

## · 高尿酸血症/痛风相关代谢性疾病专栏 ·

## 高尿酸血症与糖代谢异常的关系

李明珍 聂秀玲 孙丽荣

【摘要】 生活方式及饮食结构的显著改变,使得高尿酸血症患病率明显增加。尿酸在体内作用相当复杂,目前的临床和基础研究结果提示,高尿酸可通过多种信号通路影响  $\beta$  细胞及其功能、参与胰岛素抵抗的发生,与糖代谢异常密切相关,并可独立预测 2 型糖尿病的发生。关注二者之间的关系将有益于临床诊治。

【关键词】 高尿酸血症;糖代谢;胰岛素抵抗; $\beta$  细胞

**Relationship between hyperuricemia and abnormalities of glucose metabolism** Li Mingzhen, Nie Xiuling, Sun Lirong. Department of Diabetes and Gout, Tianjin Metabolic Diseases Hospital, Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Sun Lirong, Email: sunlirong10@sina.com

【Abstract】 The prevalence of hyperuricemia has been increasing dramatically, with the modern changing of diet and lifestyle. The role of uric acid in the body is very complex and mixed. Up to now, studies from clinic and rodents show that high uric acid is strongly correlated with impaired glucose metabolism, and also is an independent predictor for type 2 diabetes. Hyperuricemia could possibly affect  $\beta$  cells in pancreas and involve in insulin resistance through many signal pathways. It will be good for clinical management to keep an eye on relating researches.

【Key words】 Hyperuricemia; Glucose metabolism; Insulin resistance;  $\beta$  cells

尿酸作为嘌呤代谢的终产物,对机体的生理状态产生重要作用。高尿酸状态下,体内尿酸盐不仅会沉积于关节导致痛风发作,也是代谢综合征(MS)、2 型糖尿病、高血压、慢性肾病等疾病发生、发展的独立危险因素。研究提示,高尿酸血症(HUA)可影响糖尿病发生的多个环节,威胁人们的生活质量和生命健康,二者关系复杂,本文仅就 HUA 引起糖代谢紊乱作一综述。

## 1 HUA 引起糖代谢异常

人类尿酸是嘌呤代谢的终产物。血尿酸浓度基于嘌呤吸收、生成及排泄的平衡。尿酸在肝脏、脂肪、肌肉的合成基本类似,其排泄主要通过肾脏。很多因素包括高果糖饮食、药物或酒精可能导致 HUA。由于人类缺乏尿酸酶,因而更容易出现 HUA。HUA 属于 MS 的组分之一。HUA 与血糖紊乱

同属于代谢性疾病,且严重影响机体组织器官功能,因此二者的关系越来越受到关注。

一些研究认为,空腹血糖与血尿酸呈反 U 型。Li 等<sup>[1]</sup>横断面研究纳入 100 348 名无糖尿病者,年龄 18~89 岁,其结果支持该观点;同时也对反 U 型的切点进行分析。根据空腹血糖不同(<6.1, 6.1~6.9,  $\geq 7.0$  mmol/L),女性平均血尿酸水平分别为 240.9, 260.2, 259.6  $\mu\text{mol/L}$ , 男性平均血尿酸水平 SUA 为 349.0, 360.8, 331.0  $\mu\text{mol/L}$ , 反 U 型曲线空腹血糖切点女性为 7.5 mmol/L, 男性为 6.5 mmol/L。而在特定人群中, Tromsø 研究认为,超重改变尿酸与 MS 组分的纵向联系,他们观察了 3 087 名女性、2 996 名男性,依据体重指数分层,随访 7 年,结果提示,尿酸是所有观察人群发生 MS 的预测因子,尿酸值每升高 59  $\mu\text{mol/L}$ , MS 的发生风险增加 1.29 倍(95% CI: 1.18~1.41),超重改变了基线尿酸值与血糖升高的相关性<sup>[2]</sup>。Moleŕda 等<sup>[3]</sup>观察 199 例既往被诊断为妊娠糖尿病的女性,随访 5~12 年后 43.2% 发生糖代谢异常(对照组为 12%),表现为空腹

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.04.01

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院糖尿病痛风科,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者:孙丽荣, Email: sunlirong10@sina.com

血糖升高或糖尿病; Logistic 回归分析显示, 尿酸水平升高是其发生糖代谢异常的独立危险因素, 其 *OR* 值为 3.62。值得注意的是, 其尿酸水平几乎均在正常范围  $[(258 \pm 58) \mu\text{mol/L vs. } (230 \pm 50) \mu\text{mol/L}]$ 。美国 2007—2008 年全国健康营养调查显示, 26% 的 20 岁以上痛风患者合并糖尿病<sup>[4]</sup>。而我国青岛学者调查了年龄 35~74 岁的 6 894 名受试者 (39.4% 为男性), 依据  $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$  作为糖尿病诊断标准, 5.7%~6.5% 为糖尿病前期, 结果发现糖尿病前期者尿酸水平较糖耐量正常者、新诊糖尿病及既往糖尿病患者均高, 分别为  $325.1 (82.5) \mu\text{mol/L}$ ,  $310.9 (84.2) \mu\text{mol/L}$ ,  $291.3 (81.7) \mu\text{mol/L}$ ,  $305.2 (83.6) \mu\text{mol/L}$ , 二元 Logistic 回归分析显示, 尿酸可能预测经  $\text{HbA1c}$  确诊的 2 型糖尿病的发生<sup>[5]</sup>。

Jia 等<sup>[6]</sup>对尿酸与血糖关系进行荟萃分析, 纳入 12 项临床队列研究, 参加研究者共 62 834 名。结果显示, 高尿酸者发生空腹血糖异常和 2 型糖尿病的风险增加, 校正后的 *RR* 为 1.54 (95% *CI*: 1.41~1.68)。但二者并非线性关系, 尿酸值在 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5, 7.5 和 8.5 mg/dl, 其发生空腹血糖异常和 2 型糖尿病的校正后 *RR* (95% *CI*) 分别为 1.02 (0.95~1.10), 1.04 (0.94~1.15), 1.10 (0.99~1.22), 1.25 (1.16~1.35), 1.43 (1.31~1.55), 1.50 (1.38~1.63) 和 1.49 (1.34~1.67)。HUA 者发生 2 型糖尿病的 *RR* (95% *CI*) 为 1.67 (1.51~1.86), 非线性关系。上述结果提示, 当血尿酸高于 6.5 mg/dl 时, 其发生糖代谢异常的风险显著增加了 43%~50%。综上所述, 血尿酸水平与血糖异常的风险增加呈正相关, 但具体切点尚未统一。

## 2 HUA 引起糖代谢异常的可能机制

2.1 遗传易感性 既往研究显示, *PK2* 和 *ABCG2* 基因在欧洲人群痛风的发生中起重要作用, 但基因型和表型分析不明确。有研究纳入来自风湿科门诊的 316 例西藏痛风患者, 检测到 *PK2* 和 *ABCG2* 基因的 6 个单核苷酸多态性 (SNP)。 *PK2* 基因 rs2728109 不同基因型携带者血糖水平有明显差异; 同时发现 *ABCG2* 基因 rs3114018 不同基因型携带者尿酸水平差异显著。上述结果提示, *PK2* 和 *ABCG2* 的基因型不同, 可能会导致痛风患者 MS 表型不同<sup>[7]</sup>。

Sun 等<sup>[8]</sup>研究 2 199 例正常糖耐量的住院患者, 结果也提示, 尿酸相关基因 SF1 rs606458 与 2 型糖尿病风险有关; 男性 *LRRC16A* 与 2 h 胰岛素分泌相关,

*SLC22A11* 与稳态模型评估- $\beta$  细胞功能指数和胰岛素分泌有关, *SLC2A9* rs3775948 与 2 h 血糖相关; 女性 *LRP2* rs2544390 和 rs1333049 与空腹胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数和胰岛素分泌相关, *SLC2A9* rs11722228 与 2 h 血糖、2 h 胰岛素和胰岛素分泌相关。

2.2 HUA 与胰岛素抵抗密切相关 研究认为, HUA 是与胰岛素抵抗密切相关的独立危险因素, 甚至认为其可以作为评判胰岛素抵抗的标志物之一<sup>[9-10]</sup>。其机制可能为: (1) *NLRP3* 炎症反应小体途径: Wan 等<sup>[11]</sup>应用小鼠模型及 HepG2、LO2 细胞模型研究尿酸对胰岛素抵抗的作用, 体内和体外结果表明, 尿酸诱导 *NLRP3* 炎症反应小体的活化, 直接引起胰岛素抵抗和胰岛素信号转导受损, 而应用别嘌呤醇降低尿酸水平可抑制小体的活化、使 *NLRP3* 表达下调, 可明显减轻两种细胞模型的尿酸诱导的脂肪积聚、同时对胰岛素信号损伤有所恢复, 提示尿酸通过 *NLRP3* 炎症小体依赖机制调节胰岛素抵抗。(2) 氧化应激途径: Zhi 等<sup>[12]</sup>发现, 在细胞水平, 高尿酸会抑制原代心肌细胞和大鼠心肌细胞 H9C2 的葡萄糖摄取, 增加活性氧簇产生, 并影响胰岛素信号转导通路, 增加胰岛素受体底物 1 磷酸化, 抑制蛋白激酶 B 磷酸化。高尿酸会导致心肌细胞胰岛素抵抗。而急性 HUA 小鼠模型 (以尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾制备) 提示, 糖耐量受损及胰岛素耐量受损, 使磷酸化胰岛素受体底物 1 增加, 磷酸化蛋白激酶 B 对胰岛素的反应受抑制。抗氧化剂 NAC 可逆转上述异常。由此可见, 高尿酸可通过氧化应激诱发心肌细胞胰岛素抵抗。(3) 慢性炎症反应: 不表现为痛风的 HUA 患者常存在尿酸盐结晶引起的全身低度炎症反应, 包括血 C 反应蛋白、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素-6、白细胞介素-1ra、白细胞介素-18 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的升高<sup>[13-14]</sup>。经别嘌呤醇治疗 3 个月后, 尿酸水平降低的同时, 空腹血糖、空腹胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数以及 C 反应蛋白水平得到改善。空腹血糖异常者比例下降。应用别嘌呤醇降尿酸能改善无症状 HUA 者的全身炎症反应及胰岛素抵抗状态<sup>[15]</sup>。

2.3 HUA 可影响胰岛  $\beta$  细胞功能 研究显示, 尿酸是葡萄糖处置指数的主要预测因子。Shimodaira 等<sup>[16]</sup>对 570 名 (216 名女性) 日本非糖尿病患者进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验, 发现女性的血尿酸水平与胰岛素早时相分泌呈负相关, 尿酸可能是预测  $\beta$

细胞功能的独立危险因素。同时,动物实验研究结果表明,HUA会通过氧化应激抑制胰岛 $\beta$ 细胞增殖或增加其凋亡,可能通过核因子- $\kappa$ B-诱导型一氧化氮合酶-一氧化氮信号通路或激活AMP活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶信号通路实现;尿酸还可能增强MafA(胰岛素合成的转录因子之一)蛋白降解而下调其水平,从而减少葡萄糖刺激的胰岛素合成和分泌<sup>[17-18]</sup>。

综上所述,HUA与糖代谢异常密切相关,可预测2型糖尿病的发生;具体机制尚不明确。目前结果表明,高尿酸可能通过多种信号转导途径影响胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能。但由于尿酸同时具有抗氧化和促氧化的双重性,其在人体内的作用相当复杂,关注二者之间的关系将有利于临床诊治。

### 参 考 文 献

- [1] Li H, Zha X, Zhu Y, et al. An invert U-shaped curve: relationship between fasting plasma glucose and serum uric acid concentration in a large health check-up population in China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (16): e3456. DOI: 10.1097/MD.0000000000003456.
- [2] Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Troms Study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16 (1): 85. DOI: 10.1186/s12872-016-0265-8.
- [3] Mołęda P, Fronczyk A, Safranow K, et al. Is uric acid a missing link between previous gestational diabetes mellitus and the development of type 2 diabetes at a later time of life [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e0154921. DOI: 10.1371/journal.pone.0154921.
- [4] 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. e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [5] Xue B, Tan JB, Ning F, et al. Association between serum uric acid and prevalence of type 2 diabetes diagnosed using HbA1c criteria among Chinese adults in Qingdao, China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28 (12): 884-893. DOI: 10.3967/bes2015.122.
- [6] 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 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101 (1): 88-96. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.03.026.
- [7] Ren YC, Jin TB, Sun XD, et al. PDK2 and ABCG2 genes polymorphisms are correlated with blood glucose levels and uric acid in Tibetan gout patients [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15 (1). DOI: 10.4238/gmr.15017447.
- [8] Sun X, Zhang R, Jiang F, et al. Common variants related to serum uric acid concentrations are associated with glucose metabolism and insulin secretion in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (1): e0116714. DOI: 10.1371/journal.pone.0116714.
- [9] Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11 (3): 157-162. DOI: 10.1089/met.2012.0151.
- [10] Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström 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.
- [11] Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. *J Hepatol*, 2016, 64 (4): 925-932. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.022.
- [12] Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, et al. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0147737. DOI: 10.1371/journal.pone.0147737.
- [13] Grainger R, McLaughlin RJ, Harrison AA, et al. Hyperuricaemia elevates circulating CCL2 levels and primes monocyte trafficking in subjects with inter-critical gout [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 (6): 1018-1021. DOI: 10.1093/rheumatology/kes326.
- [14] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (10): 1174-1181.
- [15] Takir M, Kostek O, Ozkok A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia [J]. *J Investig Med*, 2015, 63 (8): 924-929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242.
- [16] Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, et al. The relationship between serum uric acid levels and  $\beta$ -cell functions in nondiabetic subjects [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46 (13): 950-954. DOI: 10.1055/s-0034-1389996.
- [17] Jia L, Xing J, Ding Y, et al. Hyperuricemia causes pancreatic  $\beta$ -cell death and dysfunction through NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e78284. DOI: 10.1371/journal.pone.0078284.
- [18] Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic  $\beta$  cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 375 (1-2): 89-96. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.027.

(收稿日期:2016-06-06)