

· 专题笔谈 ·

2 型糖尿病伴高尿酸血症的病因与治疗新进展

马学毅

高尿酸血症是嘌呤代谢障碍性疾病,也是与代谢异常综合征和糖尿病密切相关性疾病之一,其主要原因是尿酸生成过多或肾脏排泄减少。高尿酸血症与肥胖症、高脂血症、高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病呈显著正相关。糖尿病肾病、高血压、高胰岛素血症均可因阻碍肾小管排泌钠与尿酸引起血尿酸增高。血钠增高与高血压相关,高胰岛素血症又与肥胖、脂质代谢异常特别是高甘油三酯血症、肥胖及糖代谢异常共现。高尿酸血症除了引起痛风、肾结石与肾病外,还使糖尿病患者大血管并发症及心脑血管终点事件发生率显著增高。

1 高尿酸血症的患病率

近年来随着糖尿病、肥胖、代谢异常综合征患病率的增高,高尿酸血症的患病率也呈增加趋势,我国流行病学研究发现^[1,2],上海黄浦区:1998 年对 15 岁以上的 2103 人的调查结果显示,高尿酸血症患病率为 10.1%,男性为 14.2%,女性为 7.1%,痛风患病率男性为 0.77%。成都:对居住成都 3 年以上的 7288 例(18~80 岁)人群的调查结果显示,高尿酸血症患病率男性为 19.8%,女性为 5.1%。1993~1996 年台湾地区调查了 2754 名男性、2953 名女性,结果显示,男性高尿酸血症发病率为 26%,成年女性为 17%,老年女性为 23%,山区土著居民高达 50%以上。2004 年广州市对 748 名广州市常住居民进行了调查,高尿酸血症的患病率为 13.2%,其中男性为 13.8%,女性为 11.9%,肥胖者高尿酸血症的患病率为 19.4%,是正常体重者的 2.43 倍。

2002 年上海市调查了 2 型糖尿病患者 432 例,糖尿病患者合并高尿酸血症的占 25.2%。国内 21 家城市医院调查发现 1979~1993 年间住院的痛风病人数直线上升,南方的上升趋势比北方更明显。

收稿日期:2005-02-16

作者单位:100037 北京市,解放军总医院第 304 临床部内分泌科

作者简介:马学毅,女,1946 年 9 月生,河北沧县人,医学硕士,主任医师,教授,科主任。Tel:010-66867321

有 5%~12% 高尿酸血症患者会发展成为痛风。

2 糖尿病合并高尿酸血症的发病机制^[1,3~5]

其发病机制为:(1)高胰岛素血症:胰岛素能刺激肾脏对尿酸的重吸收,使尿酸排泄减少,血尿酸升高。(2)高血压、老龄化、肾动脉硬化引起肾功能减退,尿酸排泄减少,血尿酸升高。(3)某些药物影响尿酸排泄:小剂量阿司匹林($< 300 \text{ mg/d}$)、利尿剂、抗痲药(吡嗪酰胺、乙胺丁醇、某些降压药等)。(4)现已知在肾近曲小管葡萄糖与尿酸竞争性被回吸收,尿糖排泄增多将会竞争性地抑制尿酸回吸收,所以控制不良的高血糖的糖尿病患者,尿糖增多时血尿酸水平下降,而血糖控制良好时尿糖减少、尿酸回吸收增多、血尿酸增高。所以 2 型糖尿病发生高尿酸血症常见于:糖尿病早期、高胰岛素血症、血糖增高不明显时;血糖控制较好时;肾排泄尿酸能力减退或严重的肾功能减退者。

3 高尿酸血症的诊断与评估^[3~5]

以男性血尿酸 $> 420 \mu\text{mol/L}$ (7 mg/dl),女性 $> 350 \mu\text{mol/L}$ (5.9 mg/dl),诊断为高尿酸血症。对高尿酸血症者应评估其肾功能:除常规检查尿常规、尿 pH、血肌酐、内生肌酐清除率、尿微量白蛋白外,还要行 B 超测量肾脏大小、形态,以除外泌尿系结石。对合并高尿酸血症的糖尿病患者还应评估其糖代谢状态:测定血胰岛素、血糖、血脂。

4 高尿酸血症的治疗新进展

4.1 饮食治疗 传统的高尿酸血症的饮食治疗主张限制嘌呤食物,增加碳水化合物、脂肪类食物的摄入,减少肉类摄入,但这对 2 型糖尿病患者不利,因为:(1)高碳水化合物、高饱和脂肪酸饮食可升高血糖、降低胰岛素敏感性^[3]。(2)糖尿病时高尿酸血症的原因是尿酸排泄减少,并不是尿酸产生过多,故单纯限制嘌呤摄入疗效常不佳^[3~5]。目前国外学者

主张:饮食治疗应采用低热量、低碳水化合物(40%)、高蛋白(30%)、高单不饱和脂肪酸(30%)的饮食来治疗与代谢异常综合征有关的高尿酸血症。新型饮食疗法可以降低血糖、胰岛素、甘油三酯,减轻体重,增加胰岛素敏感性,促进尿酸排泄,这种饮食疗法不需控制肉类的摄入,患者易于接受^[6]。

4.2 降尿酸治疗 目标:血尿酸控制在 $386\ \mu\text{mol/L}$ ($6.5\ \text{mg/dl}$)以下,预防痛风性关节炎和肾脏损害。大多数无症状的高尿酸血症者不需要降尿酸治疗,理由:(1)高尿酸血症者发生痛风性关节炎的比例较低,仅1%~5%;(2)降尿酸需长期治疗,药物具有副作用并增加经济负担;(3)血尿酸增高可能具有潜在的益处,近年来发现尿酸是血液中重要的抗氧化剂和自由基清除剂,有比维生素C更强的增强红细胞膜脂质抗氧化、抗凋亡的作用。尿酸还可保护肝、肺、血管内皮细胞的DNA,防止细胞过氧化,延缓自由基引起的各种组织器官退行性病变,延缓T、B淋巴细胞和巨噬细胞的凋亡,维护机体的免疫防护功能。研究认为,尿酸是人体天然的特有的水溶性抗氧化剂^[4,5],人的血尿酸水平比其他的动物高,故寿命也长,而血尿酸水平低下者常伴免疫功能低下^[7]。由于2型糖尿病患者体内氧化应激增加,自由基产生增多,血尿酸水平的增高可能起到减少脂质过氧化等保护作用。权衡高尿酸血症的利弊后,目前主张仅对以下高尿酸血症者进行降尿酸治疗^[3-5]:

(1)血尿酸显著增高者:男性 $>714\ \mu\text{mol/L}$ ($12\ \text{mg/dl}$);女性 $>595\ \mu\text{mol/L}$ ($10\ \text{mg/dl}$);(2)曾有或正有痛风性关节炎发作者;(3)有肾结石、糖尿病肾病或其他原因引起的肾功能受损者;(4)经常饮酒者。

4.3 药物治疗 (1)抑制尿酸产生:别嘌呤醇 $100\sim200\ \text{mg}$, $2\sim3$ 次/d,适用于尿酸产生过多、肾结石者,肝肾功能不全者、孕妇、哺乳期妇女禁用。(2)促进尿酸排泄:适用于尿酸排泄减少者,但肾功能不全

者、有肾结石者、孕妇、哺乳期妇女禁用。如苯溴马隆 $50\ \text{mg}$ 1次/d;丙磺舒 $0.75\sim1.5\ \text{g}$ 分次口服,维持量为 $0.25\sim0.5\ \text{g/d}$ 。(3)降压药:血管紧张素II受体AT2拮抗剂(ARB)中的氯沙坦能减少肾小管对尿酸的回吸收,抑制 HCO_3^- 的回吸收使尿液碱化,避免形成尿酸结石,其他ARB无此作用。(4)降脂药:非诺贝特 $200\ \text{mg/d}$,可使尿酸从 $(404.5\pm71.4)\ \mu\text{mol/L}$ 下降到 $(291\pm83.3)\ \mu\text{mol/L}$,使肾脏排泄尿酸增加,减少血中的游离脂肪酸,从而增加胰岛素敏感性。(5)氯沙坦和非诺贝特可同时使用,但需监测24h尿酸排泄量,以免形成肾结石。(6)多喝水。(7)血压正常、尿pH酸性者需服小苏打片,使尿pH保持在 $6.5\sim6.8$,可以避免尿酸结晶沉淀形成结石;血压高者可服枸橼酸钾以减少钠的摄入。

参考文献

- 1 陈光亮,徐叔云.高尿酸血症研究进展.中国药理学通报,2003,19:1088-1092.
- 2 袁智敏,张丽崧,杨丽芳.广州地区人群高尿酸血症的调查分析.营养学报,2004,26:201-203.
- 3 疋田美穗.肥胖与高尿酸血症.日本医学介绍,2004,25:126-128.
- 4 尹潍.高尿酸血症和痛风.国外医学内分泌分册,2003,23:219-221.
- 5 马通军,冯凭.2型糖尿病伴高尿酸血症的对策与评价.中国实用内科杂志,2004,24:142-144.
- 6 Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis, 2000, 59:539-543.
- 7 Wu XW, Muzny DM, Lee CC, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. Mol Evol J, 1992,34:78-84.