



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.010

· 论著 ·

中国 2 型糖尿病人群无症状高尿酸血症与 10 年冠心病风险关系的临床分析

杨杪 李新 刘林杰 徐焱成

【摘要】 目的 探讨我国 2 型糖尿病人群无症状高尿酸血症与 10 年冠心病风险的关系。**方法** 纳入 2017 年 1 月 ~ 2018 年 12 月于我科住院治疗的 2 型糖尿病患者 1 094 例。根据 Framingham 风险评分 (FRS) 计算 10 年冠心病患病风险。采用 Spearman 秩相关分析和 logistic 回归分析评估血尿酸水平与 FRS 之间的关系。**结果** 在 1 094 例患者中, 635 例 (58.04%) 为男性, 其中 405 例 (37.02%) 患者 10 年冠心病风险 $\geq 10\%$ (即中高风险)。Spearman 秩相关分析结果显示, 血尿酸水平与 FRS 呈正相关 ($r = 0.411, P < 0.001$)。Logistic 回归分析结果显示, 血尿酸水平与 10 年冠心病风险 (FRS $\geq 10\%$) 明显相关 ($OR = 1.365, 95\% CI 1.153 \sim 2.437, P = 0.019$)。**结论** 血尿酸水平与 10 年冠心病风险密切相关, 无症状高尿酸血症可能是中国 2 型糖尿病患者罹患冠心病的独立危险因素之一。

【关键词】 高尿酸血症; 冠心病; Framingham 风险评分; 2 型糖尿病

Clinical analysis of the relationship between asymptomatic hyperuricemia and the risk of coronary heart disease in Chinese population with type 2 diabetes Yang Miao, Li Xin, Liu Linjie, Xu Yancheng. Department of Endocrinology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between asymptomatic hyperuricemia and coronary heart disease (CHD) risk in Chinese type 2 diabetes population. **Methods** This cross-sectional study enrolled 1 094 patients who were hospitalized for type 2 diabetes in our department from January 2017 to December 2018. Ten-year CHD risk was calculated by Framingham risk score (FRS). Spearman rank correlation analysis and logistic regression analysis were used to evaluate the relationship between blood uric acid level and FRS. **Results** Of the 1 094 patients, 635 cases (58.04%) were male, 405 cases (37.02%) had a 10-year CHD risk $\geq 10\%$ (intermediate and high risk). Spearman rank correlation analysis showed that there was a positive correlation between blood uric acid level and FRS ($r = 0.411, P < 0.001$). Logistic regression analysis showed that blood uric acid level was significantly correlated with 10-year CHD risk (FRS $\geq 10\%$, $OR = 1.365, 95\% CI 1.153 \sim 2.437, P = 0.019$). **Conclusion** Blood uric acid level is strongly associated with 10-year CHD risk and asymptomatic hyperuricemia might be an independent CHD risk factor in Chinese type 2 diabetes population.

【Key words】 Hyperuricemia; Coronary heart disease; Framingham risk score; Type 2 diabetes

受到人们生活习惯改变、BMI 快速上升及预期寿命延长等多因素的影响, 普通人群的平均血尿酸水平呈逐年上升趋势^[1]。症状性高尿酸血症如痛风性关节炎、痛风性肾病及痛风结石等已引起社会群众和医务人员的广泛关注。但无症状高尿酸血症因其症状的隐匿性, 易被患者及临床医生忽视, 其所带来的潜在风险和危害尚未得到充分重视。血尿酸水平增加被认为可能与冠心病事件相关^[2], 然而无症状高尿酸血

症是否为冠心病的独立危险因素仍然存在一定争议。糖尿病是冠心病的等危症, 2 型糖尿病患者罹患冠心病的风险明显增加^[3-4]。Han 等^[5]的研究结果表明, 2 型糖尿病患者的血尿酸水平较血糖正常人群增高, 但 2 型糖尿病伴无症状高尿酸血症与冠心病之间的关系研究较少。作为内分泌科临床医生, 我们对糖尿病患者的关注点不仅是单纯血糖波动, 更是心血管风险的综合考虑。当糖尿病患者合并无症状高尿酸血症时, 我们推测其心血管风险可能明显增加。Framingham 风险评分 (FRS) 的预测模型提供了未来 10 年内个体罹患冠心病风险的综合评估方法^[6], 本研究拟采用 FRS 探讨中国 2 型糖尿病人群中无症状高尿酸血症与 10 年冠心病风险之间的关系。

基金项目: 湖北省微循环学科科研资助基金项目 [HBWXH 2018(1)-4]; 武汉大学中南医院医学创新平台支撑项目 (PTXM2020030)

作者单位: 430071 武汉, 武汉大学中南医院内分泌科

通讯作者: 徐焱成, E-mail: oxyce@163.com

对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 1 月~2018 年 12 月于我科住院的 2 型糖尿病患者 1 094 例,年龄 34~85 岁,平均年龄(57.12±14.13)岁,其中男 635 例(58.04%),女 459 例(41.96%);冠心病低风险 689 例(62.98%),冠心病中高风险 405 例(37.02%)。纳入标准:(1)参照 WHO 1999 糖尿病诊断标准诊断为 2 型糖尿病,将确诊日期定义为发病日。(2)有血尿酸和基础生化指标检查结果;(3)一般资料完整:包括性别、年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI、生活习惯资料(如吸烟和饮酒情况)、是否有高血压病、是否有家族性冠心病或糖尿病等。排除标准:(1)其他类型糖尿病;(2)痛风性关节炎、痛风性肾病、痛风结石;(3)既往确诊为冠心病;(4)糖尿病急性并发症及其他可能引起血糖升高的严重应激疾病;(5)其他疾病,如严重的传染病、肾脏、肝病、甲状腺疾病等;(6)妊娠期和哺乳期女性等;(7)使用水杨酸盐、利尿剂如噻嗪类、左旋多巴、乙胺丁醇、环孢菌素、烟酸、吡嗪酰胺等药物^[7]。根据血尿酸水平 4 分位数将所有患者分为 4 组:Q1 组(血尿酸水平≤228 μmol/L)273 例、Q2 组(228 μmol/L<血尿酸水平≤281 μmol/L)274 例、Q3 组(281 μmol/L≤血尿酸水平≤358 μmol/L)273 例、Q4 组(血尿酸水平>358 μmol/L)274 例。

2. 方法

(1)实验室生化检查:检测所有患者的空腹血糖(FPG)、血尿酸、尿素氮(BUN)、肌酐、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。高尿酸血症的定义:在正常嘌呤饮食情况下,血尿酸≥420 μmol/L(男性)或

≥360 μmol/L(女性)。

(2)冠心病 10 年风险评估:使用成人治疗小组 III(ATP III)图表计算 FRS,对每例患者未来 10 年的冠心病风险进行评估^[6],0~9% 为冠心病低风险,≥10% 为冠心病中/高风险。参与风险评估的信息包括性别、年龄、吸烟、SBP、抗高血压药物的使用、TC 和 HDL-C 等。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析评估各指标的相关性,采用 logistic 回归分析评估高尿酸血症患者的 10 年冠心病风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组患者一般资料和临床资料比较:4 组的男性患者比例、收缩压、BMI、BUN、肌酐、血尿酸、HDL-C 水平及 FRS 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 4 组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 型糖尿病患者各指标与 FRS 的相关性分析:Spearman 秩相关分析结果显示,在 1 094 例 2 型糖尿病患者中,女性和 HDL-C 与 FRS 呈负相关,年龄、病程、吸烟史、饮酒史、高血压病史、收缩压、舒张压、BUN、肌酐、血尿酸及 TC 与 FRS 呈正相关($P < 0.05$),见表 2。

3.2 型糖尿病患者各指标与 10 年冠心病风险的相关性分析:logistic 回归分析结果显示,当增加变量的肌酐、收缩压、HDL-C 等因素后,血尿酸水平与 2 型糖尿病患者的 10 年冠心病风险($FRS \geq 10\%$)明显相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 4 组患者一般资料和临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性 [例, (%)]	年龄 (岁)	病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	高血压病 [例, (%)]	冠心病家族史 [例, (%)]	糖尿病家族史 [例, (%)]	BMI (kg/m ²)	吸烟 [例, (%)]
Q1 组	273	118(36.5)	56.1 ± 12.5	6.9 ± 1.5	120.9 ± 16.2	75.3 ± 11.3	101(31.2)	17(5.3)	54(16.7)	22.1 ± 2.4	81(25.2)
Q2 组	274	179(55.2)	58.0 ± 13.2	7.6 ± 1.9	129.9 ± 18.3	76.2 ± 11.7	118(36.4)	20(6.2)	59(18.2)	24.9 ± 3.3	99(30.6)
Q3 组	273	194(60.1)	57.3 ± 12.9	7.8 ± 2.0	135.5 ± 17.2	77.9 ± 12.2	120(37.2)	25(7.7)	52(16.1)	25.2 ± 5.9	75(23.2)
Q4 组	274	247(76.2)	57.5 ± 14.0	8.3 ± 2.5	139.1 ± 18.4	76.8 ± 11.9	117(36.1)	28(8.6)	60(18.5)	27.2 ± 3.7	91(28.2)
F 值		123.52	1.49	2.88	8.91	1.37	2.23	3.02	0.43	23.07	4.26
P 值		<0.001	0.429	0.209	0.047	0.465	0.281	0.197	0.925	0.012	0.128

组别	例数	饮酒 [例, (%)]	BUN (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	血尿酸 (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	FRS (%)
Q1 组	273	34(10.5)	5.2 ± 1.6	49.9 ± 16.2	172.3 ± 34.5	4.5 ± 0.9	2.7 ± 1.0	1.5 ± 0.3	3.0 ± 0.4	9.4 ± 2.2	9.6 ± 3.6	6.4 ± 3.2
Q2 组	274	49(15.1)	5.4 ± 1.5	79.2 ± 14.5	257.4 ± 23.9	4.6 ± 1.0	2.3 ± 0.9	1.4 ± 0.6	3.0 ± 0.8	10.3 ± 1.1	9.4 ± 2.7	8.1 ± 4.9
Q3 组	273	48(14.9)	6.3 ± 1.9	71.9 ± 26.3	321.8 ± 37.0	4.7 ± 0.9	2.5 ± 1.7	1.2 ± 0.7	2.9 ± 1.1	9.3 ± 2.3	8.9 ± 2.5	9.9 ± 4.3
Q4 组	274	56(17.3)	7.8 ± 3.7	91.1 ± 22.0	412.7 ± 44.3	4.6 ± 1.1	3.0 ± 1.8	1.1 ± 0.4	2.8 ± 0.7	9.9 ± 1.8	9.2 ± 3.4	11.3 ± 3.2
F 值		0.76	123.52	196.44	156.84	0.56	0.84	228.04	0.64	1.98	0.62	350.73
P 值		0.734	<0.001	<0.001	<0.001	0.849	0.690	<0.001	0.801	0.322	0.814	<0.001

表 2 2 型糖尿病患者各指标与 FRS 的相关性分析结果

指标	r 值	P 值
女性	-0.398	<0.001
年龄	0.498	<0.001
病程	0.321	<0.001
吸烟史	0.514	<0.001
饮酒史	0.287	<0.001
高血压病史	0.561	<0.001
收缩压	0.623	<0.001
舒张压	0.201	0.003
BUN	0.298	<0.001
肌酐	0.522	<0.001
血尿酸	0.411	<0.001
TC	0.591	0.038
HDL-C	-0.567	<0.001

表 3 2 型糖尿病患者各指标与 10 年冠心病风险相关性的 logistic 回归分析结果

指标	OR 值	95% CI	P 值
肌酐	1.121	1.035 ~ 1.359	0.006
收缩压	1.674	1.045 ~ 1.088	<0.001
血尿酸	1.365	1.153 ~ 2.437	0.019
HDL-C	0.273	0.061 ~ 0.717	0.004

讨 论

虽然确切机制尚未完全明确,但通过文献复习,我们发现多个不同的因素可能导致高尿酸血症与冠心病密切相关^[8-9]。血尿酸水平升高可促进氧化应激从而导致内皮功能障碍。Choi 等^[10]的体外研究结果显示,高水平血尿酸可加重血管胰岛素抵抗及一氧化氮合成减少,进而导致内皮细胞功能障碍,这可能会进一步加重动脉粥样硬化从而诱发心血管疾病。而且尿酸可通过肾素-血管紧张素系统刺激血管平滑肌细胞增殖,而引起动脉粥样硬化和血管功能紊乱,这也是导致高血压和冠心病的主要原因^[11]。再者,肾功能受损和慢性肾病患者的血尿酸水平升高和肾小球滤过率降低可能增加心血管疾病的发生风险^[12]。除此之外,高尿酸水平还有利于脂肪组织的形成,这在人类进化初期是一个很好的优势,但随着生活方式的改变,过多的热量摄入,多余的脂肪组织被认为是胰岛素抵抗、肥胖及高血压等心血管疾病危险因素的重要诱因^[13]。

本研究结果显示,2 型糖尿病患者的血尿酸水平与 10 年冠心病风险呈正相关。Logistic 回归分析结果显示,血尿酸水平与 2 型糖尿病患者的 10 年冠心病风险明显相关,且是其独立危险因素。目前认为高尿酸血症与心血管疾病相关,但是否为其独立危险因素尚存在争议。Yu 等^[14]研究提出高尿酸水平对代谢综合征的产生有保护作用,这可能与“尿酸悖论”有关^[15]。低水平尿酸有助于防止内皮素和血管紧张素转换酶氧化失活,促进一氧

化氮产生。但在高尿酸血症情况下,一氧化氮生成减少,内皮功能障碍,促进氧自由基和促炎标志物的产生。

基于以下事实本研究可能存在一定的局限性:首先,血尿酸水平可能受到各种因素的影响,如利尿剂的使用、饮食中嘌呤的摄入等^[16],这些因素可能存在医疗记录不完整从而导致在本研究中无法对其进行评估。其次,降低血尿酸水平与心血管获益之间的关系仍不确定,进一步的研究应评估降低血尿酸水平与心血管获益之间的直接联系。临床医师在 2 型糖尿病人群管理中需注意无症状高尿酸血症的演变情况,加强血尿酸水平的监测,必要时启用降尿酸治疗。在今后的研究中,可能还需关注降尿酸治疗对预防心血管疾病的影响,并进一步通过前瞻性研究来证实这些发现。

参 考 文 献

[1] Xia Y, Xiang Q, Gu Y, et al. A dietary pattern rich in animal organ, seafood and processed meat products is associated with newly diagnosed hyperuricemia in Chinese adults: a propensity score-matched case-control study[J]. Br J Nutr, 2018, 119(10): 1177-1184.

[2] Tian Y, Chen K, Xie Z, et al. The association between serum uric acid levels, metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle aged and elderly Chinese: results from the DYSlipidemia International Study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15: 66.

[3] Jegatheesan D, Cho Y, Johnson DW. Clinical Studies of Interventions to Mitigate Cardiovascular Risk in Peritoneal Dialysis Patients[J]. Semin Nephrol, 2018, 38 (3): 277-290.

[4] Makrilakis K, Liatis S. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes: More Cons Than Pros[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 8927473.

[5] Han T, Meng X, Shan R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes[J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(7): 1336-1344.

[6] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.

[7] Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(5): 679-688.

[8] 闵敏, 李小玲, 贾楠. 血浆脂蛋白 a 和尿酸对经皮冠状动脉介入治疗后支架外冠状动脉病变短期进展的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 348-349.

[9] 胡新科, 李世敬, 胡桃红, 等. 血浆同型半胱氨酸和尿酸及高敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. 中国医药, 2019, 14(3): 342-345.

[10] Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis[J]. FASEB J, 2014, 28(7): 3197-3204.

[11] Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, et al. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association[J]. Curr Hypertens Rep, 2016, 18(10): 74.

[12] Chrysant SG, Chrysant GS. Dual renin-angiotensin-aldosterone blockade: promises and pitfalls[J]. Curr Hypertens Rep, 2015, 17(1): 511.

[13] De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations[J]. J Hypertens, 2019, 37(5): 878-883.

[14] Yu TY, Jin SM, Jee JH, et al. The Protective Effects of Increasing Serum Uric Acid Level on Development of Metabolic Syndrome[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(4): 504-520.

[15] Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease[J]. J Hypertens, 2015, 33: 1729-1741.

[16] Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The relationship between serum uric acid and development of nephropathy [J]. Adv Ther, 2015, 32(12): 1177-1191.