

尿酸与2型糖尿病肾病的相关性研究

蔡小艳, 符茂雄*

海南医学院第二附属医院内分泌科, 海南 海口

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘要

目的: 分析2型糖尿病患者血清尿酸与糖尿病肾病的相关性。方法: 选取2019-10至2022-10就诊于海南医学院第二附属医院内分泌科的糖尿病患者为研究对象, 根据微量白蛋白/肌酐(UACR), 将患者分为非DKD组(UACR < 30 mg/g)和DKD组(UACR ≥ 30 mg/g); 受试者均检测空腹血糖、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿酸、尿素氮、肌酐等生化指标, 并结合临床资料进行分析。结果: 1) 与NDKD组相比, DKD组收缩压、病程、甘油三酯、尿素氮、肌酐、微量白蛋白、微量白蛋白/肌酐、尿酸水平均升高($p < 0.05$), 差异有统计学意义。DKD组高密度脂蛋白低于NDKD组。2) 多因素Logistic回归分析表明: SBP、病程、尿酸是2型糖尿病患者发生DKD的独立危险因素($p < 0.05$)。3) ROC分析结果表明: 当约登指数为0.313时, SUA的临界值是428.5 $\mu\text{mol/L}$, SUA诊断DKD的敏感性是51.30%, 特异性是80.00%。结论: 1) 在2型糖尿病患者中, SUA、收缩压、病程是DKD发生的独立危险因素。2) 当SUA > 428.5 $\mu\text{mol/L}$ 时, 发生DKD的风险将增加。

关键词

尿酸, 2型糖尿病, 糖尿病肾病

Study on the Relationship between Uric Acid and Type 2 Diabetes Nephropathy

Xiaoyan Cai, Maoxiong Fu*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

Objective: To analyze the correlation between serum uric acid and diabetes nephropathy in pa-

*通讯作者。

tients with type 2 diabetes. **Methods:** From October 2019 to October 2022, diabetes patients in the Department of Endocrinology of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University were selected as the study subjects. According to the trace white egg/creatinine (UACR), divide the patients into non-DKD group (UACR < 30 mg/g) and DKD group (UACR ≥ 30 mg/g); Fasting blood glucose, glutamic pyruvic transaminase, glutamic oxaloacetic transaminase, uric acid, urea nitrogen, creatinine and other biochemical indicators were detected by the subjects, and analyzed in combination with clinical data. **Results:** 1) Compared with NDKD group, the systolic blood pressure, course of disease, triglyceride, urea nitrogen, creatinine, microalbumin, microalbumin/creatinine and uric acid levels in DKD group were significantly higher ($p < 0.05$). HDL in DKD group was lower than that in NDKD group. 2) Multivariate logistic regression analysis shows that SBP, course of disease and uric acid are independent risk factors for DKD in type 2 diabetes patients ($P < 0.05$). 3) ROC analysis results show that when the Yodon index was 0.313, the critical value of SUA was 428.5 $\mu\text{mol/L}$, the sensitivity of SUA in diagnosing DKD was 51.30%, and the specificity was 80.00%. **Conclusion:** 1) In patients with type 2 diabetes, SUA, systolic blood pressure, and course of disease are independent risk factors for DKD. 2) When SUA > 428.5 $\mu\text{mol/L}$, the risk of DKD will increase.

Keywords

Uric Acid, Type 2 Diabetes, Diabetes Nephropathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)为2型糖尿病微血管并发症之一,能够导致患者肾脏功能进展为终末期肾病[1]。DKD因为患病率较高、预后差等特点已成为全球卫生健康问题之一,尽早识别并防治糖尿病肾病有着重要意义。然而由于其内在病理生理机制复杂,病因尚未被彻底阐明。近些年研究[2]发现,DKD与血清尿酸水平升高存在一定关联,血尿酸升高可加速肾功能损害。本文通过探讨血尿酸(serum uric acid, SUA)与糖尿病肾病的内在关联,进一步明确潜在危险因素,从而帮助制订防治DKD的干预措施。

2. 资料与方法

选取2019-10至2022-10海南医学院第二附属医院内分泌科的2型糖尿病病人为研究对象,年龄范围为18至70岁。本研究患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。T2DM诊断符合1999年WHO制定的糖尿病诊断标准。排除标准:住院前3月及住院后服用过可能会对尿酸水平产生影响的药物,例如非布司他、苯溴马隆、抗结核药物、利尿剂等;糖尿病急性并发症;1型糖尿病及其他特殊糖尿病;严重肝、肾功能不全、甲亢;妊娠;应激状态;感染性疾病;恶性肿瘤。根据微量白蛋白/肌酐(UACR),将患者分为非DKD组(UACR < 30 mg/g)和DKD组(UACR ≥ 30 mg/g)。

2.1. 研究方法

2.1.1. 一般资料

收集年龄、性别、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、血压等一般资料。

2.1.2. 实验室资料

入选患者清晨空腹抽血, 测定生化指标, 包括尿酸、空腹血糖、尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)等。

2.2. 统计学方法

应用 SPSS26.0 软件分析数据, 符合正态性检验的计量资料, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用率(%)表示, 组间比较用卡方检验, $p < 0.05$ 表示有统计学意义。DKD 的危险因素应用多元 Logistic 回归分析法。采用 ROC 曲线分析发生 DKD 的 SUA 水平界值。

3. 结果

3.1. 非 DKD 及 DKD 一般临床资料及生化指标比较

NDKD 组与 DKD 组两组患者在吸烟、饮酒史、性别、年龄、BMI、舒张压、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、总胆固醇、LDL 上无统计学意义($p > 0.05$)。与 NDKD 组相比, DKD 组收缩压、病程、甘油三酯、尿素氮、肌酐、微量白蛋白、微量白蛋白/肌酐、尿酸水平均升高($p < 0.05$), 差异存在统计学意义。DKD 组 HDL 低于 NDKD 组(见表 1)。

Table 1. Non-DKD and DKD clinical baseline data

表 1. 非 DKD 及 DKD 临床基线资料

	NDKD	DKD	t/χ^2	p
年龄	56.96 ± 11.23	59.12 ± 13.68	2.213	0.138
体重指数	23.08 ± 4.81	24.01 ± 3.96	3.006	0.084
收缩压	132.15 ± 17.72	138.31 ± 22.33	7.001	0.009
舒张压	79.42 ± 11.04	81.07 ± 12.94	1.392	0.239
病程(年)	6.30 ± 6.06	8.90 ± 7.17	11.351	0.001
空腹血糖	9.22 ± 4.07	10.19 ± 4.66	3.588	0.059
糖化血红蛋白(%)	9.52 ± 2.72	9.94 ± 2.48	1.786	0.182
空腹胰岛素(μ IU/ml)	14.34 ± 11.89	17.61 ± 21.33	2.906	0.089
空腹 C 肽(ng/ml)	1.90 ± 1.18	2.64 ± 1.49	22.413	<0.001
总胆固醇	8.05 ± 34.50	5.20 ± 1.69	0.780	0.378
甘油三酯	1.89 ± 1.60	2.68 ± 2.50	11.43	0.001
高密度脂蛋白	1.21 ± 0.35	1.07 ± 0.35	10.978	0.001
低密度脂蛋白	3.06 ± 1.12	2.88 ± 1.36	1.506	0.221
丙氨酸氨基转移酶	26.57 ± 24.71	26.84 ± 22.98	0.009	0.925
天冬氨酸氨基转移酶	20.83 ± 13.60	22.32 ± 16.01	0.742	0.39
γ -谷氨酰转肽酶	44.30 ± 70.29	41.76 ± 37.43	0.127	0.722
尿素氮	5.67 ± 1.90	7.02 ± 3.25	20.677	<0.001
肌酐	67.73 ± 21.30	87.75 ± 48.23	24.293	<0.001
微量白蛋白 mg/l	10.91 ± 7.71	182.76 ± 226.73	106.296	<0.001
微量白蛋白/肌酐 mg/g	11.74 ± 6.30	248.37 ± 329.87	95.332	<0.001

Continued

尿酸	336.98 ± 116.68	414.70 ± 168.80	22.189	<0.001
吸烟史	51 (27.60%)	34 (29.60%)	0.139	0.709
饮酒史	38 (20.50%)	24 (20.90%)	0.005	0.945
性别				
男	108 (58.40%)	64 (55.70%)	0.215	0.643
女	77 (41.60%)	51 (44.30%)		

3.2. DKD 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

以 DKD 为因变量, 以年龄、性别、病程、吸烟、饮酒、体重指数、收缩压、舒张压、糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素、SUA、总胆固醇、甘油三酯、LDL、HDL、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、Y 谷氨酰转肽酶、尿素氮、肌酐为自变量, 单因素 Logistic 回归分析结果显示: 收缩压、病程、甘油三酯、尿素氮、肌酐、尿酸是 T2DM 发生 DKD 的危险因素($p < 0.05$)。以 DKD 为因变量, 以收缩压、病程、尿酸、甘油三酯、尿素氮、肌酐为自变量, 多因素 Logistic 回归分析结果提示: 收缩压、病程、尿酸是 T2DM 发生 DKD 的独立危险因素($p < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. DKD multifactor logistic regression analysis

表 2. DKD 多因素 logistic 回归分析

变量	OR (95% CI)	p
收缩压	1.015 (1.002~1.028)	0.022
病程(年)	1.054 (1.016~1.095)	0.006
尿酸	1.004 (1.002~1.005)	<0.001
甘油三酯	1.300 (0.987~1.712)	0.062
尿素氮	1.093 (0.803~1.488)	0.57
肌酐	1.003 (0.981~1.025)	0.803

3.3. SUA 水平预测 DKD 发生的 ROC 分析

SUA 预测 DKD 的曲线下面积(AUC)是 0.648, (95% CI 0.580~0.716), p 值为 0.000。当约登指数为 0.313 (最大值)时, SUA 的临界值是 428.5 $\mu\text{mol/L}$, SUA 诊断 DKD 的敏感性是 51.30%, 特异性是 80.00%。结果表明, 当 $\text{SUA} > 428.5 \mu\text{mol/L}$ 时, 发生 DKD 的风险将增加(见图 1)。

4. 讨论

糖尿病肾病为慢性疾病, 若不及时干预, 最终将导致肾功能进展为尿毒症。了解 DKD 的相关危险因素, 积极干预病因将对改善 DKD 病情起到一定作用。本研究通过分析 300 例 T2DM 患者, 按照有无 DKD 进行分组, 研究结果提示 DKD 组的 SUA 水平大于非 DKD 组, 差异存在统计学意义($p < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明收缩压、病程、尿酸均为 DKD 的独立危险因素($p < 0.05$)。国外一项研究[3]发现, DKD 的独立危险因素包括高血压, 以收缩压为主, 当收缩压每下降 10 mmHg, 出现蛋白尿的风险降低 29%。Jieqiong Lou [4]等人对 5078 例居住于上海社区的 T2DM 患者展开调查研究, 结果显示合并高血压的病人发生 DKD 的风险明显高于未合并高血压的病人。从本文研究中可以发现, 相比较于非 DKD 组, DKD 组平均糖尿病病程更长, 表明病程能够影响 DKD 的发生发展。随着糖尿病病程增长, DKD 的程度

不断加重。此外, 本研究亦表明, 尿酸为 DKD 的独立危险因素, 尿酸水平的增高, 将导致 DKD 程度加重。赵勇[5]等人研究提示 SUA 水平在单纯糖尿病组及糖尿病肾脏病组之间存在差异, 且糖尿病肾脏病组血清尿酸水平更高, SUA 是 UACR 升高的独立危险因素之一。近些年的研究[6]认为尿酸与 DKD 的发生相关, 具体的机制可能有以下几个方面: ① [7]在高尿酸血症的影响下, 体内一氧化氮合酶表达下降, 内皮细胞功能出现异常; ② [8] RASS 系统被激活, 使得血管紧张素 II 产生增多, 细胞增殖被抑制, 继而诱导内皮细胞发生凋亡; ③ 在氧化应激的作用下引起肾小球前小动脉损伤; ④ [9]处于溶解状态的尿酸本身属于一种促炎因子, 能够刺激趋化因子, 继而诱导炎症反应出现, 导致肾功能损害。本文研究通过 ROC 曲线分析 DKD 的危险因素, 发现当 $SUA > 428.5 \mu\text{mol/L}$ 时, 发生 DKD 的风险增加, 且 SUA 具有检测简便、含量稳定、结果可靠等优点[10], 将 $SUA > 428.5 \mu\text{mol/L}$ 作为糖尿病肾病高危人群的预测指标, 尽早采取措施控制 SUA 水平, 能够达到防治 DKD 的目的。

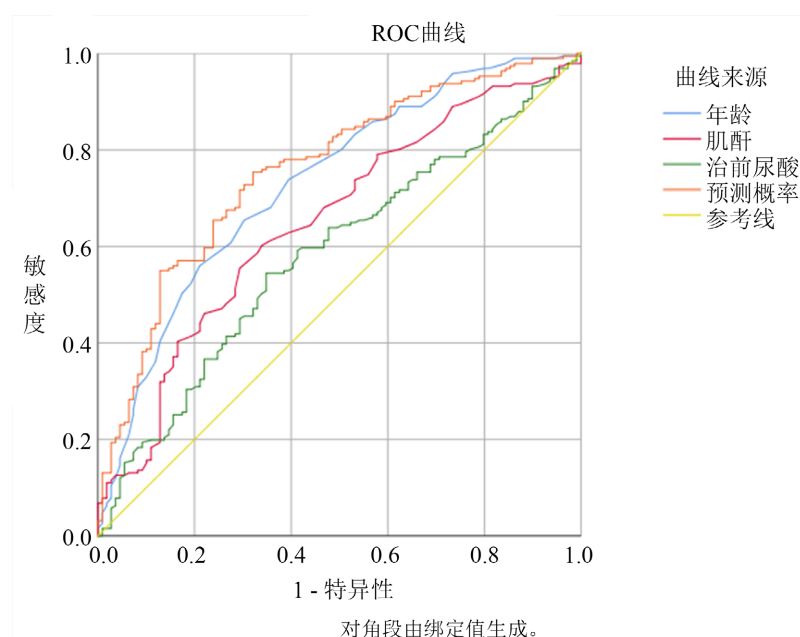


Figure 1. ROC curve of SUA predicting DKD

图 1. SUA 预测 DKD 的 ROC 曲线

综上所述, 本文研究结果表明糖尿病患者发生 DKD 的病因机制较多, 与血尿酸、血压、病程均存在相关性, 因此积极降尿酸、控制血压, 能够在一定程度上起到预防糖尿病肾病进展的作用。由于本研究为回顾性研究, 在阐明尿酸与糖尿病肾病因果关系的能力上有限。

基金项目

海南省科技厅科技计划项目(ZDYF2021SHFZ080)。

参考文献

- [1] Caliceti, C., Calabria, D., Roda, A. and Cicero, A.F.G. (2017) Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*, **9**, 395. <https://doi.org/10.3390/nu9040395>
- [2] 梁珊珊, 刘英, 周朝琼, 等. 血尿酸与糖尿病肾病患者肾脏功能减退的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(1): 6-9.
- [3] UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Micro-

- vascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *BMJ (Clinical Research ed.)*, **317**, 703-713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
- [4] Lou, J., Jing, L., Yang, H., *et al.* (2019) Risk Factors for Diabetic Nephropathy Complications in Community Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Shanghai: Logistic Regression and Classification Tree Model Analysis. *The International Journal of Health Planning and Management*, **34**, 1013-1024. <https://doi.org/10.1002/hpm.2871>
- [5] 赵勇. 血尿酸水平在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 继续医学教育, 2020, 34(11): 138-139.
- [6] 章晓炎, 盛虹, 谢静远, 等. 高尿酸血症与老年慢性肾脏病患者肾功能的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(3): 161-166.
- [7] Lassen, E. and Daehn, I.S. (2020) Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 9456. <https://doi.org/10.3390/ijms21249456>
- [8] 何建秋, 王艳新. 2 型糖尿病肾病患者血尿酸与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的相关性研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(35): 5014-5015.
- [9] 王晓红. 血尿酸及其他相关因素对糖尿病微血管并发症的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(5): 549-550.
- [10] Yu, J., Liu, H., He, S., *et al.* (2019) Negative Association of Serum URIC Acid with Peripheral Blood Cellular Aging Markers. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, **23**, 547-551. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1200-3>