



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.014

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.014

• 论著 •

2 型糖尿病患者血清尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究

叶启宝 马维青 陈丽

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清尿酸 (SUA) 水平与非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的相关性。**方法** 纳入 550 例 T2DM 患者,其中合并 NAFLD 者 208 例 (T2DM 伴 NAFLD 组),不合并 NAFLD 者 342 例 (T2DM 不伴 NAFLD 组),检测其体重指数 (BMI)、ALT、AST、 γ 谷氨酰转氨酶 (γ -GT)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、SUA、尿蛋白/肌酐 (ACR)、糖化血红蛋白 (HbA1c)。根据 SUA 水平四分位数将纳入患者分为 4 组:Q1 组 132 例 ($\leq 233.6 \mu\text{mol/L}$)、Q2 组 130 例 (233.7 ~ 298.0 $\mu\text{mol/L}$)、Q3 组 140 例 (299.0 ~ 336.0 $\mu\text{mol/L}$) 和 Q4 组 148 例 ($\geq 337.0 \mu\text{mol/L}$),采用 *logistic* 回归分析探讨 SUA 水平与 T2DM 患者 NAFLD 患病风险的关系。**结果** T2DM 伴 NAFLD 组患者的 BMI、ALT、AST、 γ -GT、TG、TC、LDL-C 和 SUA 水平均明显高于 T2DM 不伴 NAFLD 组 ($P < 0.05$),年龄和糖尿病病程均明显低于 T2DM 不伴 NAFLD 组 ($P < 0.05$)。Q1 ~ Q4 组 NAFLD 患病率分别为 27.3% (36/132)、36.2% (47/130)、40% (56/140) 和 46.6% (69/148),4 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.56, P = 0.009$)。校正相关因素后, Q4 组 NAFLD 患病风险明显高于 Q1 组 ($OR = 3.07, 95\% CI 1.56 \sim 7.37$)。**结论** SUA 水平与 T2DM 患者发生 NAFLD 密切相关,SUA 水平升高是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素。

[关键词] 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 血清尿酸

随着社会经济发展和人们生活方式改变,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生率越来越高,已成为我

国乃至全球第一大慢性肝脏疾病,NAFLD 不仅可以导致肝脏不良结局,而且还与代谢综合征 (MS)、2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病及结直肠癌肿瘤等的发生密切相关^[1-2],严重危害人类健康。T2DM 和 NAFLD 由于具有共同的危险因素而常并存。流行病学调查研究结果显示,普通成人的 NAFLD 患病率为 6.3% ~ 45.0%

基金项目:安徽医科大学校科研基金资助项目 (2015xkj061)

作者单位:230061 合肥,安徽医科大学第三附属医院 合肥市滨湖医院内分科

[5] 张丽芬,王培燊,刘玲. 非酒精性脂肪肝合并代谢综合征的相关因素分析[J]. 临床荟萃,2019,34(6):545-548.

[6] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):328-357.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.

[8] Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(20):2473-2488.

[9] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia [J]. *Am J Med*, 2007, 120(5):442-447.

[10] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [J]. *Ann Med*, 2011, 43(8):617-649.

[11] Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14:70.

[12] Choi H, Kim HC, Song BM, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 64:51-58.

[13] Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2011, 60(4):1258-1269.

[14] Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 29:3-8.

[15] Wang JY, Chen YL, Hsu CH, et al. Predictive value of serum uric acid levels for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4):753-756. e752.

[16] Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:127596.

[17] Cibickova L, Langova K, Vaverkova H, et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(3):481-487.

[18] 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.

(收稿日期:2019-11-08)

(本文编辑:张一冰)

(中位数 25.2%, 95% CI 22.1% ~ 28.7%)^[3], 而在 T2DM 患者中 NAFLD 的发生率高达 60% ~ 80%^[4]。因此, 我们亟需高度重视 T2DM 合并 NAFLD 带来的不良后果。近年来的研究表明, 在健康体检人群中, 血清尿酸(SUA)水平与 NAFLD 的发病率密切相关^[5-7], 而在糖尿病患者中两者的关系尚不十分明确, 本研究通过探讨 T2DM 患者 SUA 水平与 NAFLD 的相关性, 旨在为临床防治 T2DM 的相关肝脏不良结局提供理论依据。

对象与方法

1. 对象: 收集 2015 年 6 月 ~ 2018 年 6 月于我科住院的 T2DM 患者 550 例, 其中男 340 例, 女 210 例, 年龄 40 ~ 77 岁。根据是否合并 NAFLD 将其分为两组: T2DM 不伴 NAFLD 组 342 例, 男 206 例, 女 136 例, 平均年龄(62.4 ± 11.3)岁。T2DM 伴 NAFLD 组 208 例, 男 134 例, 女 74 例, 平均年龄(53.5 ± 13.8)岁。T2DM 诊断符合 1999 年 WHO 标准; NAFLD 诊断符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》中的标准^[8]。排除标准: (1) 糖尿病急性并发症、感染、近期手术及创伤等应激情况; (2) 病毒性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、遗传性肝病、自身免疫性肝病、妊娠和哺乳、全胃肠外营养、炎症性肠病、乳糜泻、甲状腺功能减退症、库欣综合征、脂质萎缩性糖尿病等; (3) 其他使用影响 SUA 水平的药物等。

2. 方法: 收集所有入组患者的身高、体重, 计算 BMI; 测量其晨起安静状态下血压。应用美国 BECKMAN DXC800 型全自动生化分析仪检测 ALT、AST、 γ 谷氨酰转氨酶(γ -GT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、SUA、血肌酐(SCr)、尿蛋白/肌酐(ACR)。应用德国 BIO-RADD-10 型高压液相分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)。由专业的影像学医师应用飞利浦 IU22 彩色超声诊断仪对所有患者进行腹部超声检查。估算的肾小球滤过率[eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] = $175 \times \text{SCr}(\mu\text{mol/L})^{-1.154} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.203} \times 0.742$ (女性)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析探讨 SUA 水平与 T2DM 患者 NAFLD 患病风险的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者的临床资料比较: 与 T2DM 不伴 NAFLD 组比较, T2DM 伴 NAFLD 组患者的年龄较低、糖尿病病程较短, SUA、BMI、AST、ALT、 γ -GT、TG、TC、LDL-C 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。但两组间其他指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. T2DM 患者 SUA 水平与 NAFLD 患病风险的 logistic 回归分析结果: 根据 SUA 水平四分位数将 550 例 T2DM 患者分为 4 组: Q1 组($\leq 233.6 \mu\text{mol/L}$) 132 例、Q2 组(233.7 ~ 298.0 $\mu\text{mol/L}$) 130 例、Q3 组(299.0 ~ 336.0 $\mu\text{mol/L}$) 140 例和 Q4 组($\geq 337.0 \mu\text{mol/L}$) 148 例。4 组 NAFLD 患病率分别为 27.3% (36/132)、36.2% (47/130)、40% (56/140) 和 46.6% (69/148), 4 组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.56, P = 0.009$)。logistic 回归分析结果显示, 随着 SUA 水平升高, 发生 NAFLD 的风险增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。校正相关因素后结果显示, Q4 组 NAFLD 的患病风险明显高于 Q1 组($OR = 3.07, 95\% CI 1.56 \sim 7.37$)。见表 2。

讨论

有研究表明, 高 SUA 水平是健康人群发生 NAFLD 的独立危险因素, 随着 SUA 水平升高, NAFLD 发生风险也相应增加^[6]。即使 SUA 水平在正常参考值范围内, SUA 水平升高仍然是 NAFLD 发病的一项危险因素^[9]。近年来发现 SUA 作为体内嘌呤的代谢产物, 与

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	ACR (mg/mmol)	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	SUA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
T2DM 伴 NAFLD 组	208	134/74	53.5 ± 13.8	5(1.2, 7.6)	28.5 ± 2.5	134.9 ± 9.8	19.8 ± 9.5	63.29 ± 22.35	310.8 ± 68.9
T2DM 不伴 NAFLD 组	342	206/136	62.4 ± 11.3 ^a	6(2.3, 8.2) ^a	24.2 ± 2.1 ^a	134.8 ± 8.4	18.7 ± 7.1	62.63 ± 21.34	270.2 ± 44.7 ^a
组别	例数	HbA1c (%)	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	γ -GT (IU/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
T2DM 伴 NAFLD 组	208	10.1 ± 1.2	94.0 ± 2.4	31.8 ± 10.4	29.6 ± 6.3	34.7 ± 6.3	3.3 ± 1.4	5.4 ± 1.3	3.1 ± 0.8
T2DM 不伴 NAFLD 组	342	9.6 ± 0.8	95.0 ± 5.3	23.3 ± 5.4 ^a	25.9 ± 4.8 ^b	25.3 ± 8.1 ^a	2.4 ± 0.9 ^a	4.7 ± 0.8 ^a	2.1 ± 0.7 ^a

注: 与 T2DM 不伴 NAFLD 组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

表 2 T2DM 患者 SUA 水平与 NAFLD 患病风险的

logistic 回归分析结果

	组别	OR 值	95% CI	趋势 P 值
模型 1	Q1 组	1	-	<0.001
	Q2 组	1.63	1.08 ~ 2.89	
	Q3 组	2.01	1.28 ~ 3.86	
	Q4 组	3.79	2.49 ~ 5.25	
模型 2	Q1 组	1	-	<0.001
	Q2 组	1.79	1.23 ~ 2.94	
	Q3 组	2.29	1.36 ~ 4.27	
	Q4 组	3.14	1.98 ~ 5.09	
模型 3	Q1 组	1	-	0.009
	Q2 组	1.59	0.69 ~ 3.13	
	Q3 组	2.13	1.88 ~ 6.74	
	Q4 组	3.07	1.56 ~ 7.37	

注:模型 1:未校正影响因素;模型 2:校正性别、年龄;模型 3:校正性别、年龄、糖尿病病程、收缩压、BMI、FPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C、SCr

肥胖和糖代谢、脂代谢紊乱密切相关。肥胖及 T2DM 患者的 SUA 水平显著高于正常人群,且 SUA 水平升高也是心脑血管疾病的独立危险因素^[10]。

NAFLD 作为 MS 的组分之一,与肥胖、脂代谢异常、糖代谢异常等 MS 各组分密切相关,被认为是 MS 在肝脏的表现^[11-12]。本研究发现,T2DM 伴 NAFLD 组患者的 BMI、ALT、AST、 γ -GT、TC、TG 和 LDL-C 水平均明显高于不伴 NAFLD 组,也证实了 NAFLD 与 MS 密切相关。两组间 HbA1c 和血压比较差异均无统计学意义,可能是因为患者在纳入研究前接受了控制血压、血糖的治疗。高水平 SUA 和 NAFLD 常同时存在于 T2DM 患者中,但目前两者之间的关系尚不清楚。本研究发现,T2DM 伴 NAFLD 组患者的 SUA 水平明显高于 T2DM 不伴 NAFLD 组,且 NAFLD 的患病率随着 SUA 水平的升高而逐渐增高。校正相关影响因素后,SUA 水平升高仍然是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素,与既往研究结果一致^[13]。考虑其可能机制为:尿酸可诱导胰岛素抵抗(IR)和体内外胰岛信号损伤,直接诱导肝细胞内脂质沉积,而 IR 可进一步导致肝细胞内脂肪过量沉积^[14]。IR 还可引起体内尿酸生成增多及排泄障碍,进一步导致高尿酸血症,且 IR 同时参与 NAFLD 的发生^[15]。尿酸通过激活肝细胞内的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体的信号通路,进一步诱发慢性炎症,促进 NAFLD 发生^[16]。此外,尿酸还可诱导肝细胞内固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)的表达,进而促进脂质合成酶的表达及肝细胞脂肪堆积^[17]。

综上,T2DM 患者的 SUA 水平与 NAFLD 发生密切相关,SUA 水平升高是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立

危险因素。SUA 水平可作为预测 T2DM 合并 NAFLD 的一项筛查指标。因此,对于 T2DM 合并 NAFLD 患者,临床上除了强调降糖、降压、调脂等治疗外,还应关注其 SUA 水平。合并高尿酸血症患者应通过改善生活方式(包括低嘌呤饮食、控制体重、戒烟限酒)及早期干预,防止脂肪肝发生发展。而 NAFLD 也会加剧糖、脂代谢紊乱,从而加重 T2DM 并发症的发生发展,因此早期发现和治疗 NAFLD 也有利于改善糖尿病患者的预后。但本研究为一项横断面调查,明确 SUA 与 NAFLD 的因果关系尚需大样本的前瞻性研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.
- [2] 匡爱霞,王忠莉,苟棋玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(4):284-285.
- [3] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology,2016,64(1):73-84.
- [4] Vernon G,Baranova A,Younossi ZM. Systematic review;theepidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease andnon-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. A liment Pharmacol Ther,2011,34(3):274-285.
- [5] 徐锦秀,张军霞. 高尿酸血症在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制和研究进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(10):718-720.
- [6] 范能光,张丽娟,夏振华,等. 血清尿酸与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(8):678-682.
- [7] 胡卫,汤绍辉. 非酒精性脂肪肝与高尿酸血症的相关性分析[J]. 临床内科杂志,2013,30(10):690-691.
- [8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(6):483-487.
- [9] 龚丽青,李莉,赵效国,等. 正常血尿酸水平与非酒精性脂肪肝关系[J]. 卫生研究,2014,43(1):37-39.
- [10] Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis[J]. Arch Med Sci,2018,14(6):1233-1244.
- [11] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(10):2103-2108.
- [12] Fabbrini E, Magkos F. Hepatic Steatosis as a Marker of Metabolic dysfunction[J]. Nutrients,2015,7(6):4995-5019.
- [13] 延华,刘娅萍,柴春艳,等. 老年非酒精性脂肪肝病与血尿酸及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 临床内科杂志,2017,34(1):59-60.
- [14] 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.
- [15] Perez-Ruiz F, Aniel-Quiroga MA, Herrero-Beites AM, et al. Renal clearance of uric acid is linked to insulin resistance and lower excretion of sodium in gout patients[J]. Rheumatol Int,2015,35(9):1-6.
- [16] Hoque R, Vodovotz Y, Mehal W. Therapeutic strategies in inflammasome mediated diseases of the liver[J]. J Hepatol,2013,58(5):1047-1052.
- [17] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes[J]. Lab Invest,2014,94(10):1114-1125.

(收稿日期:2019-11-10)

(本文编辑:张一冰)