

· 综 述 ·

高尿酸血症与糖尿病及其血管并发症

孙 雪, 贾伟平, 胡 承*

(上海交通大学附属上海市第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233)

【摘 要】高尿酸血症与糖尿病密切相关, 同时参与糖尿病性心血管疾病以及糖尿病肾病的发生和发展。高尿酸血症主要是通过导致胰岛素抵抗参与糖尿病的发生, 同时通过引起内皮功能损伤、诱发炎症反应等参与糖尿病性心血管疾病以及糖尿病性肾病的发生。本文主要探讨高尿酸血症与糖尿病及其血管并发症的发病情况及可能的发病机制。

【关键词】高尿酸血症; 糖尿病; 糖尿病血管并发症

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00219

Relationship of hyperuricemia with diabetes and its vascular complications

SUN Xue, JIA Wei-Ping, HU Cheng*

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Hyperuricemia has a close correlation with diabetes, and also participates in the incidence and development of diabetic cardiovascular diseases and nephropathy. Hyperuricemia is involved in the pathogenesis of diabetes mainly through insulin resistance, and also contributes to the occurrence of diabetic cardiovascular diseases and nephropathy by endothelial dysfunction and inflammatory cascade reaction. This review mainly elucidates the prevalence and possible mechanism of diabetes and its vascular complications caused by hyperuricemia.

【Key words】 hyperuricemia; diabetes mellitus; diabetic vascular complications

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81170735) and the Shanghai Tracking Program for Science and Technology Rising-Stars (12QH1401700).

Corresponding author: HU Cheng, E-mail: alfredhc@sjtu.edu.cn

随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变, 糖尿病、高尿酸血症的发病率均呈逐年上升的趋势。2型糖尿病最常见的慢性并发症是血管并发症, 随着糖尿病病程的延长, 患病率也逐年上升。近年来研究发现, 糖尿病合并高尿酸血症的患者日益增多, 高尿酸血症在糖尿病发生和发展过程中起着不可忽视的作用, 被视为糖尿病及其血管并发症的独立危险因素。本文就高尿酸血症与糖尿病及其血管并发症的关系作一综述。

1 高尿酸血症与糖尿病

1.1 高尿酸血症增加糖尿病的发病风险

目前的研究表明, 高尿酸血症是糖尿病发病的独立危险因素, 可使糖尿病的发病风险增加^[1]。据

报道, 在美国一般人群中高尿酸血症患者并发糖尿病的患病率是26%^[2]。研究发现, 在美国老年人群中尿酸水平每增加1mg/dl, 发生糖尿病的风险增加65%^[3]。芬兰糖尿病预防研究(FDPS)发现尿酸水平>64mg/L的患者其发生糖尿病的风险比尿酸水平≤52mg/L的患者增加两倍^[4]。在中国人群中也发现了与上述研究一致的结论, 通过对924例非糖尿病患者3.5年的随访发现高尿酸血症患者发生2型糖尿病的风险是非高尿酸血症患者的2.71倍^[5]。因此, 越来越多的研究者将高尿酸血症作为有糖尿病危险因素者发展为2型糖尿病的一个独立预测因素。

1.2 高尿酸血症导致糖尿病的发病机制

高尿酸血症与胰岛素抵抗同属代谢综合征的范畴, 由于胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的主要原因之

收稿日期: 2013-04-12; 修回日期: 2013-04-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81170735); 上海市科技启明星跟踪计划(12QH1401700)

通信作者: 胡 承, E-mail: alfredhc@sjtu.edu.cn

一, 因此高尿酸血症导致糖尿病的机制可能与胰岛素抵抗有关。一项持续15年的大规模流行病学调查研究发现高尿酸血症患者发生胰岛素抵抗的风险比正常人增加36%^[6]。同时, 在健康体检人群中的观察显示, 血尿酸水平与胰岛素恒稳态模型评估(homeostatic model assessment, HOMA)抵抗指数(HOMA-IR)显著相关($r=0.16$, $P<0.0001$)^[7]。动物实验也见到相似的结果, Roncal等^[8]利用高果糖饮食诱导小鼠产生高尿酸血症, 发现其发生胰岛素抵抗, 而当使用降低尿酸的药物别嘌醇(allopurinol)治疗时, 随着尿酸水平的降低, 胰岛素抵抗明显改善。由此推断, 高尿酸血症患者发生糖尿病的风险增加与胰岛素抵抗密切相关。

高尿酸血症导致胰岛素抵抗的机制主要为以下两点。(1)高尿酸血症可引起内皮源性NO减少和内皮功能损伤, 进而导致胰岛素抵抗的发生^[9]。同时, NO水平降低可减少血液流向骨骼肌, 使葡萄糖吸收受损, 加重胰岛素抵抗^[10]。动物实验发现, 内皮NO产生障碍的小鼠可发生胰岛素抵抗^[11]。(2)高尿酸血症可直接作用于脂肪细胞, 促使其发生炎症反应和氧化应激, 同时减少脂肪细胞因子的产生, 进而引起胰岛素抵抗的发生^[11]。

另有研究发现, 胰岛素抵抗亦可导致高尿酸血症, 胰岛素抵抗常伴有高胰岛素血症, 高胰岛素水平可刺激肾的近端小管上皮细胞刷状缘, 促进尿酸盐阴离子和钠离子交换, 增加尿酸的重吸收, 减少尿酸的清除, 从而导致血尿酸升高^[12]。同时, 在胰岛素抵抗状态下, 糖酵解的中间产物向5-磷酸核糖及磷酸核糖焦磷酸转移, 会导致血尿酸增加^[13]; 胰岛素抵抗还可增加肝内的脂肪合成, 导致嘌呤代谢紊乱, 使血尿酸水平增高^[14]。因此, 高尿酸血症与胰岛素抵抗之间存在着相互促进、相互影响的关系, 高尿酸血症既是胰岛素抵抗的原因也是胰岛素抵抗的结果, 高尿酸血症和胰岛素抵抗协同导致糖尿病的发生。

此外, 高尿酸血症还可使胰岛 β 细胞功能下降或缺失, 引起胰岛素分泌不足, 导致糖尿病的发生。Simental-Mendia等^[15]将212例研究对象按照胰岛素敏感性指数——Belfiore指数进行匹配, 分为高尿酸血症组以及正常对照组, 用胰岛素 β 细胞功能指数(HOMA- β)评价胰岛素分泌功能, 发现高尿酸血症患者胰岛 β 细胞功能下降或缺失, 当胰岛素敏感性下降时, 无法代偿性地增加胰岛素的分泌, 进而引起糖尿病。

2 高尿酸血症与糖尿病血管并发症

高尿酸血症不仅与糖尿病的发生有关, 还与糖

尿病血管并发症有一定的关联。其中, 糖尿病性心血管病变以及糖尿病性肾病是最常见的血管并发症, 同时也是糖尿病患者死亡的主要原因之一。目前, 研究多聚焦于探讨高尿酸血症参与糖尿病性心血管并发症以及糖尿病性肾病发生的机制。

2.1 高尿酸血症与糖尿病心血管并发症

心血管疾病是糖尿病患者最常见的血管并发症, 同时也被认为是2型糖尿病患者发病和死亡的主要原因之一。维罗纳糖尿病研究(Verona Diabetes Study)选取了2726例2型糖尿病患者, 进行平均4.7年的随访后, 采用生存分析发现尿酸水平 $>330\mu\text{mol/L}$ 的患者与尿酸水平 $<270\mu\text{mol/L}$ 的患者相比生存率显著降低, 进一步分析发现尿酸水平与心血管死亡率显著相关, 尿酸水平每增加 $95\mu\text{mol/L}$, 心血管死亡风险增加大约20%^[16]。因此, 把血尿酸水平作为糖尿病患者并发心血管疾病死亡的独立危险因素。根据目前许多流行病学调查的结果, 这种现象在一般健康人群以及高血压人群中均得到了验证^[17,18], 故可以认为高尿酸血症是糖尿病合并心血管并发症的独立危险因素。

糖尿病性心血管并发症的主要病理改变是血管的动脉粥样硬化, 高尿酸血症可增加糖尿病患者动脉粥样硬化的发病风险^[19], 因此高尿酸血症可能通过多种机制导致动脉粥样硬化的发生, 从而增加糖尿病患者心血管病变的患病风险。首先, 尿酸是一种强氧化剂, 能够促进氧化应激, 导致自由基产生增加, 同时可促进脂质氧化, 导致血管内皮细胞功能损伤, 致使血小板聚集, 促进动脉粥样硬化及血栓形成^[20]。其次, 尿酸水平升高, 尿酸盐易形成结晶析出, 沉积于小动脉壁上, 引起血管炎症反应, 损伤血管内膜, 导致动脉粥样硬化。尿酸水平升高还可引起慢性炎症, 加速动脉粥样硬化的发生。研究表明, 尿酸与炎症标志物如C-反应蛋白、白细胞介素-6等有关^[21], 这些炎症因子都参与动脉粥样硬化的形成; 同时体外实验显示, 尿酸可增加血管平滑肌细胞单核细胞趋化蛋白-1的表达, 从而增加动脉粥样硬化风险^[22]。

然而也有许多研究发现, 尿酸能够增强抗氧化反应, 阻止由氧化应激诱导的细胞转化、心脏毒性和肾毒性^[23]; 在1型糖尿病中, 尿酸还能够修复易损伤的内皮细胞的功能^[24]。故高尿酸血症导致糖尿病患者发生动脉粥样硬化的机制, 有待进一步研究。

尽管如此, 仍有研究者认为糖尿病患者尿酸水平升高不能作为心血管并发症的独立危险因素, 而只能作为其发生的标志。Panero等^[25]对1540例糖尿

病患者随访15年,进行多变量Cox比例风险模型分析,按照尿酸水平分层,在调整了性别、糖尿病病程、高血压、体质指数等因素后发现,不同尿酸水平患者的心血管病死率差异无统计学意义,按照尿酸水平以及年龄分层后差异依然无统计学意义。因此,不能将高尿酸血症作为糖尿病合并心血管并发症的独立预测因素,进一步分析认为糖尿病合并高尿酸血症病死率的增加可能与肿瘤等因素有关,但尚需进一步研究证实。

2.2 高尿酸血症与糖尿病性肾病

糖尿病性肾病是糖尿病最常见的微血管并发症,许多研究认为其早期出现的微量白蛋白尿以及后期的持续大量蛋白尿均与高尿酸血症有关。Jalal等^[26]通过6年的随访研究证实尿酸水平升高可预示微量蛋白尿及持续大量蛋白尿的发生,并发现尿酸每增加1mg/dl,患糖尿病性肾病的风险增加80%。高尿酸血症还可促使糖尿病患者肾小球滤过率下降,导致肾功能损伤。Ficociello等^[27]选取355例1型糖尿病的患者,随访6年发现基础血尿酸水平与早期肾小球滤过率降低显著相关,并计算出高尿酸血症合并糖尿病的患者肾小球滤过率每年降低>3.3%。降尿酸治疗不仅能降低糖尿病患者的尿酸水平,而且可降低24h尿白蛋白排泄率,有助于改善糖尿病性肾病,故降尿酸治疗可作为糖尿病性肾病的一个补充性治疗方法^[28]。

根据现有的研究,高尿酸血症可从三方面导致糖尿病性肾病。第一,高尿酸血症可减少内皮细胞产生NO^[29],同时尿酸还可与NO发生不可逆反应,产生6-尿嘧啶,使NO数量减少^[30],引起内皮细胞功能损伤,进而导致糖尿病性肾病的发生。第二,尿酸可通过增加肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)活性,导致肾功能损伤。Mazzali等^[31]报道,实验性高尿酸血症可激活RAAS,导致肾入球小动脉疾病和肾小管纤维化;在使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂后可逆转肾功能损伤,但使用噻嗪类利尿剂无此作用;尿酸还可诱导血管平滑肌增生,使用氯沙坦后这种效应也是可逆的。第三,尿酸可直接诱导炎症反应,增加细胞因子的产生,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等^[32],促进糖尿病性肾病的发生。在慢性肾病患者中,当停用降尿酸治疗时,尿中转化生长因子 β_1 的浓度增加,表明高尿酸血症能够促进肾病患者的纤维化过程^[33]。尿酸通过诱导炎症反应导致糖尿病性肾病的机制虽有待进一步研究,但是降尿酸治疗可成为治

疗细胞因子诱导的糖尿病性肾病的安全方法^[34]。

3 总结与展望

高尿酸血症与糖尿病关系密切,同时参与糖尿病心血管并发症以及糖尿病性肾病的发生和发展,目前的研究倾向于将高尿酸血症作为糖尿病及其血管并发症的独立预测因素。因此,对高尿酸血症的患者进行积极降尿酸治疗,可降低其发生糖尿病及血管并发症的风险。研究高尿酸血症与糖尿病及其血管并发症之间的关系,可为今后治疗糖尿病及其血管并发症提供新的思路和方法。

【参考文献】

- [1] Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, *et al.* High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 361-362.
- [2] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008[J]. *Am J Med*, 2012, 125(7): 679-687.
- [3] Kramer CK, von Muhlen D, Jassal SK, *et al.* Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1272-1273.
- [4] Niskanen L, Laaksonen DE, Lindstrom J, *et al.* Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 709-711.
- [5] Wang T, Bi Y, Xu M, *et al.* Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese[J]. *Endocrine*, 2011, 40(1): 109-116.
- [6] Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, *et al.* Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2): 108-116.
- [7] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, *et al.* Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1038-1044.
- [8] Roncal CA, Reungjui S, Sanchez-Lozada LG, *et al.* Combination of captopril and allopurinol retards fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(5): 399-404.
- [9] Li C, Hsieh M, Chang S J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(2): 210-216.
- [10] Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, *et al.* Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism

- for the epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2005, 1(2): 80–86.
- [11] Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, *et al*. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes[J]? *Endocr Rev*, 2009, 30(1): 96–116.
- [12] Bhole V, Choi JW, Kim SW, *et al*. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study[J]. *Am J Med*, 2010, 123(10): 957–961.
- [13] Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, *et al*. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers[J]. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(6): 523–530.
- [14] Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, *et al*. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(11): 1058–1067.
- [15] Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Failure of beta-cell function to compensate lack of insulin action in hyperuricemic subjects[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(6): 535–541.
- [16] Zoppini G, Targher G, Negri C, *et al*. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1716–1720.
- [17] Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, *et al*. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(11): 1087–1092.
- [18] Kuo CF, See LC, Yu KH, *et al*. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(1): 127–134.
- [19] Li Q, Yang Z, Lu B, *et al*. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 72.
- [20] Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, *et al*. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12–17.
- [21] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, *et al*. Uric acid and inflammatory markers[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(10): 1174–1181.
- [22] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, *et al*. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease[J]? *Hypertension*, 2003, 41(6): 1183–1190.
- [23] Resl M, Clodi M, Neuhold S, *et al*. Serum uric acid is related to cardiovascular events and correlates with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and albuminuria in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(6): 721–725.
- [24] Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, *et al*. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 3127–3132.
- [25] Panero F, Gruden G, Perotto M, *et al*. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1): 183–188.
- [26] Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, *et al*. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 1865–1869.
- [27] Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, *et al*. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1337–1343.
- [28] Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, *et al*. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2010, 4(2): 128–132.
- [29] Zharikov S, Krotova K, Hu H, *et al*. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(5): C1183–C1190.
- [30] Gersch C, Palii SP, Kim KM, *et al*. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(8): 967–978.
- [31] Mazzali M, Kanellis J, Han L, *et al*. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(6): F991–F997.
- [32] Lobo J C, Stockler-Pinto MB, da Nobrega AC, *et al*. Is there association between uric acid and inflammation in hemodialysis patients[J]? *Ren Fail*, 2013, 35(3): 361–366.
- [33] Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(5): 435–440.
- [34] Jalal DI, Maahs DM, Hovind P, *et al*. Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(5): 459–465.

(编辑: 张青山)