

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.07.016

高尿酸血症人群血清钙与代谢综合征的相关性研究*

陈佳光^{1,2} 龙慧中¹ 李嘉添¹ 王雨晴¹ 刘小华¹ 谢东兴¹ 杨拓^{3△}

(1 中南大学湘雅医院骨科 湖南 长沙 410008; 2 益阳市第四人民医院骨科 湖南 益阳 413000;

3 中南大学湘雅医院健康管理中心 湖南 长沙 410008)

摘要 目的:探讨血清钙(Calcium, Ca)水平与高尿酸血症(Hyperuricemia, HU)人群发生代谢综合征(Metabolic syndrome, MetS)的相关性。**方法:**纳入在中南大学湘雅医院健康管理中心进行健康体检的 HU 患者作为研究对象。通过 Beckman Coulter AU 5800 全自动生化分析仪检测纳入研究对象的血清 Ca 水平, 根据中国糖尿病学会标准诊断 MetS。根据血清 Ca 水平将研究人群进行四分类, 采用 Logistic 回归模型探讨不同血清 Ca 水平与 MetS 患病的相关性。**结果:**共纳入 711 例 HU 患者作为研究对象, Logistic 回归模型结果显示: 未校正混杂因素时, 与第 1 分类(最低)血清 Ca 组相比, 总人群中第 2-4 分类血清 Ca 组 MetS 患病率比值比和 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)分别为 1.45 (95% CI: 0.92, 2.29)、1.87 (95% CI: 1.21, 2.89)和 1.88 (95% CI: 1.19, 2.95) (趋势检验 $P=0.003$), 校正年龄和性别以及多因素校正后结果无明显变化。性别亚组分析结果显示该相关性只存在于男性亚组, 女性亚组中无显著相关性。**结论:**男性 HU 人群血清 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关, 可能为 MetS 患病的危险因素, 适当降低 Ca 的摄入可能有助于男性 HU 人群 MetS 的防治, 而女性 HU 人群中血清 Ca 水平与 MetS 患病不相关。

关键词:高尿酸血症; 血清钙; 代谢综合征; 横断面研究

中图分类号:R589.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)07-1277-04

Association between the Serum Calcium Level and Prevalence of Metabolic Syndrome in the Hyperuricemia Patients*

CHEN Jia-guang^{1,2}, LONG Hui-zhong¹, LI Jia-tian¹, WANG Yu-qing¹, LIU Xiao-hua¹, XIE Dong-xing¹, YANG Tuo^{3△}

(1 Department of Orthopaedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China;

2 Department of Orthopaedics, The Fourth People's Hospital of Yiyang, Yiyang Hunan, 413000, China;

3 Health Management Centre, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China)

ABSTRACT Objective: To examine the association between serum calcium (Ca) and prevalence of metabolic syndrome (MetS) in the hyperuricemia (HU) patients. **Methods:** This study was conducted in the Department of Health Examination Center, Xiangya Hospital, Central South University, and HU patients were included. Serum Ca was measured on a Beckman Coulter AU 5800 system, and MetS was diagnosed according to the Chinese Diabetes Society criteria. The serum Ca concentration was classified into four categories. **Results:** 711 HU patients were included finally. Compared with the lowest quintile, the unadjusted odds ratios and 95% confidence interval (95% CI) for MetS were 1.45 (95% CI: 0.92, 2.29), 1.87 (95% CI: 1.21, 2.89) and 1.88 (95% CI: 1.19, 2.95) from the second to fourth quintiles of serum Ca, respectively (P value for trend = 0.003). The findings were not materially altered by adjustment for more potential confounders. However, the positive association between serum Ca and prevalence of MetS only existed in men but not in women. **Conclusions:** The findings of the present study indicated that there was a positive association between the level of serum Ca and MetS in the male HU patients, and high level of serum Ca may be a risk factor for developing MetS in this population. Therefore, moderate restriction of Ca intake may contribute to the prevention and treatment of MetS in male HU patients. No significant association was found between serum Ca level and prevalence of MetS in the female population.

Key words: Hyperuricemia; Serum calcium; Metabolic syndrome; Cross-sectional study

Chinese Library Classification (CLC): R589.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)07-1277-04

前言

高尿酸血症(Hyperuricemia, HU)是指血清中嘌呤代谢的最终产物——尿酸超过正常上限^[1]。在过去的几十年中, HU 的患病率在全球范围内均有所升高。最近的流行病学研究报告显示

不同人群的 HU 患病率在 8.9% 至 24.4% 之间^[2]。既往多项研究表明 HU 患者痛风性关节炎的发病风险明显增加^[3,4]。此外, HU 和代谢综合征(Metabolic syndrome, MetS)的患病密切相关, HU 患者 MetS 的患病风险明显增高^[5,6]。因此, 明确 HU 人群中 MetS 的危险因素和防治策略尤为重要。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81802212); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(320.6750.17258)

作者简介: 陈佳光(1982-), 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 关节疾病的临床防治研究, 电话: 13627370770, E-mail: 149435394@qq.com

△ 通讯作者: 杨拓, 博士, 助理研究员, 主要研究方向: 关节疾病的临床防治研究, E-mail: yangtuo@csu.edu.cn

(收稿日期: 2018-10-30 接受日期: 2018-11-22)

钙(Calcium, Ca)是人体内必需的元素,是骨骼和牙齿的重要组成部分,参与人体内多种生理过程,是神经递质传递、肌肉纤维收缩、凝血和激素释放等所必需的元素。既往有研究探讨血液中 Ca 水平和 MetS 发生风险的相关性,但结论尚不一致^[7,8]。Yuan 等通过病例对照研究发现 MetS 患者血 Ca 水平低于健康对照组^[7],而 Baek 等则在队列研究中发现基线血清 Ca 水平和 MetS 的发病无显著相关性^[8]。截至目前,国内外尚无研究在 HU 人群即 MetS 患病的高风险人群中探讨血清 Ca 与 MetS 患病的相关性。本研究拟通过横断面研究明确 HU 人群中血清 Ca 水平与 MetS 患病之间的相关性,以期在 HU 患者中 MetS 的防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究的开展严格遵循赫尔辛基宣言,在开展之前获得了中南大学湘雅医院伦理审查委员会的批准(批件号:201312459),所有参与者均由本人自愿签署了知情同意书。本研究采用横断面研究设计,纳入 2013 年 10 月至 2014 年 11 月自行前往中南大学湘雅医院健康管理中心进行健康体检的人群作为研究对象,本研究详细的方法学设计已在既往发表的文献中论述^[9-11]。研究对象的纳入排除标准如下:①年龄 40 岁或以上体检者;②收集了完善的基本资料,包括年龄、性别、受教育程度、活动量、吸烟、饮酒、药品使用情况以及身高、体重、血压测量;③完善了空腹血糖、高密度脂蛋白和甘油三酯检测;④诊断为 HU 的患者。研究对象的排除标准如下:①未完成上述资料收集或检验;②非 HU 患者。

1.2 HU 的诊断

所有研究对象的血液标本均在禁食 12 小时之后于清晨空腹时抽取,第一时间离心血液标本(3000 转/分钟,10 分钟),收集血清保存在 4℃ 冰箱备用。血清尿酸值通过 Beckman Coulter AU 5800 全自动生化分析仪(Beckman Coulter Inc, Brea, California, USA)测定。HU 定义为血尿酸值男性 $\geq 416 \mu\text{mol/L}$;女性 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ^[12]。

1.3 血 Ca 的测定以及 MetS 的诊断

本研究中血 Ca、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇浓度使用 Beckman Coulter AU 5800 全自动生化分析仪测定;采用己糖激酶法测定空腹血糖含量。根据中国糖尿病学会标准诊断 MetS。满足以下 4 项中的任意 3 项以上即可诊断为 MetS:(1)体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;(2)空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$,或目前正在使用降血

糖药物控制血糖;(3)收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$,或目前正在使用降血压药物控制血压;(4)甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ 和/或高密度脂蛋白胆固醇 $<0.9 \text{ mmol/L}$ (男性)或 $<1.0 \text{ mmol/L}$ (女性),或目前正在使用调脂药物调节血脂^[12]。

1.4 校正因素的评估

本研究考虑的混杂因素包括年龄、性别、吸烟情况、饮酒情况、受教育程度和活动水平(详见表 2),以上所有校正的混杂因素均通过标准化问卷获取。

1.5 统计学分析

计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,计数资料则以百分比的形式表示。计量资料之间的差异通过曼-惠特尼 U 检验确定,而计数资料之间的差异则通过卡方检验确定。采用 Logistic 回归模型评价 HU 人群中不同血 Ca 水平分类与 MetS 患病之间的相关性。根据血 Ca 水平在研究人群中的四分位数分布情况分为四分类,以最低血 Ca 水平分类作为参考值,分别计算不同血 Ca 分类中 MetS 患病率的比值比(Odds ratio, OR)和 95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。共采用了三个不同的 Logistic 回归模型进行分析,其中模型 1 未校正混杂因素;模型 2 校正的混杂因素包括年龄、性别;模型 3 在模型 2 的基础上增加校正吸烟情况、饮酒情况、受教育程度以及运动水平。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究最终共纳入 711 名 HU 患者作为研究对象,纳入研究对象的基本信息详见表 1。

Logistic 回归模型结果显示(表 2):未校正混杂因素(模型 1)时,与第 1 分类(最低)血 Ca 组相比,第 2-4 分类血 Ca 组 MetS 患病率 OR 值分别为 1.45 (95% CI: 0.92, 2.29)、1.87 (95% CI: 1.21, 2.89)和 1.88 (95% CI: 1.19, 2.95) (趋势检验 $P=0.003$)。校正年龄性别以及添加其他校正因素(模型 2 和模型 3)时,结果仍保持不变(趋势检验 P 值均为 0.002)。男性亚组未校正混杂因素(模型 1)时,与第 1 分类(最低)血 Ca 组相比,第 2-4 分类血 Ca 组 MetS 患病率 OR 值分别为 1.65 (95% CI: 0.99, 2.75)、2.09 (95% CI: 1.29, 3.40)和 1.96 (95% CI: 1.17, 3.27) (趋势检验 $P=0.005$)。女性亚组校正年龄和性别(模型 1)后,与第 1 分类(最低)血 Ca 组相比,第 2-4 分类血 Ca 组 MetS 患病率 OR 值分别为 0.64 (95% CI: 0.20, 2.06)、0.98 (95% CI: 0.35, 2.78)和 1.59 (95% CI: 0.60, 4.19) (趋势检验 $P=0.313$)。性别亚组分析在校正年龄性别以及添加其他校正因素(模型 2 和模型 3)时,结果都保持不变。

表 1 纳入研究对象根据血清钙分类的基本信息表 (n=711)

Table 1 Basic characteristics of included participants according to quintiles of serum Ca (n=711)

Basic characteristics	Quintiles of serum Ca ($\mu\text{mol/L}$)				P
	Q1 (≤ 2.30)	Q2 (2.31-2.36)	Q3 (2.37-2.43)	Q4 (≥ 2.44)	
Number	192	166	192	161	-
Median serum Ca (mmol/L)	2.25	2.33	2.40	2.48	-
MetS (%)	25.5	33.1	39.1	39.1	0.016
Age (years)	52.86 $\pm$ 7.95	51.91 $\pm$ 6.78	52.24 $\pm$ 7.15	51.28 $\pm$ 6.63	0.533
Sex (% female)	24.0	18.1	17.7	22.4	0.353

BMI (kg/m ²)	26.10± 3.39	26.48± 3.13	25.93± 3.18	26.09± 3.13	0.440
Education level (%) with or above high school background)	49.0	62.7	58.3	52.2	0.044
Smoking (%)	26.6	33.7	32.3	26.1	0.281
Drinking (%)	53.1	56.6	55.2	57.8	0.834
Activity level(h/week)	1.66± 3.22	2.37± 3.47	1.74± 3.00	2.17± 3.33	0.042

Abbreviations: Ca, calcium; MetS, metabolic syndrome; BMI, body mass index. Data are mean ± standard deviation, unless otherwise indicated.

P values are for test of difference across all quintiles of serum Ca.

表 2 高尿酸血症患者血清钙和代谢综合征患病的相关性 (n=711)

Table 2 Relationship between serum Ca and MetS in hyperuricemia patients (n=711)

	Quintiles of serum Ca (μmol/L)				P for trend
	Q1 (≤ 2.30)	Q2 (2.31-2.36)	Q3 (2.37-2.43)	Q4 (≥ 2.44)	
Median serum Ca (mmol/L)	2.25	2.33	2.40	2.48	-
Number	192	166	192	161	-
Total					
Model 1 (95% CI)	1.00 (reference)	1.45 (0.92, 2.29)	1.87 (1.21, 2.89)	1.88 (1.19, 2.95)	0.003
Model 2 (95% CI)	1.00 (reference)	1.43 (0.90, 2.26)	1.84 (1.19, 2.85)	1.92 (1.21, 3.03)	0.002
Model 3 (95% CI)	1.00 (reference)	1.45 (0.91, 2.31)	1.86 (1.20, 2.88)	1.92 (1.21, 3.05)	0.002
Male					
Model 1 (95% CI)	1.00 (reference)	1.65 (0.99, 2.75)	2.09 (1.29, 3.40)	1.96 (1.17, 3.27)	0.005
Model 2 (95% CI)	1.00 (reference)	1.66 (1.00, 2.77)	2.11 (1.29, 3.43)	1.99 (1.19, 3.34)	0.004
Model 3 (95% CI)	1.00 (reference)	1.70 (1.01, 2.84)	2.10 (1.29, 3.43)	1.99 (1.18, 3.35)	0.005
Female					
Model 1 (95% CI)	1.00 (reference)	0.64 (0.20, 2.06)	0.98 (0.35, 2.78)	1.59 (0.60, 4.19)	0.313
Model 2 (95% CI)	1.00 (reference)	0.64 (0.19, 2.08)	0.91 (0.32, 2.62)	1.56 (0.59, 4.16)	0.354
Model 3 (95% CI)	1.00 (reference)	0.69 (0.20, 2.35)	0.73 (0.24, 2.20)	1.39 (0.50, 3.82)	0.567

Abbreviations: Ca, calcium. Values are adjusted OR (95% CI) unless otherwise indicated. OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

Model 1 did not include any confounding variable;

Model 2 included age (continuous data), and sex (male, female) (age for the sex subgroup);

Model 3 added education level (% with or above high school background), smoking status, drinking status, and activity level (quintiles) on the basis of model 2 (age, education level, smoking status, drinking status and activity level for the sex subgroup).

3 讨论

本研究结果发现血清 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关,但该相关性只在男性亚组中成立,女性亚组中则发现血清 Ca 水平与 MetS 患病不相关。表明男性 HU 人群中高血清 Ca 可能为 MetS 患病的危险因素,适当降低 Ca 的摄入可能有助于男性 HU 人群 MetS 的防治。

MetS 的概念最早于 20 世纪 20 年代提出,是一种常见的代谢紊乱综合征,包括肥胖、高血糖、高血压以及血脂异常^[7]。由于经济快速发展带来的生活方式急剧变化, MetS 患病率也在不断攀升。既往多项研究表明 HU 或尿酸增高的人群中 MetS 的患病率增高^[13-17]。例如, Fu 等^[13]通过多中心队列研究发现中国海南地区人群 HU 和 MetS 患病呈正相关; Pan 等^[14]通过纳入 2584 例社区人群的横断面研究发现随着人群中血尿酸的浓度

增高, MetS 的患病率不断增加。其机制可能为尿酸可作为活性成分参与全身性炎症反应,从而引起 MetS 的发生发展^[17]。

本研究发现血 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关,这与既往多项研究结果一致^[18-21]。Park 等^[18]在 213 名 30-60 岁的韩国人群中发现血清 Ca 和 MetS 风险分数正相关。Saltevo 等^[19]在 2896 例芬兰人群中发现血清 Ca 和 MetS 及其组分的患病正相关。此外,还有多项膳食 Ca 摄入和 MetS 患病的研究和本研究结果类似。Kim 等^[20]发现高的膳食 Ca 摄入可能会增高男性人群中 MetS 的患病风险。Shin 等^[21]发现膳食 Ca 摄入越多, MetS 的患病风险越高。但也有研究结果和本研究结果不一致, Yuan 等^[7]发现 MetS 患者中血 Ca 水平较健康对照组低,而 Baek 等^[18]则在队列研究中发现基线血清 Ca 水平和 MetS 的发病无关。本研究与其他研究的差异在于是在 HU 人群即 MetS 患病的高风险人群中探讨血 Ca 与 MetS 的相关性,有助于明确 MetS 患

病的危险因素。

本研究结果显示血 Ca 水平与 MetS 患病的相关性只在男性亚组中成立,在女性亚组中血 Ca 水平与 MetS 患病不相关。Kim 等^[20]发现高的膳食 Ca 摄入与 MetS 的患病风险也存在性别差异,其中高的膳食 Ca 摄入可增高男性人群中 MetS 的患病风险,但却降低女性人群中 MetS 的患病风险。血 Ca 水平对 MetS 患病影响的性别差异的具体机制尚不完全明确,可能与男性和女性体内的激素水平差异有关,有待进一步的临床研究或基础研究予以明确。

本研究对比既往研究有以下几点优势。首先,本研究为国内外首个在 HU 人群即 MetS 患病的高风险人群中探讨血 Ca 与 MetS 的相关性的研究,并首先发现 HU 人群中血 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关,表明高血 Ca 可能为 HU 人群中 MetS 患病的危险因素。其次,本研究还进行了性别亚组分析,发现血 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关性只在男性亚组中成立,女性亚组中则发现血 Ca 水平与 MetS 患病不相关,对后续研究具有一定的指导意义。此外,本研究采用了多个 Logistic 回归模型进行数据分析,并运用了多因素校正模型对潜在混杂因素进行校正,提高了本研究结果的可靠性和可信度。然而,本研究也存在一定的局限性,由于横断面研究设计自身的缺陷,所以本研究不能得出 HU 人群中血 Ca 水平与 MetS 患病之间的因果联系,因此尚有待进一步的前瞻性队列研究或干预试验予以证实。

综上所述,男性 HU 人群中血清 Ca 水平与 MetS 患病呈正相关,女性 HU 人群中血清 Ca 水平与 MetS 患病不相关。表明男性 HU 人群中高血清 Ca 可能为 MetS 患病的危险因素,适当降低 Ca 的摄入可能有助于男性 HU 人群 MetS 的防治。

参考文献(References)

- [1] Wang H, Zhang H, Sun L, et al. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(9): 2749-2763
- [2] Xie D X, Xiong Y L, Zeng C, et al. Association between low dietary zinc and hyperuricaemia in middle-aged and older males in China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(10): e8637
- [3] Benn C L, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 160
- [4] Sattui S E, Gaffo A L. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016, 8(4): 145-159
- [5] Rubio-Guerra A F, Morales-Lopez H, Garro-Almendares A K, et al. Circulating Levels of Uric Acid and Risk for Metabolic Syndrome[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13(1): 87-90
- [6] Liu C W, Chang W C, Lee C C, et al. Hyperuricemia Is Associated with a Higher Prevalence of Metabolic Syndrome in Military Individuals[J]. *Mil Med*, 2018[Epub ahead of print]
- [7] Yuan Z, Liu C, Tian Y, et al. Higher Levels of Magnesium and Lower Levels of Calcium in Whole Blood Are Positively Correlated with the Metabolic Syndrome in a Chinese Population: A Case-Control Study [J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 69(2): 125-134
- [8] Baek J H, Jin S M, Bae J C, et al. Serum Calcium and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A 4.3-Year Retrospective Longitudinal Study[J]. *Diabetes Metab J*, 2017, 41(1): 60-68
- [9] Zeng C, Wei J, Li H, et al. Relationship between Serum Magnesium Concentration and Radiographic Knee Osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1231-1236
- [10] Zeng C, Wei J, Terkeltaub R, et al. Dose-response relationship between lower serum magnesium level and higher prevalence of knee chondrocalcinosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 236
- [11] Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(4): 567-573
- [12] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 156-161
- [13] Fu S, Yao Y, Zhao Y, et al. Relationships of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia With Metabolic Syndrome and Renal Function in Chinese Centenarians[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 502
- [14] Pan H, Yan D, Xu M, et al. Interaction Between Lactate and Uric Acid is Associated With a Higher Prevalence of Metabolic Syndrome: A Community-Based Study[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018[Epub ahead of print]
- [15] Lee Y B, Jun J E, Lee S E, et al. Utility of Serum Albumin for Predicting Incident Metabolic Syndrome according to Hyperuricemia[J]. *Diabetes Metab J*, 2018[Epub ahead of print]
- [16] Redon P, Maloberti A, Facchetti R, et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study [J]. *J Hypertens*, 2018[Epub ahead of print]
- [17] Billiet L, Doaty S, Katz J D, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome [J]. *ISRN Rheumatol*, 2014, 2014: 852954
- [18] Park S H, Kim S K, Bae Y J. Relationship between serum calcium and magnesium concentrations and metabolic syndrome diagnostic components in middle-aged Korean men [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 146(1): 35-41
- [19] Saltevo J, Niskanen L, Kautiainen H, et al. Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in the general population: FIN-D2D study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(3): 429-434
- [20] Kim M K, Chon S J, Noe E B, et al. Associations of dietary calcium intake with metabolic syndrome and bone mineral density among the Korean population: KNHANES 2008-2011 [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(1): 299-308
- [21] Shin B R, Choi Y K, Kim H N, et al. High dietary calcium intake and a lack of dairy consumption are associated with metabolic syndrome in obese males: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(6): 518-525