

• 论 著 •

糖负荷后血尿酸与胰岛素分泌及胰岛素敏感性/抵抗的相关性分析

袁 辉¹, 李国春¹, 王 忆², 徐雪保¹, 巫开文^{1△}
(南京市中心医院:1. 检验科;2. 内科, 南京 210018)

摘要:目的 研究不同糖负荷人群血尿酸(SUA)水平与胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系。方法 389 例符合要求的研究对象行口服糖耐量试验(OGTT),测量空腹 SUA,OGTT 0、30、60、120 min 血糖(GLU)和胰岛素(INS)水平,按照 OGTT 结果将研究对象分为糖耐量正常组(NGT 组, $n=88$)、糖尿病前期组(preDM, $n=119$)、糖尿病组(DM, $n=182$),计算研究对象的胰岛素分泌指数(IGI)、120 min 胰岛素分泌指数(AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、及 Matsuda 指数;将 SUA 按四分位水平分组,比较各糖负荷组不同 SUA 水平胰岛素分泌及胰岛素抵抗差异;计算 SUA 与胰岛素分泌及 HOMA-IR 的直线回归方程。结果 DM 组 SUA 水平低于 PreDM 组[(346.66±90.60)mmol/L vs. (367.36±92.34)mmol/L],但是略高于 NGT 组(339.34±89.51)mmol/L,差异有统计学意义($P<0.01$);DM 组 IGI 指数、AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀ 指数随着 SUA 升高有降低趋势($P<0.01$),Matsuda 指数随着 SUA 水平升高有降低趋势($P<0.05$)。SUA 与 IGI、AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀、HOMA-IR、Matsuda 指数的二元一次方程分别是 $Y=4.050+0.144X$, $Y=2.343+0.206X$, $Y=1.288+0.176X$, $Y=129.373-0.202X$ 。结论 SUA 与胰岛素分泌及胰岛素敏感性显著相关,DM 组胰岛素分泌随着 SUA 水平升高而升高,胰岛素敏感性随着 SUA 水平升高而降低。SUA 与胰岛素分泌及胰岛素敏感性的二元一次方程可大概评估胰岛素功能。

关键词:血尿酸; 胰岛素分泌; 胰岛素敏感性; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2700-03

Correlation analysis of serum uric acid and insulin secretion or insulin sensitivity/resistance after glucose load

YUAN Hui¹, LI Guochun¹, WANG Yi², XU Xuebao¹, WU Kaiwen^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Internal Medicine, Nanjing Central Hospital, Nanjing, Jiangsu 210018, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum uric acid (SUA) levels and insulin secretion and insulin resistance in subjects with different glucose loads. **Methods** Totally 389 patients met the requirements, and the subjects underwent oral glucose tolerance test (OGTT) to measure fasting SUA, OGTT 0, 30, 60, 120 min glucose (GLU) and insulin (INS). According to the results of OGTT, the subjects were divided into normal glucose tolerance group (NGT group, $n=88$), pre diabetes group (preDM group, $n=109$) and diabetes mellitus (DM group, $n=182$), the insulin secretion index (IGI), 120 min insulin secretion (AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀), insulin resistance index (HOMA-IR) and Matsuda index were calculated. Calculated the quartile of SUA to divide the subjects to four groups, the levels of insulin secretion and insulin resistance were compared between different glucose loading groups at different levels of SUA. The linear regression equation between SUA and insulin secretion and HOMA-IR was calculated. **Results** The SUA in DM group was lower than that of PreDM group[(346.66±90.60)mmol/L vs. (367.36±92.34)mmol/L], but slightly higher than that of NGT group[(339.34±89.51)mmol/L], the difference was statistically significant ($P<0.01$). The IGI index and AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀ index of DM group decreased with the increase of SUA ($P<0.01$), and the Matsuda index decreased with the increase of SUA level ($P<0.05$). The linear equation of SUA and the IGI, AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀, HOMA-IR, Matsuda index was $Y=4.050+0.144X$, $Y=2.343+0.206X$, $Y=1.288+0.176X$, $Y=129.373-0.202X$ respectively. **Conclusion** SUA was significantly associated with insulin secretion and insulin sensitivity. Insulin secretion in group DM increased with increasing SUA levels, and insulin sensitivity decreased with increasing SUA levels. The linear equation of SUA and insulin secretion, insulin sensitivity may be used to assess insulin function.

Key words: serum uric acid; insulin secretion; insulin sensitivity; insulin resistance

人类和部分猿类缺乏尿酸酶,因此,血尿酸(SUA)不能在体内直接分解,其原因可能是由于 0.15 亿年以前的尿酸酶基因不表达造成^[1],而尿酸酶基因不表达使得果糖能充分利用,帮助人类的祖先度过食物匮乏的时期生存下来。但是在食物并不匮乏的现代生活中,人类体内的 SUA 却与高血糖和肥胖等多种代谢综合征组分相关^[2]。SUA 和糖尿病(DM)相关性已有很多研究,而 SUA 与 DM 是否存在因果关系仍存在争议^[3]。既往缺乏不同水平 SUA 与胰岛素分泌及胰岛素敏感性的相关性研究,本文研究不同糖耐量水平人群 SUA 水平与

胰岛素分泌及胰岛素敏感性的相关性,旨在系统分析不同糖负荷人群 SUA 水平与胰岛素分泌及胰岛素敏感性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 389 例研究对象来自 2009 年 6 月至 2011 年 12 月南京市中心医院住院患者。入选研究对象年龄 <65 岁,住院后详细询问病史,排除家族性 DM、痛风、肾脏功能不全、恶性肿瘤患者,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的人群。排除空腹血糖(FPG) ≥ 11.1 mmol/L 及空腹胰岛素(FIN) >1000 μ U/L 者,

以排除胰岛功能紊乱或胰岛素瘤患者。

1.2 仪器与试剂 使用日立 RL7180 全自动生化分析仪测定血糖(GLU)和 SUA, GLU 采用葡萄糖氧化酶法, 总胆固醇(TC)、三酰甘油(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 方法 所有研究对象空腹 8 h 后进行口服糖耐量试验(OGTT): 隔日清晨空腹抽取静脉血 5 mL, 自然凝固后以 3 000 r/min 速率, 离心 5 min 分离血细胞, 测定基础 GLU(GLU_0)、基础胰岛素(INS_0)及生化指标。将 75 g 葡萄糖粉溶于 250 mL 水中, 研究对象 5 min 内喝完, 喝完 30、60、120 min 抽取静脉血测定不同时间段血糖(GLU_{30} 、 GLU_{60} 、 GLU_{120})和胰岛素(INS_{30} 、 INS_{60} 、 INS_{120})水平。按照 2003 年美国糖尿病协会(ADA)DM 诊断标准将研究对象分为 3 组: 糖耐量正常组(NGT 组, $n=88$)、DM 前期组(preDM 组, $n=119$)、DM 组($n=182$)。preDM 组包括 FPG 受损(IFG)和(或)糖耐量受损(IGT)人群。

表 1 研究对象临床特征

项目	NGT($n=88$)	PreDM($n=119$)	DM($n=182$)	F/χ^2	P
性别(男, %)	59.1	64.7	67.0	1.637	0.441
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	52.80 $\pm$ 8.42	55.10 $\pm$ 6.39	53.40 $\pm$ 7.44	2.916	0.055
HbA1c($\bar{x}\pm s$, %)	6.01 $\pm$ 0.49	6.22 $\pm$ 0.80	7.43 $\pm$ 1.90	43.25	<0.01
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.80 $\pm$ 0.49	5.25 $\pm$ 0.72	6.42 $\pm$ 1.37	86.74	<0.01
INS($\bar{x}\pm s$, μ U/mL)	8.99 $\pm$ 5.40	10.48 $\pm$ 6.41	10.91 $\pm$ 6.67	2.756	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.70 $\pm$ 0.92	4.99 $\pm$ 1.05	4.86 $\pm$ 0.93	2.252	0.107
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.53 $\pm$ 1.23	1.88 $\pm$ 1.50	1.84 $\pm$ 1.42	1.831	0.162
HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.24 $\pm$ 0.35	1.21 $\pm$ 0.31	1.19 $\pm$ 0.30	3.713	0.03
LDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.82	2.95 $\pm$ 0.91	2.88 $\pm$ 0.80	0.759	0.469
SUA($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	339.34 $\pm$ 89.51 ^a	367.36 $\pm$ 92.34	346.66 $\pm$ 90.60 ^b	5.116	<0.01

注: 与 DM 组相比较, ^a $P<0.01$; 与 PreDM 组比较, ^b $P<0.01$ 。HbA1c 为糖化血红蛋白, FPG 为空腹血糖, INS 为胰岛素, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, SUA 为血尿酸。

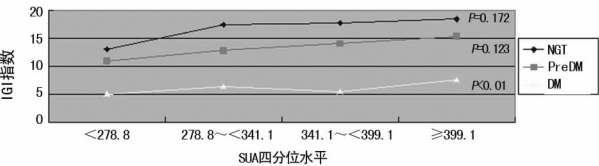


图 1 不同糖耐量人群 SUA 四分位水平 IGI 指数差异

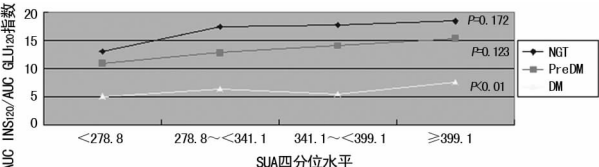


图 2 不同糖耐量人群 SUA 四分位水平 AUC INS_{120} /AUC GLU_{120} 指数差异

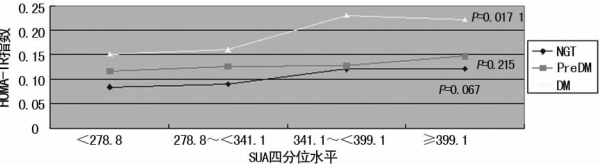


图 3 不同糖耐量人群 SUA 四分位水平 HOMA-IR 指数差异

2.2 不同糖负荷组 SUA 四分位水平组胰岛素分泌指数和胰

计算各组早期胰岛素分泌指数(IGI) [3]、早期胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) [4]、120 min 胰岛素分泌指数(AUC INS_{120} /AUC GLU_{120}) [5] 及 Matsuda 指数 [6]。 $IGI = (INS_{30} - INS_0) / (GLU_{120} - GLU_0)$; $HOMA-IR = GLU_0 \times INS_0 / 405$; AUC INS_{120} /AUC GLU_{120} 采用矩形面积法计算; Matsuda 指数计算公式如下:

$$\text{Matsuda 指数} = \frac{10\,000}{\sqrt{GLU_0 \times GLU_{120} \times INS_0 \times INS_{120}}}$$

1.4 统计学处理 数据收集、统计运算及绘图用 WPS 和 SPSS13.0 统计软件完成。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料以率表示。计量资料多组间比较用单向方差分析, 计数资料用 χ^2 检验; 计算 Pearson 相关系数及直线相关方程; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

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

胰岛素敏感性指数比较 以 SUA 四分位水平为横坐标, IGI 指数、AUC INS_{120} /AUC GLU_{120} 指数、HOMA-IR 指数、Matsuda 指数为纵坐标, 绘图可见各组 IGI、AUC INS_{120} /AUC GLU_{120} 、HOMA-IR 指数随着 SUA 水平升高而有升高趋势, Matsuda 指数随 SUA 升高有降低趋势。见图 1~4。

2.3 计算单因素直线方程 将胰岛素分泌/敏感性指数设为 Y, SUA 设为 X 进行计算, 得出二元一次方程见表 2。SUA 与胰岛素分泌/敏感性指数关系显著, 但不是很密切。

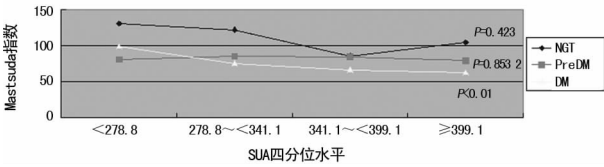


图 4 不同糖耐量人群 SUA 四分位水平 Matsuda 指数差异

表 2 SUA 影响胰岛素分泌和胰岛素敏感性单因素方程

参数	方程	r^2	F	P
IGI 指数	$Y=4.050+0.144X$	0.021	8.245	<0.01
AUC INS_{120} /AUC GLU_{120} 指数	$Y=2.343+0.206X$	0.042	18.170	<0.01
HOMA-IR 指数	$Y=1.288+0.176X$	0.028	12.379	<0.01
Matsuda 指数	$Y=129.373-0.202X$	0.041	6.411	<0.01

3 讨 论

DM 患病率持续增高,给家庭和社会带来沉重负担,根据国际糖尿病联盟(IDF)统计,2013 年全球成人 DM 患病率为 8.3%,患者数达到 3.82 亿。我国 DM 患者数达 9 840 万,居世界首位^[4]。预测到 2025 年,DM 人群将达到 3.8 亿人,亚洲人将占到 60%,且亚洲患者中以年轻人为主^[5],这将更加增加社会的负担,因此,预防 DM 发病及减少 DM 病程中并发症的发生具有重要意义。胰岛素分泌及胰岛素敏感性/抵抗是 DM 病程的内因,SUA 与胰岛素的关系多有研究,既往缺乏 SUA 水平与胰岛素的分泌及胰岛素敏感性/抵抗的系统性研究,本研究调查了不同糖负荷人群 SUA 水平与胰岛素的分泌及胰岛素敏感性/抵抗的关系,发现 DM 人群中胰岛素分泌随 SUA 水平升高而有升高趋势,胰岛素敏感性随着 SUA 水平降低有降低趋势。国外学者发现 SUA 水平先于 DM 诊断之前就升高,随着 DM 进程糖负荷的增加,SUA 水平降低^[6]。国内学者在流行病学调查中发现,FPG 在 7 mmol/L 以下 SUA 增高,7 mmol/L 以上 SUA 降低^[7],本研究从另一角度分析 SUA 与血糖、胰岛素分泌及敏感性/抵抗之间的关系:在 DM 进程中,早期以胰岛素抵抗作用为主,胰岛素分泌正常或者增高,SUA 增高;而随着 DM 进展,胰岛功能下降,胰岛素分泌减少,SUA 随之下降。所以在 DM 早期或者血糖在 7 mmol/L 以下时 SUA 升高,随着 DM 进展或者血糖进一步升高,SUA 下降,SUA 与胰岛素的分泌及胰岛素敏感性/抵抗存在的线性关系可能可用于 DM 的进程中胰岛素功能的监测。

本研究所用指数为 IGI、AUC INS₁₂₀/AUC GLU₁₂₀、HOMA-IR、Matsuda 指数^[8-10]。早期胰岛素分泌/敏感性主要是肝脏的胰岛素敏感性,总胰岛素分泌/敏感性则包括了肝脏在内的全身组织器官对胰岛素的敏感性^[11-12],基本涵盖了糖负荷后胰岛素在体内代谢的主要指标,体现糖刺激后胰岛素代谢的过程。本研究显示,总体研究人群 SUA 水平与胰岛素分泌/敏感性均显著相关($P<0.01$),并且根据线性相关关系计算 SUA 与胰岛素的分泌及胰岛素敏感性/抵抗的二元一次方程。有研究发现 SUA 排泄率在健康者、DM 前期和新诊断 MD 组中差异无统计学意义($P>0.05$),而且 SUA 排泄在 DM 发生不同阶段无明显变化^[13],因此,这 4 个方程在一定程度可以根据 SUA 动态评估胰岛素分泌/敏感性水平。

但是由于 DM 进程中胰岛素分泌及胰岛素敏感性/抵抗所占优势地位不同^[14-15],SUA 与 DM 关系仍不能确定^[16],调节 SUA 水平是否可以预防 DM 的发生或是延缓 DM 进展也未有定论^[17]。采用大型随机的临床试验和直接试验,研究不同 DM 病程中 SUA 水平在胰岛素功能中作用更能揭示 SUA 在 DM 病程的作用^[3]。

参考文献

[1] Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(10): 3763-3768.

[2] Johnson RJ, Andrews P. The Fat Gene [J]. Scientific American, 2015, 313(4): 64-69.

[3] Johnson RJ, Merriman T, Lanaspas MA. Causal or non-

causal relationship of uric acid with diabetes[J]. Diabetes, 2015, 64(8): 2720-2722.

[4] Hirst M. Diabetes in 2013. The new figures[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 102(3): 265.

[5] Chan JC, Malk V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology[J]. JAMA, 2009, 301: 2129-2140.

[6] Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Miller ER, et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population[J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(6): 684-691.

[7] Nan H, Dong Y, Gao W, et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(1): 68-74.

[8] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.

[9] Rie O, Kunimasa Y, Masaru S, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test (OGTT) in middle-aged Japanese[J]. Endocr J, 2012, 59(1): 55-64.

[10] Defronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index [J]. Diabetes care, 2010, 33(7): e93.

[11] Alves TC, Befroy DE, Kibbey RG. Regulation of hepatic fat and glucose oxidation in rats with lipid-induced hepatic insulin resistance [J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1175-1181.

[12] Youl RS, Young KJ, Suk C, et al. The changes in early phase insulin secretion in newly diagnosed, drug naive Korean prediabetes subjects [J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(3): 157-165.

[13] 韩学尧, 崔纪芳, 纪立农. 肾脏尿酸排泄在不同糖耐量状态下的变化[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 122-125.

[14] 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.

[15] Kawada T. Relationship between biological markers, metabolic components, lifestyles, and impaired fasting glucose in male workers[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(5): 434-438.

[16] Pfister R, Barnes D, Luben R, et al. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a mendelian randomisation approach[J]. Diabetologia, 2011, 54(10): 2561-2569.

[17] Richette P, Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk[J]. Curr Med Res & Opinion, 2013, 29 suppl 3(2): 9-15.