

2型糖尿病患者血清尿酸水平与肾脏和颈动脉粥样硬化病变的关系

李 洁¹, 张二涛², 杨 丹¹

¹大同市第三人民医院内分泌科, 山西 大同

²长治医学院研究生处, 山西 长治

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月12日

摘 要

目的: 评估2型糖尿病患者血清尿酸水平与尿白蛋白排泄程度以及颈动脉粥样硬化标志物之间的关系。方法: 研究对象为1980例2型糖尿病患者。根据尿酸水平, 将患者分为正常尿酸组($n = 1670$)和高尿酸组($n = 310$)。比较两组患者基线及临床特征。评估研究对象血清尿酸水平与尿白蛋白排泄程度以及主要心血管风险因素的关系, 包括年龄、血脂和HbA1c等; 此外, 还评估血清尿酸水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)和颈动脉斑块(CAP)之间的关系。结果: 与正常尿酸组相比, 高尿酸组患者糖尿病病程、甘油三酯、尿酸、肾脏病变率、心血管疾病发生率、IMT及CAP发生率较高, 而低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和总胆固醇水平较低(所有 $P < 0.05$)。血清尿酸水平与尿白蛋白排泄量的对数呈正相关($r = 0.305, P < 0.001$)。血尿酸水平与IMT呈正相关($r = 0.236, P = 0.008$); 血清尿酸水平和CAP也呈正相关($r = 0.138, P = 0.021$)。多元回归分析表明, 血清尿酸浓度、糖尿病病程、HbA1c和甘油三酯是尿白蛋白排泄对数的独立影响因素(所有 $P < 0.05$)。结论: 2型糖尿病患者血清尿酸水平增高与肾脏和颈动脉粥样硬化病变具有正相关。

关键词

糖尿病, 尿酸, 蛋白尿, 动脉粥样硬化

Relationship between Serum Uric Acid Levels and Renal and Carotid Atherosclerotic Lesions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Jie Li¹, Ertao Zhang², Dan Yang¹

¹Endocrinology Department of the Third People's Hospital of Datong City, Datong Shanxi

文章引用: 李洁, 张二涛, 杨丹. 2型糖尿病患者血清尿酸水平与肾脏和颈动脉粥样硬化病变的关系[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 422-428. DOI: 10.12677/acm.2024.1482232

²Graduate Office of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: Jul. 8th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 12th, 2024

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between serum uric acid concentration, urinary albumin excretion and carotid atherosclerosis markers in type 2 diabetes patients. **Methods:** The subjects were 1980 patients with type 2 diabetes. According to uric acid levels, patients were divided into normal uric acid group ($n = 1670$) and high uric acid group ($n = 310$). Compare baseline and clinical characteristics between two groups of patients. Evaluate the relationship between serum uric acid levels and urinary albumin excretion, as well as major cardiovascular risk factors, including age, blood lipids, and HbA1c, among the study subjects. In addition, the relationship between serum uric acid levels and carotid intima-media thickness (IMT) and carotid plaque (CAP) was also evaluated. **Results:** Compared with the normal uric acid group, the hyper uric acid group had significantly higher duration of diabetes, triglyceride, uric acid, renal lesion rate, incidence of vascular disease, IMT and CAP, and significantly lower levels of low-density lipoprotein, high-density lipoprotein and total cholesterol (all $P < 0.05$). The serum uric acid level was positively correlated with the logarithm of urinary albumin excretion ($r = 0.305$, $P < 0.001$). The serum uric acid level was positively correlated with IMT ($r = 0.236$, $P = 0.008$). The serum uric acid level was also positively correlated with CAP ($r = 0.138$, $P = 0.021$). Multiple regression analysis showed that the serum uric acid concentration, the course of diabetes, HbA1c and triglycerides were independent influencing factors of the logarithm of urinary albumin excretion (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The elevated serum uric acid level was positively correlated with renal and carotid atherosclerotic lesions in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords

Diabetes Mellitus, Uric Acid, Proteinuria, Atherosclerosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

尿酸是人体嘌呤的终末代谢产物。高尿酸血症可导致多种疾病，其中与痛风性关节炎的发病机制最为密切[1]。越来越多的流行病学和临床证据表明，血清尿酸水平与许多心血管危险因素具有正相关，如肥胖、高血压、高脂血症、糖尿病、代谢综合征和亚临床动脉粥样硬化等[2]-[4]。此外，尿白蛋白排泄增加与心血管疾病风险增加 2 倍有关[5]。以往研究证实，高尿酸血症与肾功能不全具有正相关[6]。高尿酸血症在一般人群和糖尿病患者中是导致肾功能障碍的一个单独危险因素。尽管之前有研究表明，高血压患者高尿酸血症和微量白蛋白尿之间存在正相关，但很少有研究涉及 2 型糖尿病患者的高尿酸血症和微量蛋白尿之间的关联[7]。

颈动脉超声检测颈动脉内膜中层厚度(Intima-media thickness, IMT)和颈动脉斑块(Carotid artery plaques, CAP)可预测心血管疾病的发生风险。作为动脉粥样硬化疾病的替代指标，CAP 约占卒中和冠状动脉疾病风险的 1/5 [8]。关于尿酸水平与颈动脉粥样硬化(如 IMT 和 CAP)之间的关系，之前已有研究，

但得出的结果相互矛盾。一项基于人群的横断面调查显示,在2型糖尿病患者中,尿酸水平与代谢综合征正相关,并且是颈动脉粥样硬化的独立危险因素[9]。而另一项研究表明,在糖尿病患者中,尿酸水平与高血压和代谢综合征也具有正相关,但与动脉粥样硬化无关[10]。因而本研究旨在探讨2型糖尿病患者中血清尿酸水平与肾脏和颈动脉粥样硬化病变的关系。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

研究对象为2020年12月至2023年10月在大同市第三人民医院就诊的1980例2型糖尿病患者。入选标准:1)年龄在35至80岁之间;2)符合世界卫生组织发布的2型糖尿病诊断标准;3)所有患者均检测血清尿酸浓度。排除标准:1)排除正在服用任何可能干扰尿酸代谢的药物(如别嘌醇、呋塞米和噻嗪类等);2)泌尿系统感染;3)肝、肾功能异常。根据尿酸水平,将患者分为正常尿酸组($n = 1670$)和高尿酸组($n = 310$)。男性血尿酸水平为7.06 mg/dL,女性血尿酸水平为6.05 mg/dL均属于高尿酸血症。患者或其家属均签署知情同意书。

2.2. 实验室检测

血清尿酸水平通过尿酸酶过氧化物酶法测量。使用标准酶法评估血清总胆固醇、高密度脂蛋白和甘油三酯浓度。使用高效液相色谱法测定HbA1c。采用免疫浊度法测定尿白蛋白排泄量。肾病分级如下:正常白蛋白尿,尿白蛋白排泄量 < 30 mg/g Cr;微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄量 $30 \sim 300$ mg/g Cr;大量蛋白尿,尿白蛋白排泄量 > 300 mg/g Cr [11]。

2.3. 超声评估颈动脉IMT和CAP

采用彩色多普勒超声诊断仪进行颈动脉超声检查。由有资格的超声医师进行检查。IMT测定为颈总动脉分叉远端约1.5 cm处。IMT为左、右侧颈总动脉内中膜厚度的平均值。CAP定义为从中膜外膜界面到管腔-内膜界面的厚度 ≥ 1.5 mm的局灶性区域,或存在比周围血管壁至少增厚50%的局灶性管壁。

2.4. 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件进行数据分析。计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示;计数资料用频数和百分比表示。由于尿白蛋白排泄量呈偏斜分布,在进行相关和回归分析之前进行对数变换。通过Pearson相关分析血清尿酸浓度与尿白蛋白排泄对数、IMT和CAP之间的关系,以及血清尿酸水平和年龄、血糖控制或其他变量之间的关系。为了检验各种因素对尿白蛋白排泄对数的影响,将以下可能影响白蛋白尿因素视为多元回归分析的自变量:血清尿酸浓度、年龄、糖尿病病程、体重指数、HbA1c、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般特征比较

研究对象血清尿酸水平范围在1.7~9.1 mg/dL之间。表1显示了有、无高尿酸血症亚组的基线特征。两组患者平均年龄及男性比例相似。高尿酸组患者糖尿病病程高于正常尿酸组($P < 0.05$)。两组患者体重指数、收缩压和舒张压差异均无统计学意义。两组患者空腹血糖和HbA1c差异无统计学意义。高尿酸组患者低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和总胆固醇水平低于正常尿酸组,而甘油三酯水平高于正常尿酸组(所有 $P < 0.05$)。高尿酸组患者平均尿酸水平高于正常尿酸组($P < 0.05$)。高尿酸组患者肾脏病变率及心血管疾病发生率高于正常尿酸组($P < 0.05$)。高尿酸组患者IMT及CAP发生率均高于正常尿酸组($P < 0.05$)。

Table 1. Comparison of general characteristics between two groups of patients
表 1. 两组患者一般特征比较

参数	正常尿酸组(n = 1670)	高尿酸组(n = 310)	P 值
	57.1 ± 6.2	57.8 ± 6.3	0.729
男/女	920/750	140/170	0.093
糖尿病病程(年)	14.6 ± 1.9	19.5± 2.1	0.014
体重指数(kg/m ²)	31.9 ±4.3	33.2 ± 3.7	0.205
收缩压(mmHg)	132.5 ± 16.7	132.0± 15.3	0.987
舒张压(mmHg)	74.8 ± 9.4	72.5 ± 8.9	0.712
空腹血糖(mg/dL)	174.3 ± 19.4	179.2 ± 20.5	0.376
HbA1c (%)	8.7 ± 1.6	8.9 ± 1.4	0.898
低密度脂蛋白(mg/dL)	93.6 ± 10.23	81.2 ± 8.9	0.009
高密度脂蛋白(mg/dL)	47.2 ± 5.3	40.7 ± 4.9	0.019
甘油三酯(mg/dL)	133.9 ± 15.9	144.0 ± 17.3	0.011
总胆固醇(mg/dL)	166.5 ± 23.4	153.1 ± 16.3	0.025
尿酸(mg/dL)	4.6 ± 0.5	7.4 ± 0.8	0.003
肾病(正常/微量/大量蛋白尿)	1200/400/60	200/70/40	0.011
心血病疾病, n (%)	170 (10.2)	100 (32.3)	<0.001
IMT (mm)	0.8 ± 0.1	1.4 ± 0.2	0.015
CAP, n (%)	634 (38.0)	192 (62.0)	0.038

3.2. 血清尿酸与其他变量相关性分析

血清尿酸水平和其他变量之间的关系如表 2 所示。血清尿酸水平与年龄、糖尿病病程、体重指数、HbA1c、血压及血脂之间没有显著相关性。血清尿酸水平与尿蛋白排泄量对数呈正相关($r = 0.305$, $P < 0.001$), 结果提示血清尿酸增加与肾脏病变具有正相关。血清尿酸水平与 IMT 呈正相关($r = 0.236$, $P = 0.008$); 血清尿酸水平和 CAP 也呈正相关($r = 0.138$, $P = 0.021$), 结果提示血清尿酸增加与颈动脉粥样硬化病变具有正相关。

Table 2. Correlation between serum uric acid levels and other variables
表 2. 血清尿酸水平与其他变量的相关性

参数	r	P 值
年龄	0.018	0.763
糖尿病病程	-0.012	0.893
体重指数	0.062	0.252
HbA1c	-0.074	0.189

续表

收缩压	-0.053	0.345
舒张压	-0.096	0.081
总胆固醇	-0.011	0.864
甘油三酯	0.065	0.248
高密度脂蛋白	-0.056	0.334
IMT	0.236	0.008
CAP	0.138	0.021
尿白蛋白排泄对数	0.305	<0.001

3.3. 尿白蛋白独立影响因素分析

多元回归分析表明,血清尿酸水平、糖尿病病程、HbA1c 和甘油三酯水平是尿白蛋白独立影响因素(所有 $P < 0.05$)。见表 3。上述结果提示血清尿酸增加也与蛋白尿具有正相关。

Table 3. Independent influencing factors of logarithm of urinary albumin excretion

表 3. 尿白蛋白排泄量对数的独立影响因素

参数	β	P 值
糖尿病病程	0.262	<0.001
HbA1c	0.168	0.004
甘油三酯	0.127	0.479
收缩压	0.281	0.113
尿酸	0.275	<0.001

4. 讨论

本研究评估了 2 型糖尿病患者血清尿酸水平与蛋白尿以及颈动脉粥样硬化标志物(如 IMT 和 CAP)之间的关系。本研究结果显示,2 型糖尿病患者血清尿酸和尿白蛋白、IMT 和 CAP 具有正相关;而且血清尿酸是尿白蛋白的独立影响因素。

根据流行病学研究,高尿酸血症在一般人群和糖尿病患者中是导致肾功能障碍的一个单独危险因素[12]。以往研究表明,高尿酸血症可导致内皮功能障碍,以及肾脏肥大[13]。也有研究指出,高尿酸血症患者降低尿酸与减缓肾脏疾病进展有关,这表明了尿酸在肾脏异常中的关键作用,并提示通过降低血清尿酸浓度来减少可能影响到糖尿病患者尿白蛋白排泄程度[14]。此外,2 型糖尿病患者一般存在胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗可能与尿白蛋白排泄率增加及血清尿酸浓度升高有关[15]。胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症会减少肾脏排泄,增加肾脏重吸收,并增加尿酸的产生[16]。在本研究中,高尿酸组患者心血管疾病(包括高血压)发生率高于正常尿酸组。而高血压患者高尿酸血症和微量白蛋白尿之间存在正相关[7]。所以 2 型糖尿病患者血清尿酸增加与肾脏病变具有正相关也可能与高血压的发生有关系。最后,一些药物,包括氯沙坦、西尼地平、非诺贝特和阿托伐他汀,可以降低血清尿酸浓度。然而,即使排除了接受这些药物治疗的患者,本研究中血清尿酸浓度也与尿白蛋白排泄对数呈正相关。

尿酸具有多种促动脉粥样硬化特性,包括内皮细胞活化、血小板活化和血小板粘附性增加。尿酸促

进血管平滑肌增殖并上调血小板衍生生长因子和单核细胞趋化蛋白-1 的表达[17]。尿酸还被证明可以促进单核细胞产生白细胞介素[18]。本研究结果也表明,患有或不患有心血管疾病的患者血清尿酸浓度没有显著差异。然而,血清尿酸水平与颈动脉 IMT 和 CAP 显著相关,这是动脉粥样硬化的早期临床标志物。换句话说,无论临床表现如何,血清尿酸浓度都与动脉粥样硬化的严重程度相关。

本研究的局限性包括横断面设计,以及糖尿病、高血压和血脂异常治疗对结果的影响。然而,正在进行治疗必然使 2 型糖尿病患者的分析复杂化。虽然我们无法确定高尿酸血症是否与糖尿病具有因果关系,但这些发现提示,高尿酸血症合并糖尿病可能与糖尿病肾病进展和动脉粥样硬化风险增加相关。一般来说,我们很少关注尿酸作为糖尿病肾病和动脉粥样硬化进展的因素。然而,高尿酸血症在糖尿病患者中很常见,并且通过改变生活方式和药物治疗很容易降低血清尿酸浓度。因此,阐明尿酸在糖尿病肾病和动脉粥样硬化病变中的作用具有临床意义。

总之,本研究结果表明,2 型糖尿病患者血清尿酸水平增高与肾脏和颈动脉粥样硬化病变具有正相关。下一步需要大型前瞻性试验和干预性研究来更好地评估尿酸对 2 型糖尿病患者糖尿病肾病和动脉粥样硬化病变的影响。

基金项目

大同市平台基地项目(2020189)。

参考文献

- [1] 王辉, 曾昊, 吴奇平, 等. 痛风急性发作期高尿酸血症与尿酸水平正常的临床特点对比研究[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(10): 704-706.
- [2] Lim, D., Lee, Y., Park, G., Choi, S.W., Kim, Y., Lee, S., et al. (2019) Serum Uric Acid Level and Subclinical Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals: An Observational Cohort Study. *Atherosclerosis*, **288**, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.017>
- [3] 杨洋, 龚艳春. 无症状高尿酸血症与心血管疾病和肾脏疾病关系的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(5): 366-370.
- [4] 陈月, 夏云龙. 心房颤动与血清尿酸水平的相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(5): 792-795.
- [5] 贾伟, 王霜, 刘利慧. 2 型糖尿病患者心血管自主神经病变与尿白蛋白排泄率和心肌功能的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(4): 281-285.
- [6] 钱莹, 马晓波, 高琛妮, 等. 慢性肾脏病患者高尿酸血症与高血压的关联分析[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(2): 160-165.
- [7] Tseng, C. (2005) Correlation of Uric Acid and Urinary Albumin Excretion Rate in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan Region. *Kidney International*, **68**, 796-801. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00459.x>
- [8] Kopczak, A., Schindler, A., Bayer-Karpinska, A., Koch, M.L., Sepp, D., Zeller, J., et al. (2020) Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2212-2222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.532>
- [9] 杨贞, 赵杰. 2 型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素[J]. 中华养生保健, 2022, 40(15): 8-11.
- [10] Li, L., Dong, X., Li, M., Zhang, R., Li, T., Shen, J., et al. (2015) Serum Uric Acid Levels Are Associated with Hypertension and Metabolic Syndrome but Not Atherosclerosis in Chinese Inpatients with Type 2 Diabetes. *Journal of Hypertension*, **33**, 482-490. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000417>
- [11] 沈军, 王弘明, 黄盛. 一氧化氮, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等与慢性肾病分级的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(3): 394-396.
- [12] Tseng, C.H., Chong, C.K., Tseng, C.P. and Tai, T.Y. (2007) The Association between Urinary Albumin Excretion and Ankle-Brachial Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Age and Ageing*, **37**, 77-82. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm148>
- [13] 李晓霞. 高尿酸血症与血管内皮细胞功能障碍的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(2): 173-176.
- [14] 楚修林, 楚旭. 高尿酸血症与肾脏疾病的关系研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(33): 76-78.

- [15] 王娇, 王秋月, 马小羽, 等. 2 型糖尿病患者不同尿白蛋白排泄率血清淀粉样蛋白 A 与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(2): 145-147.
- [16] 刘影. 非布司他治疗高尿酸血症合并胰岛素抵抗的效果分析[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2022, 29(9): 40-43.
- [17] Zhang, X., Nie, Q., Zhang, Z., Zhao, J., Zhang, F., Wang, C., *et al.* (2021) Resveratrol Affects the Expression of Uric Acid Transporter by Improving Inflammation. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 564.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12203>
- [18] 李葵花, 王喜福, 李璐, 等. 高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(1): 85-89.