

# 高尿酸血症与糖尿病研究进展

周梁娟<sup>1</sup> 陈海冰<sup>2</sup>

1. 同济大学医学院 上海市 200331

2. 上海市第十人民医院 上海市 20072

**摘要：**高尿酸血症（Hyperuricemia, HUA）作为一种由嘌呤代谢异常引起的尿酸产生过多或（和）排泄减少而导致的血尿酸（Serum uric acid, SUA）水平升高的代谢综合征，而糖尿病（Diabetes mellitus, DM）作为一组由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。相关证据显示，HUA一方面可能通过引起胰岛素抵抗、胰岛细胞功能障碍促进DM的发生和发展；另一方面，HUA还可促进DM慢性并发症的发生和发展。

**关键词：**糖尿病；高尿酸血症；胰岛素抵抗；胰岛细胞功能障碍

近年来，HUA以逐年升高的发病率已成为威胁人类健康的第二大代谢疾病，并与高血压、高血脂、高血糖合称“四高”。虽然越来越多的研究聚焦到HUA与DM的密切联系这一领域上，但相关的研究仍有待推进。

其中，HUA一般指日常饮食下非同日两次SUA的水平超过420 $\mu$ mol/L，其不仅是痛风的重要生化基础，还与高血压等疾病的发生密切相关。DM作为由胰岛素分泌和（或）利用缺陷所引起的疾病，其主要包括1型糖尿病（Type 1 diabetes mellitus, T1DM）和2型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）。随着HUA患病人数的增多，目前关于HUA与DM关系的研究已取得一定成果，以下将就此展开讨论。

## 1. 高尿酸血症对糖尿病发生发展的影响

研究表明，HUA是DM前期发生的独立危险因素，SUA水平的变化与DM前期的发生有着密切联系，且在男性中，SUA水平独立于其他已知危险因素与不同程度的空腹血糖受损（Impaired fasting glucose, IFG）的累计发病率相关<sup>[1]</sup>。

研究表明，HUA是T2DM发生的独立危险因素，SUA水平相对较高的患者的IFG和T2DM的发病率也相对较高，且SUA水平与T2DM的发生风险存在密切联系，SUA水平每上升1mg/dL，T2DM的发生风险增加6%–18%<sup>[2]</sup>，且无论年龄等特征如何，SUA水平与T2DM的发展呈正相关。另外，在老年人群中，排除高脂血症等传统DM危险因素后，HUA患者较SUA水平正常者新发DM的风险增加了73%<sup>[3]</sup>；在

55岁以上人群中，约有1/4新发DM可归因于高SUA水平，HUA是T2DM的独立危险因素，且使用黄嘌呤氧化酶抑制剂可在一定程度上降低DM的发病率<sup>[4]</sup>。

HUA作为痛风发生的病理基础，研究表明，痛风是DM发生的危险因素。Kim等的研究发现，控制年龄等因素后，痛风患者较骨关节炎患者会更高程度地增加DM的患病风险<sup>[5]</sup>。此外，美国人群中相关的流行病学资料显示，痛风患者发生DM的风险是普通人群的240%<sup>[6]</sup>。

由上可知，HUA在DM前期和DM都发挥着重要作用，SUA水平的异常与DM前期的发生、男性IFG的发生以及T2DM的发生风险都紧密相关。此外，痛风也可增加DM的发生风险。

## 2. 高尿酸血症对糖尿病的慢性并发症的影响

糖尿病肾病（Diabetic nephropathy, DN）、糖尿病视网膜病变（Diabetic retinopathy, DR）、糖尿病周围神经病变（Diabetic peripheral neuropathy, DPN）、糖尿病大血管病变是糖尿病的常见慢性并发症，HUA在DM的慢性并发症的发生发展中也发挥着重要作用，以下将就此展开具体讨论。

其一，关于对DN的影响：DN的主要特征包括进行性增加的微量白蛋白尿和进行性下降的肾小球滤过率。相关研究显示，SUA水平升高是DM患者发生DN的独立危险因素，且合并HUA的T2DM患者的CKD的发生率较正常SUA水平的T2DM患者提高了155%<sup>[7]</sup>。此外，基于2009年1月至2017年12月在中南大学湘雅三院内分泌科和肾内科就诊的

645例T2DM患者的临床研究的分析结果显示，SUA水平升高及持续的HUA是T2DM患者肾损害进展的危险因素<sup>[8]</sup>。其二，关于对DR的影响：相关研究显示，HUA是DR的危险因素<sup>[9]</sup>，DR加重程度与SUA水平呈正相关<sup>[10]</sup>。其三，关于对DPN的影响：相关研究显示，HUA为DPN的独立危险因素，且SUA水平既可与DPN的高发病率及进展显著相关<sup>[11]</sup>，也与DPN的发展呈正相关<sup>[12]</sup>。此外，DPN患者的HUA的发生率较非DPN患者高，且在绝经前女性患者中，DPN的发生率随SUA水平的增高逐渐降低；在男性和绝经后女性患者中，DPN的发生率随SUA水平的增高逐渐升高<sup>[13]</sup>。其四，关于对糖尿病大血管病变的影响：相关研究显示，HUA是排除其他脑血管病危险因素后的脑卒中的有力预测因子<sup>[14]</sup>，SUA水平的升高与T2DM患者心血管病死亡风险增加相关，其可使T2DM患者的心血管病死率增加27%<sup>[15]</sup>。HUA患者的糖尿病大血管疾病患病率高于SUA正常者<sup>[16]</sup>。下肢动脉粥样硬化（Atherosclerosis of lower extremity, LEAD）的T2DM患者的SUA水平高于无LEAD的T2DM患者，且在T2DM患者中，HUA是LEAD的独立危险因素，SUA水平与LEAD发生率呈正相关<sup>[17]</sup>。

由上可知，HUA是DR、DN、DPN、心脑血管疾病等DM并发症的危险因素，其可使CKD、ARF、CRF等并发症的发生风险增加和（或）严重程度加剧。与此同时，相关的临床研究发现，别嘌醇长期有效控制SUA水平后可改善合并无症状HUA的T2DM患者的胰岛素抵抗

（Insulin resistance, IR）<sup>[18]</sup>，且其可能通过增加胰岛素分泌水平等对IR的血管并发症具有保护作用<sup>[19]</sup>。

### 3. 高尿酸血症影响糖尿病发生发展的机制

相关研究表明，HUA主要通过使DM患者发生IR、使DM患者胰岛细胞功能发生障碍而对DM的发生发展产生影响，以下将就此展开具体讨论。

其一，IR是指组织细胞对胰岛素的敏感性和反应性下降，由于胰岛素对体内葡萄糖的反应能力下降，机体为了维持糖代谢正常，胰岛β细胞代偿性分泌过多胰岛素，导致机体处于高胰岛素水平，进而引起机体发生一系列的病理变化。研究显示，较高的SUA水平是T2DM患者发生IR的危险因素<sup>[20]</sup>。

目前，HUA引起IR的原因主要有：①HUA患者伴有内脏脂肪的堆积，而内脏脂肪面积越大，SUA水平越高<sup>[21]</sup>

。且内脏脂肪和脂肪因子的产生有关，脂肪因子在决定胰岛素敏感性等方面起着关键作用<sup>[22]</sup>，HUA患者体内脂肪越多、细胞体积越大，代谢所需氧量和游离脂肪酸的相应增加会加重脂肪细胞的缺氧程度，激活IL-6等炎性因子，一方面，通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶等激酶的作用诱导胰岛素受体底物1在特定位点的磷酸化并抑制其功能，进而影响胰岛素信号通路，引起IR<sup>[23]</sup>。另一方面，脂肪细胞微缺氧等会导致巨噬细胞等聚集到脂肪组织中，巨噬细胞的激活导致多种趋化因子和促炎细胞因子的释放，这些细胞因子启动旁分泌，激活附近脂肪细胞等胰岛素靶细胞的促炎途径，引起这些细胞的自主IR<sup>[24]</sup>；②HUA可降低NO的生物利用度，导致血管内皮细胞依赖性舒张功能障碍，进而导致IR<sup>[25]</sup>。

其二，胰岛素作为体内唯一的降血糖激素，其分泌水平在DM的发生发展中起着重要作用。胰岛素作为胰岛β细胞的分泌产物，其分泌水平的降低是胰岛β细胞功能障碍的主要表现，而β细胞的数量减少及其本身分泌功能的下降均是造成胰岛素分泌水平降低的重要原因。基础研究认为，SUA沉积于血管内皮，或直接损伤血管内膜，或诱发炎症反应，或产生氧自由基，而损伤血管内膜<sup>[26]</sup>。而王审等的研究发现，SUA水平的升高可使血管内皮细胞受损<sup>[27]</sup>，此会进一步影响局部供血，间接破坏胰岛β细胞功能而诱发DM。

目前，HUA引起β细胞分泌功能障碍的原因主要有：①当体外尿酸盐浓度达到90mg/L后，可能通过氧化应激等造成胰岛β细胞的损伤，且β细胞产生的活性氧等可导致β细胞功能障碍，降低胰岛β细胞的分泌<sup>[28]</sup>；②HUA可能具有促炎作用，尿酸盐沉积结晶可以激活免疫细胞，通过趋化单核细胞等方式引起炎性细胞因子的释放进而导致炎症反应而影响胰岛β细胞功能<sup>[29]</sup>；③SUA可能通过抑制重组蛋白磷酸化等导致NO的大量生成<sup>[30]</sup>，且HUA作用下，SUA可能会干扰β细胞调控途径导致胰岛素受体底物丝氨酸/苏氨酸磷酸化<sup>[31]</sup>，而二者都可进一步引起β细胞凋亡，引起其分泌功能下降。

### 4. 总结

HUA作为当前的第二大代谢疾病，而DM作为一种发病机制复杂的常见病、多发病，二者相互作用、联系紧密。综上所述，HUA作为DM的独立危险因素，其与DM的发生发展都显著相关，且其与DM的DR、DN、DPN等并发

症的发展都有紧密联系,其作用的机制可能是IR、胰岛β细胞功能障碍等,但其具体机制仍需进一步研究和探索。

#### 参考文献:

- [1] Liu Y, J in C, Xing A, et al. Serum uric acid levels and the risk of impaired fasting glucose: a prospective study in adults of north China. *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e84712. doi:10.1371/journal.pone.0084712.
- [2] Jia Z, Zhang X, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jul;101(1):88-96. doi:10.1016/j.diabres.2013.03.026.
- [3] 吴娟. 无合并症的老年高尿酸血症患者新发糖尿病发病率相关分析 [C]// 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编. 浙江省人民医院, 2018:1.
- [4] Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):361-2. doi:10.2337/dc07-1276.
- [5] Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):273-80. doi:10.1002/art.38918.
- [6] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi:10.1002/art.30520.
- [7] Zoppi ni G, Targher G, Choncho l M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care*. 2012. Jan;35(1):99-104. doi:10.2337/dc11-1346.
- [8] 潘锦婷, 彭娟, 赵少俐等. 血尿酸水平变化及高尿酸血症对 2 型糖尿病患者肾损害进展影响及性别差异的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(03):171-176.
- [9] Liang CC, Lin PC, Lee MY, et al. Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 2;17(8):1248. doi:10.3390/ijms17081248.
- [10] Lee JJ, Yang IH, Kuo HK, et al. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan - a 3-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):366-72. doi:10.1016/j.diab res.2014.07.027.
- [11] 徐利萍, 武海彦, 杨艳锋等. 高尿酸血症与 2 型糖尿病周围神经病变的研究现状 [J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(02):175-177.
- [12] 樊月月, 郝娟, 吴坚等. 糖尿病性周围神经病变的影响因素分析 [J]. *吉林医学*, 2023, 44(03):681-685.
- [13] 曹宏丽, 郭晖, 王月娟. 血尿酸水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(02):175-176. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbb-zz.2015.2.23.
- [14] Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, et al. Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [J]. *Stroke*, 1998, 29(3):635-639. doi:10.1161/01.str.29.3.635.
- [15] Zoppi ni G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1716-20. doi:10.2337/dc09-0625.
- [16] Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 1;214:194-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.206.
- [17] 叶颖. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与下肢动脉疾病的相关性研究 [D]. 遵义医学院, 2012.
- [18] Liu P, Wang H, Zhang F, et al. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129-37. doi:10.2169/internal medicine.54.4310.
- [19] El-Bassossy HM, Elberry AA, Azhar A, et al. Ameliorative effect of allopurinol on vascular complications of insulin resistance. *J Diabetes Res*. 2015;2015:178540. doi: 10.1155/2015/178540.
- [20] 马静, 赵立华, 谢云. 2 型糖尿病合并高尿酸血症患者与空腹 C 肽和胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(1):46-49

- [21] Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, et al. Recent Trends of Hyperuricemia and Obesity in Japanese Male Adolescents, 1991 Through 2002 [J]. *Metabolism*, 2004, 53(4): 448–453. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.11.017.
- [22] Al-Daghr i NM, Al-Attas OS, A loka il M, et al. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. *Pediatr Res*. 2014 Mar; 75(3): 459–63. doi: 10.1038/pr.2013.229.
- [23] Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*. 2005 Jan; 87(1): 99–109. doi: 10.1016/j.biochi.2004.10.019.
- [24] Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008 Sep; 118(9): 2992–3002. doi: 10.1172/JCI34260. *Clin Invest*. 2008 Sep; 118(9): 2992–3002. doi: 10.1172/JCI34260.
- [25] 马向红. 肾素-血管紧张素系统与胰岛素抵抗关系的实验研究 [D]. 天津医科大学, 2003.
- [26] V á SQUEZ-VIVAR, Jeannette, Santos A M, et al. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. [J]. *Biochemical Journal*, 1996, 314(3): 869–876. doi: 10.1042/bj3140869.
- [27] 徐婧姿, 王颜刚, 吕婧. 不同浓度尿酸盐对胰岛  $\beta$  细胞炎症及氧化应激影响 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2012, 48(04): 346–348+351.
- [28] Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011 Mar 1; 50(5): 567–75. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006.
- [29] Roncal CA, Mu W, Croker B, et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan; 292(1): F116–22. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2006.
- [30] Jia L, Xing J, Ding Y, et al. Hyperuricemia causes pancreatic  $\beta$ -cell death and dysfunction through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *PLoS One*. 2013 Oct 25; 8(10): e78284. doi: 10.1371/journal.pone.0078284.
- [31] 曲晓洁, 路杰, 吴秀英等. PPAR- $\gamma$ -Pck1-mTOR 信号通路在高尿酸血症诱导胰岛细胞凋亡中的作用 [J]. *青岛大学学报 (医学版)*, 2018, 54(02): 139–143.

#### 作者简介:

周梁娟 (2002—), 女, 布依族, 贵州, 大学本科, 单位: 同济大学, 职称: 无, 研究方向: 无。

利益冲突 所有作者无利益冲突

作者贡献声明 周梁娟: 文章撰写; 陈海冰: 论文审阅

致谢 感谢本次论文写作过程中导师及前辈的指导和大力支持