

## 新诊断2型糖尿病患者合并高尿酸血症的危险因素分析

倪娟<sup>1</sup>, 刘康<sup>1</sup>, 邬步云<sup>1</sup>, 马向华<sup>2</sup>, 邢昌赢<sup>1</sup>, 毛慧娟<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院肾内科, <sup>2</sup>内分泌科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者合并高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的危险因素。方法:纳入2010年3月—2017年3月在南京医科大学第一附属医院内分泌科新诊断的T2DM患者735例,收集患者的一般临床资料和生化指标,分析影响血尿酸水平的相关因素。结果:合并高尿酸血症(T2DM+HUA)的患者110例(合并HUA组),不合并HUA的T2DM患者625例(无HUA组)。合并HUA组患者的年龄、脂蛋白a和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)明显低于无HUA组( $P < 0.05$ ),而合并HUA组体重指数(body mass index, BMI)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、肌酐(creatinine, Cr)以及视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)明显高于无HUA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析发现男性、较低年龄、高BMI、高TG、低eGFR是新诊断T2DM合并HUA的危险因素。结论:新诊断T2DM患者中,相对年轻、超重、伴高TG血症、低eGFR的男性更要关注HUA的综合管理。

**[关键词]** 高尿酸血症;2型糖尿病;体重指数;肾功能;危险因素

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)11-1540-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20181111

### Analysis on risk factors of hyperuricemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

Ni Juan<sup>1</sup>, Liu Kang<sup>1</sup>, Wu Buyun<sup>1</sup>, Ma Xianghua<sup>2</sup>, Xing Changying<sup>1</sup>, Mao Huijuan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To analyze risk factors of hyperuricemia (HUA) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 735 patients with newly-diagnosed T2DM from the First Affiliated Hospital of NMU were enrolled in this case-control study from March 2010 to March 2017. The general clinical data and biochemical indicators of the patients were collected, and the related factors affecting the level of serum uric acid were analyzed. **Results:** The patients were divided into two groups according to with or without HUA, 110 patients with HUA while 625 patients without HUA. The age, lipoprotein A, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the T2DM with HUA group were all significantly lower than those patients without HUA ( $P < 0.05$ ). Besides, the body mass index (BMI), alanine aminotransferase (ALT), aspartic transaminase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GGT), triglyceride (TG), creatinine (Cr) and retinol binding protein (RBP) of the T2DM with HUA group were significantly higher than those of T2DM without HUA group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis revealed that male, low age, high BMI, high TG and low eGFR in the newly diagnosed T2DM patients were independent risk factors complicated with HUA. **Conclusion:** In the newly diagnosed T2DM patients, males who were relatively young, overweight, with hypertriglyceridemia and low eGFR, should be paid more attention on the comprehensive management of hyperuricemia.

**[Key words]** hyperuricemia; type 2 diabetes mellitus; body mass index; renal function; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(11): 1540-1544]

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA),是代谢综合征的一个组分,与肾功能损害、糖尿病、高血压、心血管疾病等密切相关<sup>[1-4]</sup>。我国HUA患病率逐年增高,并呈年轻化趋势。研究显示糖尿病人群HUA发

生率高于非糖尿病人群<sup>[3]</sup>,本研究通过分析新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者不同血尿酸水平的影响因素,旨在探讨糖尿病患者尿酸升高的危险因素,为防治HUA提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院内分泌科2010年3月—2017年3月新诊断的T2DM住院患者。入选标准:①患者年龄 $\geq 18$ 岁;②病程 $\leq 1$ 年,此处病程指有自觉症状或体检血糖异常至住院的时间;③符合T2DM诊断及分型标准;④入组前未使用任何饮食、运动、药物降糖及降尿酸治疗。排除标准:①病程 $> 1$ 年或已使用降糖药物治疗;②合并有急、慢性感染或近期遭遇重大应激;③患有严重心、肺、肝、肾疾病或肿瘤患者;④入组前1个月使用影响尿酸酶药物如利尿剂、苯溴马隆、非布司他、氯沙坦钾等。T2DM诊断采用1999年WHO诊断及分型标准,空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L和(或)饮用75 g葡萄糖粉后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L。HUA采用2016年中华医学会风湿分会发布的《中国痛风诊疗指南》:男性血尿酸 $\geq 420$   $\mu\text{mol/L}$ 、女性血尿酸 $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$ 诊断为HUA。

本研究共纳入735例T2DM患者,根据是否合并HUA分为合并HUA组(110例,占14.96%)和无HUA组(625例)。

### 1.2 方法

测量患者血压、身高、体重,患者空腹至少8 h后于清晨由专业护士抽取外周血(肘静脉血),统一采用日本Olympus AU5400全生化自动分析仪测定尿酸、肌酐(creatinine, Cr)、血脂、肝肾功能等生化指标,确保各数据准确性。本研究用到的公式:①胰岛素抵抗指数(insulin resistance index of homeostasis model assessment, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(mU/L)/22.5;②估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用CKD-EPI肌酐公式,其值= $a \times (\text{血清Cr值}/b)^c \times (0.993)^{\text{年龄}}$ , a值根据性别与人种分别采用如下数值:黑人女性=166, 男性=163, 白人和其他人种女性=144, 男性=141; b值根据性别不同分别采用如下数值:女性=0.7, 男性=0.9; c值根据年龄与血清Cr值的大小分别采用如下数值:女性血清Cr $\leq 0.7$  mg/dL(62  $\mu\text{mol/L}$ )=-0.329, 血清Cr $> 0.7$  mg/dL(62  $\mu\text{mol/L}$ )=-1.209, 男性:血清Cr $\leq 0.9$  mg/dL(80  $\mu\text{mol/L}$ )=-0.411, 血清Cr $> 0.9$  mg/dL(80  $\mu\text{mol/L}$ )=-1.209。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检

验,相关性采用Pearson相关性分析,非正态分布计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验,相关性分析采用Spearman相关性分析,定性资料用频数和率表示,采用卡方检验,指标间关系的判定采用偏相关分析。单变量分析结果 $P \leq 0.05$ 的变量可以进入多元逐步的Logistic回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

合并HUA组患者年龄、脂蛋白a、eGFR显著低于无HUA组,而体重、体重指数(body mass index, BMI)、血压、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartic aminase, AST)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、Cr以及视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)显著高于无HUA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.2 SUA与各指标的单因素相关分析

以尿酸为因变量,以性别、年龄、病程、体重等为自变量进行单因素相关分析,结果显示性别、年龄、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、eGFR、血钙、胱抑素C与尿酸呈负相关,而体重、BMI、收缩压、舒张压、空腹胰岛素、ALT、AST、GGT、TG、Cr、RBP与尿酸呈正相关(表2)。

### 2.3 影响HUA的多因素回归分析

以是否合并HUA为因变量,以性别、年龄、收缩压、糖化血红蛋白、ALT、TG、Cr、eGFR、RBP为协变量,进行Logistic逐步法回归分析。Logistic回归分析发现男性、年龄相对年轻、高BMI、高TG、低eGFR是新诊断T2DM合并HUA的危险因素(表3)。

## 3 讨论

尿酸是嘌呤代谢的终产物,嘌呤代谢紊乱会导致HUA,主要包括<sup>[5]</sup>:①外源性嘌呤摄入过多;②内源性嘌呤合成增加;③尿酸排出减少。HUA是代谢综合征的一个组分,有研究结果显示HUA和T2DM均与胰岛素抵抗相关<sup>[6]</sup>,所以T2DM患者的HUA发生率比不伴有T2DM者高,本研究中新诊断的T2DM患者HUA发生率为14.96%,其中男性发生率为10.34%,女性发生率为4.62%,女性HUA发病率低,可能与性激素有关。性别差异在普通人群HUA发生率中也有所体现,推测机制与性激素有关,男性患者雄激素水平升高会降低尿酸盐转运子mRNA

表1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of demographic and clinical characteristics in patients of two groups

分组	合并HUA组(n=110)	无HUA组(n=625)	t/z/ $\chi^2$ 值	P值
性别(例)			-0.252	0.801
男	76	435		
女	34	190		
年龄(岁)	44.54 ± 15.59	51.04 ± 13.07	-4.107	<0.001
病程(d)	105.40 ± 11.89	101.75 ± 4.60	0.301	0.775
体重(kg)	73.04 ± 28.12	64.93 ± 23.86	3.173	0.002
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	27.28 ± 6.85	24.84 ± 6.71	3.487	0.001
收缩压(mmHg)	137.90 ± 18.46	132.56 ± 17.17	2.816	0.006
舒张压(mmHg)	85.97 ± 12.33	82.77 ± 11.59	2.528	0.013
空腹血糖(mmol/L)	6.97 ± 2.01	6.86 ± 2.56	0.426	0.670
空腹胰岛素(pmol/L)	56.22 ± 5.50	55.24 ± 10.64	0.038	0.971
HOMA-IR	2.65 ± 0.27	2.77 ± 0.64	-0.168	0.863
糖化血红蛋白(%)	9.27 ± 3.71	12.52 ± 3.07	-3.319	0.001
ALT(U/L)	56.04 ± 4.90	31.91 ± 1.24	4.774	<0.001
AST(U/L)	38.72 ± 2.25	26.65 ± 1.11	4.806	<0.001
GGT(U/L)	68.52 ± 7.21	49.94 ± 2.38	2.975	<0.001
乳酸脱氢酶(U/L)	123.61 ± 8.92	122.15 ± 3.30	0.573	0.567
肌酸激酶(U/L)	81.65 ± 6.92	64.98 ± 3.34	1.959	0.051
羟丁酸脱氢酶(U/L)	112.74 ± 8.92	122.15 ± 3.30	1.991	0.142
总胆固醇(mmol/L)	5.30 ± 1.22	5.11 ± 1.67	1.392	0.166
TG(mmol/L)	3.09 ± 1.63	2.08 ± 1.31	3.061	0.003
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.12 ± 0.96	1.11 ± 0.38	0.130	0.897
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.30 ± 0.78	3.80 ± 0.41	-1.202	0.230
脂蛋白a(mg/L)	129.86 ± 13.62	196.12 ± 7.99	-4.194	<0.001
总蛋白(g/L)	70.87 ± 1.20	67.10 ± 0.53	-0.835	0.405
白蛋白(g/L)	43.09 ± 0.81	41.56 ± 0.34	-0.947	0.345
球蛋白(g/L)	27.78 ± 1.10	25.54 ± 0.33	-0.648	0.518
尿素氮(mmol/L)	5.62 ± 2.58	5.31 ± 2.61	0.615	0.539
Cr( $\mu$ mol/L)	73.31 ± 23.29	66.52 ± 17.95	2.897	0.004
eGFR [mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	112.35 ± 30.39	124.75 ± 25.49	-4.020	<0.001
血尿酸( $\mu$ mol/L)	458.16 ± 55.42	284.11 ± 71.47	28.867	<0.001
钙(mmol/L)	2.35 ± 0.98	2.31 ± 1.07	-1.206	0.243
RBP(mg/L)	50.10(25.28, 66.35)	36.90(22.50, 51.18)	3.724	<0.001
腺苷脱氢酶(U/L)	10.30(7.85, 14.75)	11.03(8.56, 14.39)	-0.950	0.343
胱抑素C(mg/L)	0.94(0.78, 1.07)	0.87(0.73, 1.09)	-0.107	0.915
尿微量白蛋白(mg/L)	24.38(10.50, 42.34)	19.39(5.43, 22.08)	-0.715	0.476
尿微量白蛋白/尿肌酐(mg/g)	12.75(8.00, 28.00)	10.01(6.09, 15.95)	-2.342	0.015

的表达,降低尿酸排泄。此外,男性患者中饮酒比例远远大于女性,有研究表明饮酒导致肝内ATP酶代谢增强,使得尿酸产生增加<sup>[7]</sup>。T2DM合并HUA组的平均年龄较无HUA组轻,差异有统计学意义,单因素相关分析结果提示年龄与高尿酸水平呈负相关; Logistic回归分析结果显示年龄是HUA的保护因素。可能是由于本研究纳入的患者均为新诊

断的T2DM患者,年龄分布以中年人为主,男性、年龄相对年轻的患者应酬多,饮食习惯及生活方式导致外源性嘌呤摄入更多,造成体内尿酸生成增加。国内一项多中心临床研究发现<sup>[8]</sup>:65岁以下男性中,HUA患病率随年龄增长而降低,到65岁以上才又升高。而在年龄 $\geq 35$ 岁的女性中,HUA患病率随年龄增长升高。合并HUA组的体重及BMI显著高于无

表2 以SUA为因变量的单因素相关分析

Table 2 Single factor correlation analysis based on serum uric acid as dependent variable

指标	r值	P值
性别	-0.335	<0.001
年龄	-0.165	<0.001
病程	-0.039	0.288
体重	0.241	<0.001
BMI	0.141	<0.001
收缩压	0.648	0.017
舒张压	0.176	0.004
空腹血糖	0.013	0.724
空腹胰岛素	0.656	0.017
HOMA-IR	0.751	0.012
糖化血红蛋白	-0.068	0.006
ALT	0.262	<0.001
AST	0.121	0.001
GGT	0.167	0.032
乳酸脱氢酶	0.030	0.411
肌酸激酶	0.047	0.206
羟丁酸脱氢酶	0.008	0.834
总胆固醇	0.060	0.104
TG	0.279	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	-0.108	0.004
低密度脂蛋白胆固醇	-0.058	0.117
脂蛋白a	-0.032	0.387
总蛋白	0.054	0.146
白蛋白	0.060	0.107
球蛋白	0.044	0.239
尿素氮	-0.057	0.123
Cr	0.024	<0.001
eGFR	-0.292	<0.001
钙	-0.150	<0.001
RBP	0.193	<0.001
腺苷脱氢酶	-0.016	0.668
胱抑素C	-0.084	0.024
尿微量白蛋白	0.041	0.269
尿微量白蛋白/尿肌酐	0.024	0.515

HUA组,单因素相关分析显示体重及BMI与尿酸水平呈正相关, Logistic回归提示BMI是HUA的危险因素,此结果与很多研究结果一致。BMI高的患者(尤其是超重、肥胖者),通常外源性嘌呤摄入更多,体内尿酸产生增加;BMI升高,体内脂肪因子升高<sup>[9]</sup>、瘦素水平降低、低度炎症状态、内脏脂肪分布变化等均导致尿酸生成增加、排泄减少,从而导致尿酸水平升高<sup>[3,10]</sup>。

本研究发现,合并HUA组患者ALT、AST、 $\gamma$ GGT、TG均高于无HUA组,差异有统计学意义。嘌呤从头合成途径主要发生在肝脏,高TG血症伴发脂肪肝,引起肝细胞受损时,ALT、AST、 $\gamma$ GGT升高,机体处于高氧化应激水平,黄嘌呤核苷酸在肝脏中氧化成尿酸量增加。单因素相关分析结果提示TG与HUA呈正相关,高密度脂蛋白胆固醇与HUA呈负相关。血脂代谢异常也是代谢综合征的一个组分,与胰岛素抵抗亦有关系,与HUA互相影响,HUA患者高脂血症发生率也增高。有前瞻性研究发现,TG是HUA的独立危险因素<sup>[11]</sup>。高密度脂蛋白水平与尿酸水平呈负相关,高密度脂蛋白具有抗动脉粥样硬化的作用,而有研究证实尿酸与血管内皮功能失调有关<sup>[12]</sup>。动物实验提示草酸诱导的HUA兔子体内富含TG、磷脂的高密度脂蛋白数量显著下降,而高密度脂蛋白的大小分布及富含胆固醇的高密度脂蛋白并没有改变<sup>[13]</sup>,研究者认为高尿酸水平是导致高密度脂蛋白结构和代谢水平改变的直接原因。尿酸通过肾脏排除,肾小球滤过率下降时尿酸排泄减少可导致HUA,T2DM合并HUA组患者肌酐高于无HUA组,而eGFR低于无HUA组。

综上,新诊断T2DM的患者合并HUA与肥胖、高脂血症、肾功能下降密切相关。年龄较轻、高BMI、高TG及eGFR相对低是新诊断T2DM患者合并HUA的危险因素,对这样的人群要重视HUA的综合管理。

表3 Logistic逐步法回归分析

Table 3 Logistic stepwise regression of serum uric acid for its influencing factors

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P值	Exp( $\beta$ )	95%CI
性别	-1.304	0.335	15.187	<0.001	0.271	0.141~0.523
年龄	-0.040	0.012	13.590	<0.001	0.961	0.941~0.982
BMI	0.166	0.044	15.502	<0.001	1.181	1.084~1.286
TG	0.080	0.034	5.450	0.020	1.083	1.013~1.158
eGFR	-0.023	0.007	11.682	0.001	0.978	0.965~0.990
常数	-1.754	0.104	28.24	<0.001	0.173	

[参考文献]

- [1] Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(2):223-231
- [2] Han Y, Zhang ML, Lu JX, et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3802
- [3] Li Y, Fan X, Li C, et al. The relationships among hyperuricemia, body mass index and impaired renal function in type 2 diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2018, 65(3):281-290
- [4] Cheng YB, Li Y. Hyperuricemia: does it matter for the progression from prehypertension to hypertension? [J]. *Hypertension*, 2018, 71(1):66-67
- [5] Borghi C. The management of hyperuricemia: back to the pathophysiology of uric acid [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(sup3):1-4
- [6] Dawson J, Wyss A. Chicken or the egg? Hyperuricemia, insulin resistance, and hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 70(4):698-699
- [7] Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(9):1031-1035
- [8] Wu J, Qiu L, Cheng XQ, et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5456
- [9] Dong H, Xu Y, Zhang X, et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8822
- [10] Mahbub MH, Yamaguchi N, Takahashi H, et al. Association of plasma free amino acids with hyperuricemia in relation to diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and metabolic syndrome [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17616
- [11] Zhang Y, Wei F, Chen C, et al. Higher triglyceride level predicts hyperuricemia: A prospective study of 6-year follow-up [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 12(1):185-192
- [12] 吴永娣, 张 坤, 高静伟, 等. 高尿酸血症与血管钙化的关系 [J]. *中国心血管病杂志*, 2017, 45(10):902-905
- [13] Martínez-Ramírez M, Flores-Castillo C, Sánchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia is associated with increased Apo AI fractional catabolic rates and dysfunctional HDL in new Zealand rabbits [J]. *Lipids*, 2017, 52(12):999-1006

[收稿日期] 2018-07-08

(上接第1527页)

- promotes invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32274-32285
- [5] 刘 瑾, 吴锦昌, 周俊东. POL I 基因对人食管癌细胞放化疗敏感性的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(1):6-10
- [6] 梅泽如, 项其昌, 吴维继, 等. 食管癌术后预防性放疗前瞻性研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1997, 6(3):188-189
- [7] Schrelber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of post-operative radiation after esophagectomy for esophageal cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2):244-250
- [8] Thoms J, Bristow RG. DNA repair targeting and radiotherapy: a focus on the therapeutic ratio [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(4):217-222
- [9] Allal AS, Kähne T, Reverdin AK, et al. Radioresistance-related proteins in rectal cancer [J]. *Proteomics*, 2004, 4(8):2261-269
- [10] Sharma S, Hicks JK, Chute CL, et al. REV1 and polymerase zeta facilitate homologous recombination repair [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(2):682-691
- [11] Tissier A, McDonald JP, Frank EG, et al. poliota, a remarkably error-prone human DNA polymerase [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(13):1642-1650

[收稿日期] 2017-12-13