

基础血尿酸水平与糖负荷后胰岛素分泌相关性研究*

李国春^a, 曹娜^a, 王忆^b, 巫开文^a, 袁辉^a

(南京市市级机关医院 a. 检验科; b. 内分泌科, 南京 210018)

摘要:目的 研究不同血尿酸水平人群糖负荷后胰岛素分泌差异, 分析胰岛素分泌和血尿酸(SUA)的关系。方法 对877例符合要求对象进行生化检查行OGTT试验。将研究对象分为尿酸正常组(NUA)和高尿酸组(HUA), 比较两组糖负荷后胰岛素(INS)0, 30, 60, 120和180 min(INS₀, INS₃₀, INS₆₀, INS₁₂₀, INS₁₈₀)分泌差异。以血尿酸水平为因变量行多因素逐步回归分析, 分析血尿酸水平影响因素。结果 HUA组男性女性0, 30, 60, 120和180 min胰岛素分泌均高于NUA组(P 均 <0.05); 糖负荷后各时段INS分泌与SUA水平Pearson相关系数分别为0.107, 0.154, 0.195, 0.157和0.112($P<0.01$)。多因素逐步回归分析显示SUA的影响因素有女性, INS₆₀, TC, HDL(β 值-0.214, 0.194, 0.253和-0.119, $P<0.01$)。结论 糖负荷后的HUA组各时段INS分泌高于NUA组, INS分泌与SUA水平正相关; INS₆₀, TC与SUA水平正相关, 性别(女性)、HDL与SUA负相关。提示或可将空腹SUA作为INS(尤其是INS₆₀)分泌潜在标志物运用于临床。

关键词:血尿酸; 胰岛素; 2型糖尿病

中图分类号: R587.1; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-105-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.032

Relationship between Concentration of Fasting Uric Acid and Insulin Secretion after Glycemia Burden

LI Guo-chun^a, CAO Na^a, WANG Yi^b, WU Kai-wen^a, YUAN-Hui^a (a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Endocrine, Nanjing Governmental Hospital, Nanjing 210018, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between fasting serum concentration of uric acid (SUA) and the secretion of insulin under oral glucose tolerance test (OGTT) in 877 eligible subjects. **Methods** A 75g OGTT was administrated to all 877 eligible subjects, fasting uric acid, concentration of glucose and insulin of 0, 30, 60, 120 and 180 min utes after OGTT were measured. Subjects were divided into high SUA group (HUA) and normal SUA group (NUA) according the concentration of SUA. SPSS 13.0 were used to analyze these data. **Results** Subjects in HUA had higher concentration of insulin in 0, 30, 60, 120 and 180 min utes than NUA. There were positive correlation between SUA and INS in 0, 30, 60, 120 and 180 min utes, Pearson r -value was 0.107, 0.154, 0.195, 0.157 and 0.112 (all $P<0.01$) respectively. By stepwise linear regression analyze, there were four parameters correlated with SUA: gender (female), INS₆₀, cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), β -vaule was -0.214, 0.194, 0.253, -0.119 (all $P<0.01$) respectively. **Conclusion** SUA positive correlated with secretion of INS after glycemia burden, SUA may be used as a potential biomark of secretin of INS (especially the concentration of INS 60).

Keywords: uric acid; insulin; type 2 diabetes

有流行病学研究显示, 血清尿酸(SUA)水平与2型糖尿病(T2DM)发病相关^[1,2], 但是SUA与T2DM及胰岛素(INS)的确切联系还未有定论^[3]。既往研究缺乏对SUA与INS动态分泌之间关系的分析, 本研究回顾性分析了877例临床病例, 分析糖刺激下不同SUA水平人群INS分泌的动态变化, 对SUA与T2DM, INS分泌的关系进行进一步探讨。

1 材料与与方法

1.1 研究对象 2009年1月~2011年12月份在南京市市级机关医院就诊的病人, 剔除空腹血糖(FPG) ≥ 11.1 mol/L及空腹胰岛素(FIN) >1000

μ U/L者, 以除外胰岛素功能紊乱或胰岛素瘤, 入选877人均排除痛风、肾功能障碍、白血病和肿瘤, 排除服用降脂药、利尿剂、阿司匹林、吡嗪酰胺、促尿酸排泄药及抑制尿酸合成药物。

1.2 试剂和仪器 使用日立RL7180全自动生化分析仪测定葡萄糖、血脂指标和血尿酸, 血糖采用葡萄糖氧化酶法, TC, TG检测方法为酶试剂法, 试剂均购自Diasys公司; 罗氏E601化学发光仪测定胰岛素, 试剂购自罗氏公司。

1.3 研究方法 纳入研究的对象均住院后行相关体格检查。所有研究对象行OGTT检查前至少空腹8h, 次日清晨空腹抽静脉血5ml, 自然凝固后3

* 作者简介: 李国春(1981-), 女, 硕士研究生, 主管技师, 从事生化检验工作, 研究方向: 临床生化检验, Tel: 15651858762, E-mail: njlgc@126.com。
通讯作者: 巫开文(1965-), 男, 主任技师, 从事生化检验工作, 研究方向: 临床生化检验。

000 r/min, 离心 5 min 分离血清, 测定空腹血糖 (GLU0)、空腹胰岛素 (INS0) 及相关生化指标。将 75 g 葡萄糖粉溶于 250 ml 水中, 嘱研究对象 5 min 内饮完, 分别于饮完后 30, 60, 120, 180 min 抽静脉血测定血糖浓度 (GLU30, GLU60, GLU120, GLU180) 和胰岛素 (INS30, INS60, INS120, INS180) 浓度。依据 OGTT 结果, 按照 2003 年美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病诊断标准将研究对象分为三组: 糖耐量正常组 (NGT), 糖尿病前期组 (preDM) 和糖尿病组 (DM)。preDM 组包括空腹血糖受损 (IFG) 和/或糖耐量受损 (IGT)。SUA 诊断标准参照《内科学》第 8 版 $UA > 420 \mu\text{mol/L}$ 定

义为高尿酸血症 (HUA)。

1.4 统计学分析 数据收集、统计运算及绘图用 SPSS13.0 和 Excel 完成。连续变量用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 分类变量用百分比表示。单向方差分析比较组间差异, 两两比较采用 LSD 法, 分类变量用非参数卡方比较; 计算 pearson 相关系数; 用多元线性逐步回归分析进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学显著性意义。

2 结果

2.1 研究对象临床特征 见表 1。DM 组 SUA 低于 Pre-DM 组, 但是略高于 NGT 组 ($P < 0.01$)。

表 1 研究对象临床特征

参数	NGT (n=172)	PreDM (n=297)	DM (n=408)	F 值	P 值
年龄 (岁)	64.29±14.18	67.77±12.14	65.54±12.94	4.58	0.01
性别 (男%)	60.5	60.9	62.3	0.214	0.898
HbA1c (%)	5.97±0.49	6.19±0.61	7.20±1.21	96.5	<0.01
FPG (mmol/L)	4.74±0.67	5.14±0.62	6.32±1.38	188.4	<0.01
INS ($\mu\text{U/ml}$)	8.54±5.62	10.21±6.81	12.14±18.05	4.954	<0.01
TC (mmol/L)	4.46±0.98	4.48±1.78	4.75±0.97	5.784	<0.01
TG (mmol/L)	1.40±1.23	1.68±1.77	1.62±1.94	2.151	0.12
HDL (mmol/L)	1.25±0.35	1.23±0.32	1.18±0.31	3.975	0.02
LDL (mmol/L)	2.62±0.35	2.82±0.98	2.83±0.83	3.746	0.02
UA (mmol/L)	336.81±95.39*	361.19±91.41	339.29±89.15 [#]	6.102	<0.01

* 与 DM 组相比较 $P < 0.01$; [#] 与 preDM 组比较 $P < 0.01$; HbA1c: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖; INS: 胰岛素; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; UA: 尿酸。

2.2 NUA 组和 HUA 组 OGTT 试验不同时间胰岛素分泌比较结果 见图 1。HUA 人群 INS 基础分泌和 OGTT 各个时段胰岛素的分泌均高于 NUA 人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

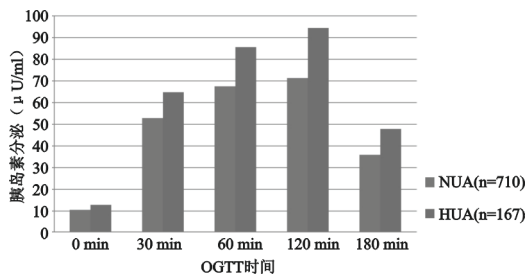


图 1 不同 SUA 水平 OGTT 胰岛素分泌差异。

2.3 SUA 与糖刺激后胰岛素分泌的相关性分析 糖负荷后 0, 30, 60, 120, 180 min INS 分泌与 SUA 水平 Pearson 相关系数分别为 0.107, 0.154, 0.195, 0.157, 0.112, P 均 < 0.01 。

2.4 多元回归分析 SUA 的影响因素 以 SUA 为因变量, 性别、年龄、血脂、HbA1c、各时段胰岛素为自变量, 进行多元逐步回归分析结果见表 2, 发现性别 (女性), INS60, TC, HDL 与血尿酸水平相关。

3 讨论 尿酸是体内嘌呤的代谢终产物, 依据其环境在体内执行抗氧化和预氧化功能。现有的报道血尿酸与痛风、高血压、动脉粥样硬化、代谢综合征、糖尿病和前期糖尿病相关^[5]。更有研究报道高尿酸血症与心血管疾病相关, 是心肌梗死和脑卒中的独立危险因素^[6,7]。

表 2 多元回归分析血尿酸的影响因素

参数	B	SE	β	t 值	P 值
女性	-40.35	6.253	-0.214	-6.453	<0.01
INS60	0.339	0.056	0.194	6.079	<0.01
TC	21.966	4.215	0.253	5.21	<0.01
HDL	-34	9.62	-0.119	-3.51	<0.01

注: INS: 胰岛素, TC: 总胆固醇, HDL: 高密度脂蛋白。

研究发现 INS 通过肾小管重吸收钠减少肾脏 UA 分泌, 增加肾脏 UA 重吸收, 使 SUA 增加^[8]。但是新的分子研究证明 SUA 对胰腺 β 细胞功能有直接的负面影响, 能通过激活 NF- κ B 和 iNOSNO 信号轴引起 β 细胞死亡和功能紊乱, 这似乎说明 SUA 与 INS 存在负相关关系^[4]。SUA 还与自由基和氧化压力的产生相关, 而自由基和氧化压力对 β 细胞功能产生不同影响^[10], 既往对不同人群研究并未对 SUA 和 INS 的确切

(下转 110 页)

- Laboratory Medicine, 2010, 25(2): 81-85.
- [7] 夏邦世, 吴金华. Kappa 一致性检验在检验医学研究中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(1): 83-84.
- Xia BS, Wu JH. The application of Kappa consistency check in inspection of medical research[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2006, 29(1): 83-84.
- [8] 谭璐. 化学发光微粒子免疫分析法与酶联免疫法测定乙肝标志物的比较[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(3): 294-295.
- Tan L. The comparison of determination of HBV markers between chemiluminescence immunoassay particles and enzyme-linked immunoassay[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2008, 15(3): 294-295.
- [9] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 126-156.
- Yang YY, Zhang XM. Clinical testing methodology [M]. 2th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 126-156.

收稿日期: 2014-06-04

修回日期: 2015-01-11

(上接 106 页)关系作出定论^[3,11]。本文分析了不同 SUA 水平人群在糖负荷后 INS 的分泌情况, 发现 HUA 人群糖负荷后 0, 30, 60, 120, 180 min INS 分泌高于 NUA 人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 并且 INS 与 SUA 的 Pearson 相关系数分别为 0.107, 0.154, 0.195, 0.157, 0.112 (P 均 < 0.01), 提示 SUA 水平与 INS 动态分泌关系密切; 进一步的多因素逐步回归分析在调整相关因素后发现糖负荷后 60 min INS 分泌与基础 SUA 独立正相关 (β 值 0.194, $P < 0.01$), 说明 SUA 可指示 INS 早期分泌。临床有研究发现常见的生化指标与 DM 的发生发展有关^[12], SUA 也许能作为 INS 分泌的潜在标志物可运用于临床。

本研究纳入人群为门诊体检人群和新诊断的 T2DM, 缺乏 T2DM 不同病程人群 SUA 的动态监测。研究发现不同病程 T2DM 胰岛素敏感性和胰岛素分泌起不同的作用^[13], 将不同 T2DM 病程人群纳入研究可能进一步揭示 SUA 和 DM 及 INS 的关系。尽管如此本阶段发现 SUA 与 INS 动态分泌之间的相关性, 提示临床重视 SUA 水平对 INS 分泌的指示作用, 对 T2DM 的一级预防及 T2DM 病程的监控指导, 都有非常大的现实意义。

参考文献:

- [1] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1737-1742.
- [2] Causevic A, Semiz S, Macic DA, et al. Relevance of uric acid in progression of type 2 diabetes mellitus[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2010, 10(1): 54-59.
- [3] Pfister R, Barnes D, Luben R, et al. No evidence for a causal link between uric acid and a type 2 diabetes; a mendelian randomization approach[J]. Diabetologia, 2011, 54(10): 2561-2569.
- [4] Jia L, Xing J, Ding Y, et al. Hyperuricemia causes pancreatic β -cell death and dysfunction through NF- κ B signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78284.
- [5] 霍丽丽, 纪立农. 血清尿酸水平与糖代谢状况及肌酐清除率的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(12): 732-734.
- Huo LL, Ji LN. Relationship of serum uric acid level with the different states of glucose metabolism and creatinine clearance rate[J]. Chin J Diabetes, 2008, 16(12): 732-734.
- [6] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. J Clin Invest, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [7] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke; the rotterdam study[J]. Stroke, 2006, 37(6): 1503-1507.
- [8] Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout[J]. Annals of Internal Medicine, 2005, 143(7): 499-516.
- [9] Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2013, 375(1/2): 89-96.
- [10] Meisinger C, Doring A, Stockl D, et al. Uric acid is more strongly associated with impaired glucose regulation in women than in men from the general population; the KORE F4-study[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37180.
- [11] 李军民, 谈 昀, 曾宪飞. 血清 GGT 在 2 型糖尿病早期诊断的临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(1): 154-156.
- Li JM, Tan Y, Zeng XF. Serum levels of GGT in the early diagnosis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(1): 154-156.
- [13] 李国春, 巫开文, 袁 辉, 等. 不同糖代谢水平人群胰岛素分泌和胰岛素敏感性的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 293-295.
- Li GC, Wu KW, Yuan H, et al. Differences in insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with impaired glucose regulation[J]. Int J Lab Med, 2013, 34(3): 293-295.

收稿日期: 2014-10-19

修回日期: 2015-01-03