

## 2型糖尿病伴高尿酸患者脑卒中风险及其危险因素

韩 啸 赵 越 尤玉青 张 闫 张 梅 应长江 李 伟

**摘要** **目的** 研究2型糖尿病伴高尿酸血症患者未来10年脑卒中风险大小及其相关危险因素。**方法** 筛选2018年1月~2019年7月于徐州医科大学附属医院住院治疗的且年龄在55~84岁的2型糖尿病患者549例,收集患者的相关资料,根据尿酸水平,分为2型糖尿病伴正常尿酸组(T2DM + NUA)467例和2型糖尿病伴高尿酸组(T2DM + HUA)82例,比较两组相关指标的差异;使用改良弗明汉卒中风险评估量表(Framingham stroke profile, FSP)评估患者脑卒中风险,每组患者进一步分为低危、中危及高危,绘制脑卒中风险图,比较两组患者未来10年脑卒中风险的差异;*Logistic*回归分析进一步筛选出T2DM + HUA组高危脑卒中风险的影响因素,使用ROC曲线分析其预测价值。**结果** 两组患者空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL - C)、尿酸(UA)及尿微量白蛋白差异有统计学意义( $P < 0.05$ );T2DM + HUA组患者高危脑卒中风险比例高于T2DM + NUA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );*Logistic*回归分析显示HbA1c、LDL - C、UA(OR值分别为1.528、2.028、1.010,  $P < 0.05$ )是T2DM + HUA患者高危脑卒中风险的危险因素;ROC曲线分析显示上述指标有预测价值。**结论** T2DM + HUA患者未来10年脑卒中风险明显高于T2DM + NUA患者,HbA1c、LDL - C及UA是T2DM + HUA的患者高危脑卒中风险的危险因素,并具有一定的预测价值。

**关键词** 2型糖尿病 高尿酸血症 脑卒中风险

**中图分类号** R589

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.027

**Risk and Risk Factors of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Hyperuricemia.** Han Xiao, Zhao Yue, You Yuqing, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

**Abstract** **Objective** To study the risk of stroke and its related risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus with hyperuricemia in the next 10 years. **Methods** Totally 549 patients with type 2 diabetes were included in this study, all of whom were between 55 and 84 years old. These included 467 cases of type 2 diabetes mellitus with normal uric acid (T2DM + NUA) and 82 cases of type 2 diabetes mellitus with high uric acid (T2DM + HUA). Relevant data of the patients were collected, and then the difference of related indicators between the two groups was compared. The modified Framingham stroke risk assessment scale (FSP) was used to assess the risk of stroke in patients. According to the risk of stroke, patients in each group were further divided into low - risk, medium - risk and high - risk groups, and a stroke risk map was drawn to compare the difference of stroke risk between the two groups in the next 10 years. *Logistic* regression analysis further screened the influencing factors of the risk of high - risk stroke in the T2DM + HUA group, and used the ROC curve to analyze its predictive value. **Results** The differences in fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL - C), uric acid (UA) and urine urine microalbumin between two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of high - risk stroke risk in T2DM + HUA group was higher than that in T2DM + NUA group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). *Logistic* regression analysis showed that HbA1c, LDL - C and UA (OR values of 1.528, 2.028, 1.010,  $P < 0.05$ ) were risk factors for high - risk stroke in patients with T2DM + HUA. ROC curve analysis shows that the above indicators have predictive value. **Conclusion** The stroke risk of patients with T2DM + HUA in the next 10 years is significantly higher than that of patients with T2DM + NUA. HbA1c, LDL - C and UA are risk factors for high - risk stroke risk in patients with T2DM + HUA and have certain predictive value.

**Key words** Type 2 diabetes mellitus; Hyperuricemia; Risk of stroke

2型糖尿病(T2DM)是由于遗传和环境因素共同作用而导致的一种以慢性持续性高血糖为主要特征

的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。随着人们生活水平的提高,T2DM的发生率逐年增加。有研究显示,预计到2035年,T2DM患者将达到6亿人<sup>[2]</sup>。T2DM患者合并高尿酸血症十分常见,由于多数患者无明显临床症状,极易被忽视<sup>[3,4]</sup>。

糖尿病因其慢性持续性高血糖状态可损害心、

基金项目:江苏省徐州市科技项目(KC17194)

作者单位:221000 徐州医科大学(韩啸、赵越、尤玉青、张闫、张梅);221000 徐州医科大学附属医院(应长江、李伟)

通讯作者:李伟,主任医师,教授,电子信箱:19571110@163.com

脑、肾、眼等多个器官,从而引发一系列的并发症<sup>[5]</sup>。随着糖尿病在世界范围内的流行,这些并发症的发生率也会随之增加。脑卒中是2型糖尿病患者常见的大血管并发症,也是T2DM患者常见死亡原因之一<sup>[6]</sup>。有研究发现,高尿酸是发生脑卒中的独立危险因素,体内高尿酸水平促使动脉粥样硬化的形成,从而导致脑卒中发生<sup>[7,8]</sup>。现有的研究多为2型糖尿病伴高尿酸患者出现脑卒中后进行回顾性分析,从而了解其发生脑卒中的危险因素。但对于患者可能发生脑卒中的风险大小无明确研究,因此本研究对T2DM+HUA患者进行早期脑卒中风险评估,并进一步研究影响其脑卒中风险的危险因素。

### 资料与方法

1. 研究对象:选取2018~2019年于徐州医科大学附属医院住院治疗的年龄55~84岁的2型糖尿病患者,共549例,其中男性323例,女性226例。诊断及纳入标准:①根据1999年WHO糖尿病的诊断标准<sup>[9]</sup>:血浆空腹血糖(FPG) > 7.0 mmol/L或OGTT检测餐后2h血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L;②符合FSP应用条件,年龄55~84岁,且无脑卒中病史的患者。排除标准:服用影响尿酸的药物,如别嘌醇、苯溴马隆、利尿剂和吡嗪酰胺等;合并糖尿病急性并发症、急性感染、发热/自身免疫性疾病及其他危重疾病和影响尿酸代谢的疾病,如白血病、恶性肿瘤、恶性贫血、多发性骨髓瘤等<sup>[10]</sup>。收集所有患者的相关资料,主要包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史,心血管病史、身高、体重、血压、体重指数(BMI) [BMI = 体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)]、FPG、HbA1c、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)、UA、总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白(HDL-C)、LDL-C及尿微量白蛋白等(吸烟史:连续或累积吸烟超过6个月以上<sup>[11]</sup>;饮酒史:入院时仍存在半年以上的饮酒行为)。所有研究对象使用FSP工具进行评分,根据评分,换算出对应的脑卒中风险百分比。根据尿酸水平,将患者分为T2DM+NUA组和T2DM+HUA组(高尿酸血症<sup>[12]</sup>:非同日空腹血测量两次尿酸含量,男性 > 420 μmol/L,女性 > 360 μmol/L)。各组患者根据脑卒中风险百分比进一步分为低危(脑卒中风险 < 10%)、中危(10% ≤ 脑卒中风险 ≤ 20%)、高危(脑卒中风险 > 30%)。

2. 统计学方法:采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计分析。使用Kolmogorov-Smirnov检验来检测连续性变量的正态性。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用独立样

本的 $t$ 检验,计数资料用例数(构成比) [  $n(\%)$  ] 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用Excel软件制作饼图,线性趋势 $\chi^2$ 检验比较两组患者脑卒中风险,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;Logistic回归分析筛选T2DM+HUA组高危脑卒中风险的危险因素,ROC曲线分析其预测价值。

### 结 果

1. 一般资料和生化指标比较:两组患者间BMI、有无心血管病史、有无左心室肥大史及未来10年脑卒中风险、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA及尿微量白蛋白比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),详见表1、表2。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	T2DM+NUA	T2DM+HUA
病程(年)	10.15 ± 7.78	10.78 ± 7.61
年龄(岁)	62.66 ± 8.97	63.26 ± 11.36
性别(男性/女性)	279/188	44/38
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.20 ± 3.88	27.20 ± 4.58*
吸烟(有/无)	173/294	30/52
饮酒(有/无)	52/415	15/67
治疗前收缩压(mmHg)	147.13 ± 29.84	152.84 ± 31.87
治疗后收缩压(mmHg)	129.66 ± 16.29	130.81 ± 15.58
心血管病史(有/无)	157/310	40/42**
心房颤动(有/无)	4/463	3/79
左心室肥大(有/无)	14/453	6/76**
FSP未来10年脑卒中风险(%)	21.22 ± 20.07	30.10 ± 24.64**

与T2DM+NUA比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表2 两组患者临床生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	T2DM+NUA	T2DM+HUA
LDL-C(mmol/L)	2.63 ± 0.88	3.37 ± 1.39**
HCY(mmol/L)	14.44 ± 20.79	14.44 ± 20.79
UA(mmol/L)	276.24 ± 72.49	502.43 ± 82.70**
FIB(g/L)	3.67 ± 10.71	3.20 ± 1.14
尿微量白蛋白(mg/L)	45.16 ± 82.59	90.34 ± 114.48**
FPG(mmol/L)	8.69 ± 3.90	10.03 ± 5.36**
HbA1c(%)	8.85 ± 2.28	9.54 ± 2.19*
TC(mmol/L)	4.66 ± 1.23	4.93 ± 1.61
TG(mmol/L)	1.76 ± 1.48	2.51 ± 1.24**
HDL-C(mmol/L)	1.23 ± 0.35	1.17 ± 1.21

与T2DM+NUA比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

2. 两组患者未来10年脑卒中风险:低危组高尿酸患者18例,中危组高尿酸患者22例,高危组高尿酸患者42例,线性趋势 $\chi^2$ 检验可得,3组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.517, P = 0.004$ ),两两比较发现低危组与高危组间高尿酸患者构成比差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 而中危组与低危组及高危组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); T2DM + HUA 组患者高危脑卒中风险比例高于 T2DM + NUA 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1、图 2, 表 3)。

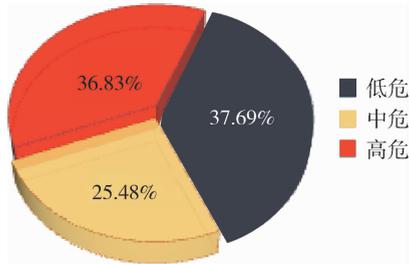


图 1 2型糖尿病伴正常尿酸组患者未来10年脑卒中风险分布

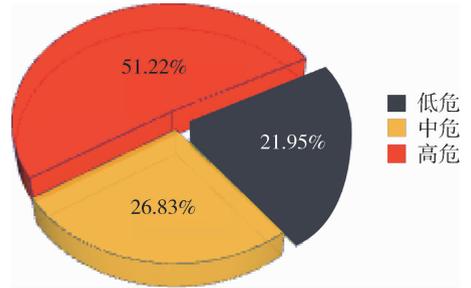


图 2 2型糖尿病伴高尿酸组患者未来10年脑卒中风险分布

表 3 两组患者未来10年脑卒中风险分析[n(%)]

组别	低危组	中危组	高危组
正常尿酸组	176(37.69)	119(25.48)	172(36.83)
高尿酸组	18(21.95)	22(26.83)	42(51.22)

3. 多因素 Logistic 回归分析筛选 T2DM + HUA 患者高危脑卒中危险因素: 以是否为 T2DM + HUA 组脑卒中高危风险为因变量, 将单因素分析中有意义的因素作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。

HbA1c (OR = 1.528,  $P = 0.007$ )、LDL - C (OR = 2.028,  $P = 0.019$ )、UA (OR = 1.010,  $P = 0.018$ ) 是 T2DM + HUA 患者发生高危脑卒中风险的危险因素 (表 4)。

表 4 二元 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI
HbA1c	0.420	0.157	7.180	0.007	1.522	1.119 ~ 2.070
FPG	-0.097	0.068	2.014	0.156	0.908	0.794 ~ 1.038
TG	0.408	0.271	2.266	0.132	1.504	0.884 ~ 2.559
LDL - C	0.701	0.299	5.478	0.019	2.015	1.121 ~ 3.624
UA	0.009	0.004	4.254	0.039	1.009	1.000 ~ 1.017
尿微量白蛋白	0.000	0.003	0.009	0.923	1.000	0.995 ~ 1.005
常量	-10.444	2.803	13.870	0.000		

4. 应用 ROC 曲线评价相关指标对 T2DM + HUA 发生高危脑卒中风险的预测能力: ROC 曲线显示 LDL - C、HbA1c、尿酸对于 T2DM + HUA 患者高危脑卒中风险均有一定的预测价值 (图 3、表 5)。

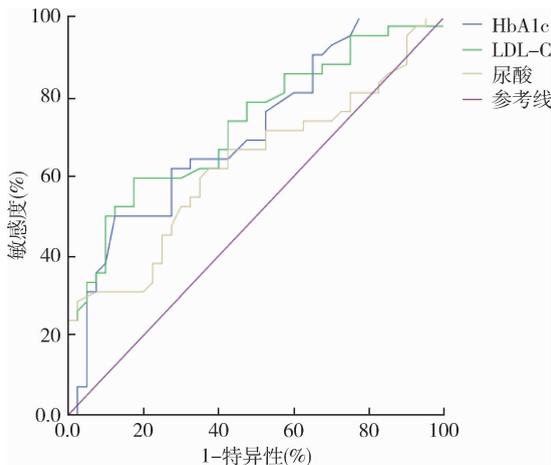


图 3 LDL - C、HbA1c、尿酸的 ROC 曲线

表 5 相关指标 ROC 曲线分析结果

项目	曲线下面积	标准误	P	95% CI
HbA1c	0.709	0.057	0.001	0.598 ~ 0.821
LDL - C	0.731	0.055	0.000	0.622 ~ 0.839
UA	0.629	0.062	0.045	0.507 ~ 0.750

### 讨 论

尽管随着医疗条件的提高, 糖尿病相关并发症问题有所改善, 但由于其本身的高发生率, 糖尿病的负担依然很大。脑卒中主要是由于向大脑供血的血管发生动脉粥样硬化性血栓或栓塞性堵塞而引起的。研究认为, 高尿酸血症会适度增加脑卒中的发生率, 而 2 型糖尿病患者脑卒中风险则是正常人的两倍<sup>[13]</sup>。笔者研究发现, 2 型糖尿病伴高尿酸患者脑卒中风险也是明显高于单纯 2 型糖尿病患者, 这与现有的研究结果并不相违背。

糖化血红蛋白是体内葡萄糖与血红蛋白发生缓

慢的非酶促反应而形成的产物,能反应糖尿病患者近2~3个月的平均血糖水平,是血糖监测的一个重要指标<sup>[14]</sup>。已经有研究证实,糖化血红蛋白是糖尿病患者出现急性缺血性脑卒中危险因素,且是其预后不良的独立预测因素<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,HbA1c是2型糖尿病伴高尿酸患者高危脑卒中风险的危险因素。HbA1c越高,该类人群脑卒中风险就越高。因此,严格控制血糖水平,减少血糖波动,尽可能地使HbA1c达标有助于降低2型糖尿病伴高尿酸患者脑卒中风险。

众所周知,低密度脂蛋白是由机体内极低密度脂蛋白转化而来的,可将体内的胆固醇运送至全身各处,故而被称为是一种“坏胆固醇”;它还可以引起血管内皮损伤,加重炎症反应,不仅是动脉粥样硬化形成和发展的重要因素,而且是2型糖尿病患者发生脑卒中的危险因素。郭珺等<sup>[16]</sup>研究发现,高尿酸与高LDL-C密切相关,此外,尿酸增高还能促使体内低密度脂蛋白氧化,从而致使氧自由基生成。这与笔者的研究结果也是相符合的,较低的LDL-C水平有利于降低2型糖尿病伴高尿酸患者的高危脑卒中风险,从而降低脑卒中的发生率。因此,对于血脂异常的患者进行早期干预显得至关重要。

尿酸是体内嘌呤代谢的终产物,血糖可影响体内尿酸的水平<sup>[17]</sup>。关于尿酸的作用目前尚有争议。有研究显示,随着体内尿酸水平的升高,引起机体内一系列的氧化应激反应,并导致自由基大量生成,从而损伤血管内皮细胞。此外,尿酸盐可沉积在动脉,对动脉内膜造成损伤,增加大血管病变的危险性<sup>[18]</sup>。研究者发现尿酸升高可破坏血小板,从而增加血小板黏度,从而增加血栓形成的风险<sup>[19, 20]</sup>。但近年来有文献报道尿酸对急性缺血性脑卒中患者可起到神经保护作用,适当的尿酸水平可减轻患者神经功能损伤,在一定程度上减小梗死面积,并有助于功能恢复<sup>[21, 22]</sup>。本研究显示,尿酸是T2DM+HUA患者高危脑卒中风险的危险因素,尿酸水平越高,患者未来10年脑卒中风险越大。因此,对于伴高尿酸的2型糖尿病患者早期干预可降低其未来脑卒中风险,从而更好地进行脑卒中一级预防。

本研究中ROC曲线结果显示LDL-C及HbA1c的曲线下面积均>0.7,提示二者预测T2DM+HUA患者高危脑卒中风险价值较大;而尿酸的曲线下面积仅为0.629,其单独预测价值一般。但三者曲线下面积均超过0.5,所以三者都可预测T2DM+HUA患者

高危脑卒中风险的发生。

综上所述,2型糖尿病伴高尿酸血症的患者未来10年脑卒中风险明显高于2型糖尿病伴正常尿酸组患者。糖化血红蛋白、低密度脂蛋白及尿酸是2型糖尿病伴高尿酸血症的患者高危脑卒中风险的危险因素,并具有一定的预测价值。对上述指标进行早期干预,有助于降低患者脑卒中发生风险,从而降低脑卒中发生率,提高患者生存质量。本研究的缺陷在于回顾性、描述性研究,仅是对2型糖尿病伴高尿酸患者未来10年脑卒中风险进行预测,并未进行随访观察,因此,仍需进一步的前瞻性研究来验证本实验的结论。此外,本研究纳入的人群年龄为55~84岁,对于年龄<55岁以及>84岁的患者,本研究结果是否适用仍需进一步研究。

#### 参考文献

- Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes) [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1165-1172
- Liu M, Ao L, Hu X, et al. Influence of blood glucose fluctuation, C-peptide level and conventional risk factors on carotid artery intima-media thickness in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Med Res*, 2019, 24(1): 13
- 庞敏霞, 方颖莹, 陈素红, 等. 高尿酸血症的危害及中药防治特点的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 340-344
- 王芳, 樊立娜, 许立刚. 肥胖2型糖尿病患者合并高尿酸血症的相关因素分析及疾病认知情况调查 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(11): 147-150
- Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases [J]. *Bosnian J Basic Med Sci*, 2014, 14(4): 185-190
- Jin J, Wang X, Zhi X, et al. Epigenetic regulation in diabetic vascular complications [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(4): R103-R115
- Tariq MA, Shamim SA, Rana KF, et al. Serum uric acid - risk factor for acute ischemic stroke and poor outcomes [J]. *Cureus*, 2019, 11(10): e6007
- Acar T, Guzey AY, Gul SS, et al. Can high uric acid levels be an independent risk factor for acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis? [J]. *Idегgyogy Sz*, 2018, 71(7): 279-283
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553
- 黄莹芝, 叶山东. 2型糖尿病伴高尿酸血症的相关因素分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5): 445-447
- Fooks GJ, Smith J, Lee K, et al. Controlling corporate influence in health policy making? An assessment of the implementation of article 5.3 of the World Health Organization framework convention on tobacco control [J]. *Global Health*, 2017, 13(1): 12