) and gender 1 : 1. On-site questionnaires and physical examination were conducted for the study subjects , and serum levels of GABA , Malondialdehyde (MDA) and activities of superoxide dismutase (SOD) and Glutathione peroxidase (GSH-Px) were detected by using ELISA kits. The differences in the levels of GABA and oxidative stress indicators (SOD , GSH-Px , MDA) between the two groups were compared , and the correlation between GABA and oxidative stress indicators was analyzed by Spearman's method; GABA and oxidative stress indicators were divided into three groups according to their control quartiles , respectively [low level group (Q1: $< P_{25}$) , medium level group (Q2: $P_{25} - P_{75}$) , high level group (Q3: $> P_{75}$)] , and conditional logistic regression was applied to analyze the relationship between GABA , oxidative stress indicators and the risk of developing T2DM; the dose-response relationship between GABA , oxidative stress indicators and the risk of developing T2DM was analyzed by using restricted cubic spline (RCS) . **Results** Compared with the control group , GABA level and GSH-Px activity decreased and MDA level increased in the T2DM group ($P < 0.05$) . Spearman's correlation analysis showed that GABA level was positively correlated with SOD and GSH-Px activities and negatively correlated with MDA level ($P < 0.001$) . Conditional logistic regression analysis showed that medium levels of SOD and GSH-Px as well as medium and high levels of GABA were protective factors for T2DM compared with low levels in each group ($P < 0.05$) . RCS results showed that a negative dose-response relationship between GABA , GSH-Px and the risk of developing T2DM , and SOD showed a trend of decreasing and then increasing the risk of developing T2DM ($P < 0.05$) . **Conclusion** Serum GABA levels have been associated with the risk of developing T2DM. As serum GABA levels increase , the risk of developing T2DM may decrease.

Key words γ -aminobutyric acid; type 2 diabetes; oxidative stress; risk of onset; dose-response relationship; case-control study

Fund Programs National Natural Science Foundation of China (No. 82360636) ; Graduate Student Research and Innovation Program of Hainan Medical College (No. HYYS2022B11)

Corresponding author Yan Zhen , E-mail: yanzhen@hainmc.edu.cn