

新诊断 2 型糖尿病患者血清尿酸可作为胰岛 β 细胞功能的标志物

崔玉良,沈捷,卜和美,赵莎,马向华*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨新诊断 2 型糖尿病患者血尿酸与胰岛 β 细胞功能的相关性。方法:对新诊断的 2 型糖尿病患者 605 例,检测尿酸、胆固醇、甘油三酯等血清学指标,行 OGTT 及胰岛素释放试验,计算总胰岛素水平(InsAUC120)、早相胰岛素分泌指数(INSR30)、总体胰岛素分泌指数(INSR120)和 β 细胞功能指数(HOMA- β)。在男女各组内将人群分为高、低尿酸组。评估尿酸与 InsAUC120、INSR30、INSR120 及 HOMA- β 的关系。结果:①无论性别,高尿酸组均含有比低尿酸组更高的 InsAUC120、INSR30、INSR120 和 HOMA- β (均 $P < 0.01$);②尿酸水平与 InsAUC120、INSR30、INSR120 及 HOMA- β 均呈显著正相关(均 $P < 0.01$);③多元回归分析校正可能影响因素后相关性依然存在。结论:新诊断 2 型糖尿病患者中,尿酸是胰岛 β 细胞分泌能力的独立预测因素,可作为胰岛素分泌能力的潜在生物标志物。

[关键词] 糖尿病;血清尿酸;胰岛素;胰岛 β 细胞功能

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)05-604-05

doi:10.7655/NYDXBNS20160518

Serum uric acid can play a biomarker of islet beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes

Cui Yuliang, Shen Jie, Bu Hemei, Zhao Sha, Ma Xianghua*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between serum uric acid and islet beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes. **Methods:** We analyzed 605 newly diagnosed type 2 diabetes inpatients. We detected serum uric acid, cholesterol, triglyceride etc. and conducted OGTT and insulin release tests on each patient and total insulin level(InsAUC120), early phase insulin secretion index(INSR30), total insulin secretion index(INSR120) as well as beta cell function index(HOMA- β) were calculated. The population was divided into high and low uric acid groups respectively in the male and female groups. The relations between serum uric acid and InsAUC120, INSR30, INSR120 as well as HOMA- β were evaluated. **Results:** ①The patient with hyperuricemia had higher InsAUC120, INSR30, INSR120 and HOMA- β than patient with hypouricemia; ②The serum uric acid revealed significantly positive relationships with InsAUC120, INSR30, INSR120 and HOMA- β ; ③The correlations still existed after adjusting for possible influencing factors by multivariate regression analysis. **Conclusion:** Serum uric is an independent factor for indicating the islet beta cell secretion capacity and can play a potential serum marker of the insulin secretion ability.

[Key words] diabetes; serum uric acid; insulin; islet beta cell function

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(05):601-605]

高尿酸血症被认为与代谢综合征的发生显著相关,可增加如高血压、高脂血症、肥胖及动脉粥样硬化等代谢性疾病的发病率^[1-2]。近年来高尿酸血症与糖代谢紊乱的相关性成为研究热点。研究发现高尿酸血症是空腹血糖受损及 2 型糖尿病的危险因素^[3],高尿酸血症患者发生 2 型糖尿病的风险明显增加,而降低尿酸水平则可减少糖尿病发生率^[4-5]。2 型糖尿病最主要的病理生理改变是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰竭,高尿酸血症被证实与胰岛素抵抗的发生密切相关,尿酸水平与胰岛素抵抗指数呈线性正相关,而与胰岛素敏感性指数呈负相关^[6-7]。然而关于尿酸与胰岛 β 细胞分泌功能相关性的研究报道则还较少,且以往的研究多集中于非

*通信作者(Corresponding author), E-mail: maxianghua@medmail.com.cn

糖尿病和已诊断的糖尿病人群,在新诊断的糖尿病人群中尿酸与胰岛素分泌能力的研究则较少。因此本文进行了如下回顾性研究,探讨在新诊断的 2 型糖尿病患者中尿酸与胰岛 β 细胞功能的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2008 年至 2014 年在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院的未使用过药物治疗的新诊断 2 型糖尿病患者 605 例(男 435 例,女 170 例),年龄 18~74 岁,平均年龄(50.6 ± 12.14)岁。2 型糖尿病的诊断均符合世界卫生组织(WHO)1999 年颁布的诊断标准:①有糖尿病症状(多尿、多饮、多食、体重下降),随机(1 d 中任意时间)血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL);②空腹(禁食至少 8 h)血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dL);③葡萄糖负荷后 2 h 血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL)。无糖尿病症状者,次日重复检查。入组条件:①入院前没有接受任何降糖药物或饮食运动治疗的新诊断 2 型糖尿病;②测量血尿酸前未使用影响血尿酸水平的药物(如利尿剂、水杨酸制剂、抑制尿酸合成药物及促进尿酸排泄药物等);③无严重的心肾肝疾病(严重心功能不全、严重肾功能不全、急性肝炎、肝硬化等),非应激状态(感染、创伤、酮症酸中毒、情绪激动等)。共纳入 800 例患者,其中 147 例因近期服用过影响尿酸的药物或肝肾功能不全而被剔除,48 例因资料不完整而不被纳入研究。

1.2 方法

1.2.1 物理和实验室检查

所有患者均调查年龄、糖尿病病程、是否服用过影响尿酸的药物,测量身高、体重、血压。采集空腹 8 h 以上静脉血,在南京医科大学第一附属医院生化室使用全自动生化分析仪检测尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)等血清学指标。糖化血红蛋白(HbA1c)使用离子交换高效液相色谱法(HPLC)测定。OGTT 及胰岛素释放试验:所有患者空腹取静脉血后,于 5 min 内服完溶于 250 mL 水内的无水葡萄糖粉(75 g)。服糖后 0.5 h、1.0 h、2.0 h 分别采血与空腹血同时行血糖(葡萄糖氧化酶法)、胰岛素(放射免疫法)测定。

1.2.2 计算

体重指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。In-

sAUC30、GluAUC30 分别表示 OGTT 0~30 min 胰岛素曲线下面积和葡萄糖曲线下面积,InsAUC120、GluAUC120 分别表示 OGTT 0~120 min 胰岛素曲线和葡萄糖曲线下面积,计算方法为不规则梯形法

(Area= $1/2 \sum_{i=1}^n X_{i-1}(Y_{i-1}+Y_i)$)^[8]。InsAUC120 代表总胰

岛素水平,InsAUC30/GluAUC30(INSR30)用以代表早相胰岛素分泌指数,总体胰岛素分泌指数(INSR120)用 InsAUC120/GluAUC120 得出。胰岛 β 细胞功能采用 HOMA- β [$20 \times \text{FINS}/(\text{FPG}-3.5)$]^[9]评估。

1.3 统计学方法

使用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。分别在男性组和女性组内根据尿酸的平均值将患者分为两个部分,低尿酸组(LUA),尿酸水平低于平均值;高尿酸组(HUA),尿酸水平高于平均值。所有符合近似正态分布的计量资料采用独立样本 *t* 检验,所有参数均进行正态性检验,呈偏态分布的变量均采用对数变换后将其转化为正态分布。Pearson 相关性检验分析尿酸与 InsAUC120、INSR30、INSR120 及 HOMA- β 的相关性,多元线性回归分析用于校正某些可能影响尿酸和胰岛素分泌的协变量,包括年龄、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、HbA1c、TC 以及 TG 等因素后,评估尿酸与 InsAUC120、INSR30、INSR120 及 HOMA- β 的关系。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

不同性别组中一般临床资料描述如表 1。不同性别组尿酸分布的正态性检验示无论男性还是女性组,尿酸分布均符合正态分布(男性组: $P=0.975$,女性组: $P=0.320$),且高尿酸水平的患者均含有比低尿酸水平个体更高的总胰岛素水平(InsAUC120)、早相胰岛素分泌指数(INSR30)、总体胰岛素分泌指数(INSR120)和 β 细胞功能指数(HOMA- β) (表 2)。Pearson 相关性分析显示,无论男性组还是女性组,尿酸均与总胰岛素水平(InsAUC120)、早相胰岛素分泌指数(INSR30)、总体胰岛素分泌指数(INSR120)和 β 细胞功能指数(HOMA- β)存在正相关(表 3)。多元线性回归分析校正混杂因素如年龄、BMI、收缩压、舒张压、HbA1c、胆固醇以及甘油三酯后相关性依然存在(表 4)。

3 讨论

血尿酸水平升高被证实与多种代谢性疾病如

表 1 不同性别参与者一般临床资料及男女组间比较

Table 1 Basic/clinical characteristics of study participants by gender and the difference between male and female ($\bar{x} \pm s$)

一般指标	男(n=435)	女(n=170)	t	P
年龄(岁)	49.22 ± 12.65	54.14 ± 9.83	-4.561	0.000
BMI(kg/m ²)	25.91 ± 3.56	25.18 ± 3.45	2.262	0.024
SBP(mmHg)	134.40 ± 18.09	131.70 ± 15.71	1.813	0.071
DBP(mmHg)	84.19 ± 10.93	82.13 ± 9.56	2.280	0.023
HbA1c(%)	10.45 ± 2.24	10.40 ± 2.36	0.257	0.797
ALT(U/L)	35.66 ± 28.80	31.93 ± 27.30	1.453	0.147
AST(U/L)	27.23 ± 18.35	28.45 ± 21.67	-0.696	0.478
TC(mmol/L)	4.99 ± 1.68	5.25 ± 1.10	-1.837	0.067
TG(mmol/L)	2.39 ± 1.51	1.60 ± 0.85	3.397	0.001
HDL(mmol/L)	1.10 ± 0.40	1.26 ± 0.75	-4.117	0.000
LDL(mmol/L)	3.57 ± 0.82	3.39 ± 0.34	0.252	0.801
BUN(mmol/L)	5.68 ± 2.82	5.01 ± 1.36	2.932	0.003
Cr(μ mol/L)	73.56 ± 15.93	54.44 ± 10.04	17.624	0.000
UA(μ mol/L)	325.70 ± 84.28	272.65 ± 66.74	8.133	0.005

表 2 不同性别高、低尿酸组间 InsAUC120, INSR30, INSR120 及 HOMA- β 的比较

Table 2 Difference of InsAUC120, INSR30, INSR120 and HOMA- β between LUA and HUA in both genders ($\bar{x} \pm s$)

	男				女			
	LUA	HUA	t	P	LUA	HUA	t	P
InsAUC120	242.66 ± 173.62	389.13 ± 203.85	-7.667	<0.001	308.43 ± 174.51	452.91 ± 252.72	-3.821	<0.001
INSR30	6.58 ± 3.47	12.10 ± 6.52	-4.252	<0.001	8.12 ± 5.15	14.45 ± 7.24	-3.470	0.001
INSR120	8.47 ± 4.56	14.53 ± 8.72	-5.054	<0.001	10.24 ± 7.37	19.79 ± 12.48	-4.055	<0.001
HOMA- β	195.57 ± 169.43	323.61 ± 220.26	-6.106	<0.001	237.16 ± 206.78	446.16 ± 250.42	-4.664	<0.001

表 3 不同性别组尿酸与 InsAUC120, INSR30, INSR120 及 HOMA- β 的相关性

Table 3 Corrections between SUA and InsAUC120, INSR30, INSR120 as well as HOMA- β in different genders

	男		女	
	r	P	r	P
InsAUC120	0.406	<0.001	0.368	<0.001
INSR30	0.408	<0.001	0.334	<0.001
INSR120	0.421	<0.001	0.376	<0.001
HOMA- β	0.366	<0.001	0.355	<0.001

高血压、高脂血症(尤其高甘油三脂血症)、肥胖等密切相关^[10-11],可增加心血管疾病及慢性肾病的发生风险^[12-13],而近年研究发现高尿酸血症也是糖调节受损和 2 型糖尿病的危险因素,并将尿酸作为血糖代谢紊乱的生物标志物^[14-15]。胰岛 β 细胞分泌功能是影响血糖浓度的关键因素,在 2 型糖尿病早期,可出现代偿性胰岛素分泌功能增强。尿酸被证实与 β 细胞功能存在密切相关性,大规模人群调查研究显示,高尿酸血症患者含有更高的胰岛素水平和胰岛 β 细胞功能^[16]。然而在新诊断的 2 型糖尿病患者中尿酸与胰岛 β 细胞分泌能力的关系是怎样的目前并不清楚。

本研究发现新诊断的 2 型糖尿病患者无论男性还是女性,合并高尿酸水平者拥有更高的胰岛素水平,且血尿酸与胰岛素水平呈线性正相关,即随着尿酸水平增加,胰岛素水平呈线性升高趋势。这与 Gill 等^[17]的研究结果类似。以往的研究表明,尿酸与胰岛素代谢相互影响。一方面,高尿酸可以直接抑制胰岛素信号通路关键蛋白,并降低体内 NO 的浓度,干扰胰岛素介导的葡萄糖摄取^[18],从而导致或加重胰岛素抵抗,刺激机体分泌更多的胰岛素;另一方面高胰岛素血症可以导致磷酸己糖支路活化增加,促使嘌呤的生物合成和转化增多,从而使尿酸生成增多,而且胰岛素及胰岛素前体物可刺激肾小管 Na^+-H^+ 交换,使尿酸重吸收增加^[19],最终导致血尿酸浓度升高。

进一步研究发现,新诊断 2 型糖尿病患者高尿酸水平也与升高的胰岛 β 细胞功能显著相关。高尿酸水平患者拥有更高的胰岛素分泌能力,且无论早相胰岛素分泌指数、总体胰岛素分泌指数还是胰岛 β 细胞功能指数均与血清尿酸呈明显正相关,其相关性独立于年龄、BMI、血压及血脂等因素的影响。本研究结果提示在新诊断的 2 型糖尿病患者中,血清尿酸水平可以作为 β 细胞分泌能力的独立预测因

表 4 不同性别组多元线性回归分析校正相关影响因素后评估尿酸与 InsAUC120, INSR30, INSR120 及 HOMA- β 的回归关系
Table 4 The regression relations between SUA and InsAUC120, INSR30, INSR120 as well as HOMA- β after adjusting for some related influencing factors by multiple linear regression analysis

	男			女		
	β	<i>t</i>	<i>P</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Model 1: The dependent variable is InsAUC120						
年龄	0.072	1.558	0.120	0.169	2.013	0.046
BMI	0.346	7.149	<0.001	0.252	3.209	0.002
SBP	-0.074	7.149	0.142	0.042	0.418	0.677
DBP	0.042	0.848	0.397	0.005	0.048	0.962
HbA1c	-0.356	-8.150	<0.001	-0.421	-5.214	<0.001
TC	0.006	0.134	0.893	-0.054	-0.641	0.522
TG	0.037	0.780	0.436	0.142	1.660	0.099
UA	0.204	4.295	<0.001	0.179	1.908	0.011
Model 2: The dependent variable is INSR30						
年龄	-0.021	-0.860	0.390	0.065	1.219	0.225
BMI	0.635	7.090	<0.001	0.630	4.089	<0.001
SBP	-0.011	-0.609	0.543	-0.011	-0.298	0.766
DBP	0.021	0.689	0.492	0.050	1.103	0.272
HbA1c	-0.919	-7.206	<0.001	-0.927	-4.099	<0.001
TC	-0.060	-0.220	0.826	0.273	0.551	0.582
TG	-0.056	-0.274	0.784	-0.478	-0.677	0.500
UA	0.211	4.164	<0.001	0.163	2.551	0.012
Model 3: The dependent variable is INSR120						
年龄	0.032	0.675	0.500	0.163	1.933	0.056
BMI	0.345	6.940	<0.001	0.305	3.949	<0.001
SBP	-0.026	-0.503	0.615	-0.047	-0.471	0.638
DBP	-0.014	-0.279	0.781	0.116	1.198	0.233
HbA1c	-0.347	-7.718	<0.001	-0.512	-6.433	<0.001
TC	0.012	0.266	0.790	0.076	0.903	0.368
TG	0.042	0.867	0.387	-0.075	-0.886	0.377
UA	0.271	3.480	<0.001	0.150	1.566	0.020
Model 4: The dependent variable is HOMA- β						
年龄	-0.078	-1.674	0.095	0.083	0.956	0.341
BMI	0.405	8.249	<0.001	0.309	3.844	<0.001
SBP	-0.039	-0.770	0.442	-0.071	-0.690	0.492
DBP	0.086	1.696	0.091	0.111	1.093	0.277
HbA1c	-0.164	-3.737	<0.001	-0.182	-2.165	0.032
TC	-0.078	-1.679	0.094	-0.064	-0.734	0.464
TG	0.026	0.548	0.584	0.095	1.085	0.280
UA	0.253	3.206	<0.001	0.221	2.713	0.008

素,二者成正相关。为什么在 2 型糖尿病早期阶段,高尿酸患者拥有更高的胰岛素分泌能力的机制仍不清楚。推测可能与 2 型糖尿病早期阶段胰岛素抵抗导致代偿性胰岛素分泌增多,胰岛素又通过代谢途径增加尿酸水平有关,但尿酸对胰岛 β 细胞功能有无直接影响尚未得出结论。Fabbrini 等^[20]的研究认为肥胖患者升高的尿酸水平与增加的抗氧化能力有关,高尿酸血症有可能是一种氧化损伤的代偿机制。这似乎表明,2 型糖尿病患者早期尿酸水平升

高对胰岛 β 细胞功能会起到保护作用。然而 Tang 等^[7]的研究发现,随着 2 型糖尿病病程的进展,高尿酸血症患者的胰岛素分泌能力比低尿酸血症者下降更快。因此,虽然在 2 型糖尿病的早期阶段,尿酸水平与胰岛素分泌能力呈正相关,但随着病程的进展,这种相关性可能会发生改变。

虽然本研究属于回顾性研究,不可避免会出现设计的局限性,且无法得出尿酸水平升高与胰岛素分泌增加的因果关系。但是本研究仍然提示:在新

诊断的 2 型糖尿病患者中,血清尿酸水平是预示胰岛 β 细胞功能的独立因素,可以作为胰岛素分泌能力的血清标志物。某种程度上,研究尿酸与胰岛素的代谢关系、尿酸对胰岛 β 细胞功能变化的作用,对解释 2 型糖尿病的发生发展和临床评估、治疗有重要意义。

[参考文献]

[1] Sun HL,Pei D,Lue KH,et al. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents:A 10-Year Longitudinal Study [J]. PLoS One,2015,10(11): e0143786

[2] Yadav D, Lee ES, Kim HM, et al. Prospective study of serum uric acid levels and incident metabolic syndrome in a Korean rural cohort[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1):271-277

[3] 阮舒,丁福万,纪敏.尿酸与空腹血糖及 2 型糖尿病的关联分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(11):1591-1593

[4] Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56864

[5] Xue B, Tan JB, Ning F, et al. Association between serum uric acid and prevalence of type 2 diabetes diagnosed using HbA1c criteria among Chinese Adults in Qingdao, China[J]. Biomed Environ Sci, 2015, 28(12): 884-893

[6] Abreu E, Fonseca MJ, Santos AC. Association between hyperuricemia and insulin resistance[J]. Acta Med Port, 2011, 24(S2): 565-574

[7] Tang W, Fu Q, Zhang Q, et al. The association between serum uric acid and residual β -cell function in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 709691

[8] Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves[J]. Diabetes Care, 1994, 17(2): 152-154

[9] Lee HO, Yim JE, Kim YS, et al. Moderate diet-induced weight loss is associated with improved insulin sensitivity in middle-aged healthy obese Korean women[J]. Nutr Res Pract, 2014, 8(4): 469-475

[10] 刘梦兰,黄琼,李璐,等.血尿酸水平与老年代谢相

关疾病的作用关系研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(2):168-173

[11] 张媛媛,张日华,杜新丽,等.血清尿酸水平与糖尿病各代谢因子的相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(1):62-67

[12] Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(11): 2831-2838

[13] Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly reduced kidney function[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137449

[14] Qiu Q, Gong Y, Liu X, et al. Serum uric acid and impaired glucose tolerance: the cardiometabolic risk in Chinese(CRC)Study [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(1): 155-162

[15] Jia Z, Zhang X, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(1): 88-96

[16] Robles-Cervantes JA, Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, et al. Relationship between serum concentration of uric acid and insulin secretion among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Endocrinol, 2011, 2011: 107904

[17] Gill A, Kukreja S, Malhotra N, et al. Correlation of the serum insulin and the serum uric Acid levels with the glycated haemoglobin levels in the patients of type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(7): 1295-1297

[18] Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(4): 707-714

[19] Tsunoda S, Kamide K, Minami J, et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent [J]. Am J Hypertens, 2002, 15(8): 697-701

[20] Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects [J]. Diabetes, 2014, 63(3): 976-981

[收稿日期] 2016-03-13