

2 型糖尿病患者血尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性分析

夏振华, 范能光, 张丽娟*

(上海市第一人民医院松江分院内分泌科, 上海 201600)

[摘要] 目的:研究 2 型糖尿病(type 2 diabetic patients, T2DM)患者中血尿酸(serum uric acid, SUA)水平与非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)之间的关系。方法:533 例 T2DM 患者按 SUA 的四分位数将其分为 4 组(Q1~Q4),分析 SUA 水平与代谢指标及 NAFLD 之间的关系。结果:随着 SUA 水平的升高, T2DM 患者的体重指数(body mass index, BMI)、收缩压、甘油三酯、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著升高,而高密度脂蛋白胆固醇则明显降低(组间趋势 $P < 0.05$);同时,患者的肝损标志物丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶亦随着 SUA 的升高而显著升高(组间趋势 $P < 0.001$)。此外,从 Q1 组至 Q4 组,NAFLD 的患病率逐渐递增(分别为 41.2%、54.9%、59.3%和 71.8%,组间趋势 $P < 0.001$);多元 Logistic 回归分析进一步发现,在校正性别、年龄、BMI 等因素后, Q4 组的 NAFLD 患病风险较 Q1 组增加 239%(OR=3.39, $P=0.011$)。结论:T2DM 患者中 SUA 与 NAFLD 密切相关,是 NAFLD 的独立危险因素。

[关键词] 2 型糖尿病;尿酸;非酒精性脂肪肝

[中图分类号] R587.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-051-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160110

Association between serum uric acid and NAFLD in type 2 diabetic patients

Xia Zhenhua, Fan Nengguang, Zhang Lijuan*

(Department of Endocrinology, Songjiang Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201600, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between serum uric acid(SUA)and nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) in type 2 diabetic patients(T2DM). **Methods:** A total of 533 T2DM subjects were recruited to undergo anthropometric measurements and fasting blood sampling for biochemical assay such as blood glucose, lipid, uric acid and insulin. All subjects were divided into four groups according to the quartiles of SUA, and we compared the differences of metabolic indexes among them and analyzed the association between SUA level and NAFLD. **Results:** BMI, SBP, TG, fasting insulin and insulin resistance index (HOMA-IR) were significantly elevated with the increase of SUA concentration (P for trend < 0.05). Similarly, ALT and AST was increased with the elevation of SUA. The prevalence rates of NAFLD in participants with increasing SUA quartiles were 41.2%, 54.9%, 59.3% and 71.8%, respectively (P for trend < 0.001). Logistic regression analysis showed that the risk of NAFLD was increased by 239% in participants of the fourth SUA quartile as compared with participants in the first quartile. **Conclusion:** SUA was significantly and independently associated with NAFLD in T2DM patients.

[Key words] type 2 diabetes; uric acid; nonalcoholic fatty liver disease

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(01):051-054, 72]

随着人们生活方式的改变,非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率迅速增加,已成为目前最为常见的慢性肝脏疾病。研究表明,NAFLD 与肥胖、血脂紊乱、高血糖、高血压等代谢综合征各组分密切相关,被认为是代谢综合

征在肝脏的表现^[1]。尿酸作为体内嘌呤的代谢产物,同样与肥胖等代谢紊乱密切相关。近年来研究发现,在普通人群中,血清尿酸水平(serum uric acid, SUA)与 NAFLD 密切相关^[2],可能参与 NAFLD 的发生,但在糖尿病人群中两者之间的关系尚不清楚。本课题通过对 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中 SUA 水平与 NAFLD 的相关性研究,进一步探讨 SUA 在该人群 NAFLD 发生中的可能作用。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81400785)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 891158@163.com

1 对象和方法

1.1 对象

选取本院内分泌科 2010 年 2 月—2013 年 7 月住院的 T2DM 患者 606 例,在排除已知肝脏疾病(慢性肝炎、肝硬化、肝癌及血吸虫性肝病等)、过度饮酒(饮酒折合乙醇量男性每周 ≥ 140 g,女性每周 ≥ 70 g)、肾功能不全、严重的心肺等疾病后,共 533 例患者纳入本次研究。其中男 262 例(49.2%),女 271 例(50.8%)。将整个研究人群按照性别特异的 SUA 四分位数分为 4 组:Q1: ≤ 251.8 $\mu\text{mol/L}$ (男)和 ≤ 212.5 $\mu\text{mol/L}$ (女);Q2:251.9~303.0 $\mu\text{mol/L}$ (男)和 212.6~264.5 $\mu\text{mol/L}$ (女);Q3:303.1~366.8 $\mu\text{mol/L}$ (男)和 264.6~316.0 $\mu\text{mol/L}$ (女);Q4: ≥ 366.9 $\mu\text{mol/L}$ (男)和 ≥ 316.1 $\mu\text{mol/L}$ (女)。

1.2 方法

1.2.1 病史采集及查体

常规询问患者病史、饮酒史,记录性别、年龄、病程,测量血压(mmHg)、身高(m)、体重(kg),体重指数(body mass index, BMI)=体重/身高²(kg/m²)。

1.2.2 生化指标检测及腹部 B 超

隔夜禁食 8 h,次晨空腹抽血测定血糖(FPG)、胰岛素(FIns)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)、SUA。稳态模型法评估胰岛素抵抗指数:HOMA-IR=FPG(mmol/L)×FIns(U/mL)/22.5。血生化指标测定使用酶法和免疫比浊法,HbA1c 用高压液相法。所有患者均空腹接受腹部超声检查,评估肝内脂肪沉积情况。

1.2.3 诊断标准

T2DM 参照 WHO1999 年的诊断标准;NAFLD 参照中华肝脏病学学会脂肪肝及酒精性肝病学会 2006 年制定的非酒精性脂肪性肝病诊疗指南中的 B 超诊断标准^[3]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。正态分布变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布变量以中位数(四分位数间距)表示,并经自然对数转换后分析。组间比较用方差分析;计数资料用 χ^2 检验。两变量及多变量之间的相关性采用 Pearson 相关分析及多元线性回归分析;NAFLD 的危险因素采用 Logistic 多元回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析

本研究人群中,男性 SUA 显著高于女性[(312.0 \pm 92.2) $\mu\text{mol/L}$ vs. (271.3 \pm 85.7) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$]。NAFLD 的患病率为 57.3%,其中男性 NAFLD 患病率 58.2%,女性 55.3%,两者无显著差异($P > 0.05$)。根据病程将研究对象分为糖尿病初发组和非初发组,结果表明两组之间 SUA 水平无显著性差异[(288.5 \pm 89.8) $\mu\text{mol/L}$ vs. (292.5 \pm 91.8) $\mu\text{mol/L}$, $P > 0.05$],但糖尿病初发组 NAFLD 的患病率显著高于非初发组(67.0% vs. 50.7%, $P < 0.001$)。此外,根据有无 NAFLD 将研究对象分成两组,与单纯 T2DM 组相比,合并 NAFLD 组其 SUA 显著升高[(307.3 \pm 92.1) $\mu\text{mol/L}$ vs. (270.5 \pm 85.5) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$]。

根据性别特异的 SUA 四分位数将本人群分为 4 组。如表 1 所示,随着 SUA 的升高,BMI、收缩压(SBP)、TG、Scr、空腹胰岛素以及 HOMA-IR 水平均显著升高,而 HDL-C 则明显降低(组间趋势 P 均 < 0.05)。同时,患者的肝损标志物 ALT 和 AST 亦随着 SUA 的升高而显著升高(组间趋势 $P < 0.001$)。另外,从 Q1 组至 Q4 组,患者的 DBP 和 FPG 水平分别有轻度上升和下降趋势,而年龄、糖尿病病程、口服糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖、HbA1c、TC 和 LDL-C 则无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 SUA 的相关因素分析

为进一步探讨 SUA 与人体学指标以及各代谢指标之间的关系,首先进行了两变量之间的 Pearson 相关性分析。结果显示,SUA 与男性、BMI、SBP、TG、Scr、空腹胰岛素以及 HOMA-IR 呈显著正相关,而与 HbA1c 及 HDL-C 则呈显著负相关(表 2)。

此外,为明确 SUA 的独立相关因素,以 SUA 为因变量,性别、年龄、BMI、SBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c、Scr、空腹胰岛素、HOMA-IR 等指标为自变量进行多元线性回归分析。结果表明:男性(标准化 $\beta=0.091$, $P=0.038$)、BMI(标准化 $\beta=0.232$, $P < 0.001$)、TG(标准化 $\beta=0.152$, $P < 0.001$)和 Scr(标准化 $\beta=0.312$, $P < 0.001$)是 SUA 水平的独立相关因素(表 2)。

2.3 SUA 与 NAFLD 患病率及患病风险的相关性

通过卡方检验比较 SUA Q1 至 Q4 各组 NAFLD 患病率的差异。如图 1 所示,从 Q1 至 Q4 组,NAFLD 的患病率分别为 41.2%、54.9%、59.3%和 71.8%,呈剂量依赖性关系(组间趋势 $P < 0.001$)。并且,与 Q1

组相比,Q2、Q3、Q4 组的 NAFLD 患病率均显著升高(分别为 $P=0.033$ 、 $P=0.005$ 、 $P < 0.001$)。

进一步采用 Logistic 回归分析探讨 SUA 对 NAFLD 患病风险的影响。以 Q1 组作为参照,在未校正任何参数(Model 1)及校正性别、年龄后(Model 2),NAFLD 的患病风险在 Q2、Q3 及 Q4 组均显著升高(分别为 $OR=1.69$, $P=0.046$; $OR=2.12$, $P=0.005$; $OR=3.76$, $P < 0.001$, 趋势 $P < 0.001$)。而在校正性别、年龄、病程、BMI、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、

FBG、HbA1c、HOMA-IR 等指标后(Model 3),Q4 组患者 NAFLD 的患病风险仍显著高于 Q1 组($OR=3.39$, $P=0.011$,表 3)。进一步分层研究发现,无论是在糖尿病初发组还是非初发组,随着 SUA 水平的升高,NAFLD 的患病风险呈递增趋势,尤其是在初发组更加明显(表 4)。

3 讨论

NAFLD 是脂肪在肝脏过度沉积所致,已成为目

表 1 研究对象的临床和生化特征

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of the subjects

临床和生化特征	Q1	Q2	Q3	Q4	P 值	趋势 P 值
例数	132	135	134	132		
年龄(岁)	59.3 ± 11.6	56.6 ± 12.4	58.1 ± 13.8	58.6 ± 14.9	0.404	0.884
男/女	65/67	67/68	65/69	65/67	0.990	0.950
病程(年)	5.5 ± 6.5	5.7 ± 6.0	5.7 ± 5.8	5.2 ± 6.5	0.904	0.653
BMI(kg/m ²)	23.4 ± 3.4	23.9 ± 3.4	25.5 ± 3.8	26.4 ± 3.5	<0.001	<0.001
SBP(mmHg)	133.3 ± 17.4	131.9 ± 17.2	137.5 ± 18.0	137.3 ± 18.8	0.019	0.011
DBP(mmHg)	80.1 ± 9.4	81.6 ± 10.4	83.5 ± 11.0	82.7 ± 11.5	0.051	0.017
FPG(mmol/L)	10.5 ± 3.5	10.2 ± 3.4	9.6 ± 3.1	9.7 ± 3.2	0.090	0.024
OGTT 2 h PG(mmol/L)	18.8 ± 5.4	17.5 ± 5.4	18.0 ± 5.1	17.7 ± 5.9	0.184	0.170
HbA1c(%)	11.0 ± 4.1	10.7 ± 5.7	9.8 ± 2.6	11.9 ± 2.6	0.683	0.722
TG(mmol/L)	1.2(0.9~1.5)	1.4(1.0~1.9)	1.7(1.1~2.5)	1.9(1.2~3.0)	<0.001	<0.001
TC(mmol/L)	4.7(4.0~5.4)	4.6(4.0~5.6)	4.6(3.9~5.5)	4.7(4.0~5.4)	0.951	0.898
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 1.0	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.1	2.9 ± 1.0	0.509	0.149
HDL-C(mmol/L)	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	<0.001	<0.001
ALT(U/L)	10.0(7.2~13.5)	11.0(7.8~17.0)	12.0(8.0~17.0)	13.0(9.0~20.8)	0.002	<0.001
AST(U/L)	17.0(14.0~22.0)	18.0(15.0~24.0)	19.0(15.0~25.5)	20.0(16.3~29.0)	0.003	<0.001
Scr(μmol/L)	54.5 ± 20.4	59.6 ± 15.8	67.1 ± 20.0	79.7 ± 26.3	<0.001	<0.001
HOMA-IR	3.4(1.9~6.0)	3.2(2.1~4.5)	3.4(2.3~5.4)	4.3(2.4~7.0)	0.014	0.016
空腹胰岛素(μU/mL)	7.4(5.1~10.6)	6.4(4.8~10.2)	8.1(5.7~11.8)	9.8(6.4~15.0)	<0.001	<0.001

表 2 SUA 的相关因素分析

Table 2 Correlation analysis between SUA and other factors

因素	r 值	P 值	标准化β	P 值
性别(女=1,男=2)	0.223	<0.001	0.091	0.038
年龄(岁)	-0.020	0.651	-	-
病程(年)	-0.029	0.505	-	-
BMI(kg/m ²)	0.312	<0.001	0.232	<0.001
SBP(mmHg)	0.099	0.023	-	-
DBP(mmHg)	0.085	0.050	-	-
TG(mmol/L)	0.235	<0.001	0.152	<0.001
TC(mmol/L)	-0.010	0.826	-	-
LDL-C(mmol/L)	-0.055	0.210	-	-
HDL-C(mmol/L)	-0.194	<0.001	-	-
FPG(mmol/L)	-0.080	0.068	-	-
HbA1c(%)	-0.115	<0.010	-	-
Scr(mmol/L)	0.375	<0.001	0.312	<0.001
空腹胰岛素(μU/mL)	0.149	0.001	-	-
HOMA-IR	0.095	0.029	-	-

前最常见的肝脏疾病,严重威胁人类健康。大量研究表明,NAFLD 的发生与肥胖、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、T2DM 等代谢紊乱密切相关,约 40%~70%的

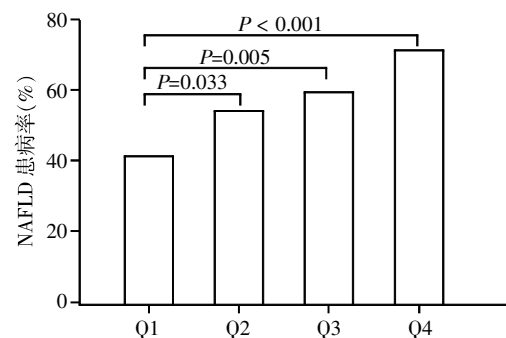


图 1 NAFLD 在不同 SUA 水平组内的患病率

Figure 1 The prevalence of NAFLD in groups with different SUA levels

表 3 SUA 与 NAFLD 的患病风险
Table 3 Association between SUA and the risk of NAFLD

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR 值	P 值	OR 值	P 值	OR 值	P 值
Q1	1		1		1	
Q2	1.74(1.05~2.90)	0.033	1.69(1.01~2.83)	0.046	1.48(0.67~3.28)	0.328
Q3	2.09(1.25~3.48)	0.005	2.12(1.26~3.57)	0.005	1.49(0.65~3.44)	0.350
Q4	3.64(2.11~6.26)	<0.001	3.76(2.14~6.58)	<0.001	3.39(1.32~8.76)	0.011
趋势 P 值		<0.001		<0.001		0.019

模型 1:未校正;模型 2:校正了性别和年龄;模型 3:进一步校正糖尿病病程、收缩压、舒张压、BMI、FPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HDL-C 和 HOMA-IR。

表 4 糖尿病初发组和非初发组内 SUA 与 NAFLD 的患病风险

Table 4 Association between SUA and the risk of NAFLD in patients with newly or not newly diagnosed diabetes

组别	初发组		非初发组	
	OR 值	P 值	OR 值	P 值
Q1	1		1	
Q2	3.08(0.87~10.9)	0.081	1.02(0.43~2.42)	0.956
Q3	3.56(0.89~14.27)	0.073	1.22(0.50~3.00)	0.660
Q4	5.59(1.09~28.73)	0.039	2.71(0.93~7.91)	0.068
趋势 P 值		<0.005		0.092

T2DM 患者同时伴有 NAFLD^[4]。

SUA 作为体内嘌呤的代谢产物,近年来被发现同样与肥胖和糖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。而进一步研究表明,SUA 升高不仅仅是肥胖及 T2DM 过程中的旁观者,同时也参与代谢紊乱的发生,并且是心脑血管疾病的独立危险因素^[5-6]。此外,近年来研究发现,SUA 与 NAFLD 同样密切相关,可能是引起 NAFLD 的重要危险因素之一。对普通人群的横断面研究发现,NAFLD 组的 SUA 水平显著高于非 NAFLD 组,并且随着 SUA 水平的升高,NAFLD 患病率明显升高,而用多元 Logistic 回归分析校正其他参数后发现,SUA 是 NAFLD 的独立危险因素^[2]。前瞻性研究随后证实,随着 SUA 基线水平的升高,今后 NAFLD 的患病风险显著增加,并且呈剂量依赖性关系,提示 SUA 在 NAFLD 的发生过程中可能起到重要作用^[7-8]。T2DM 患者常同时合并高 SUA 和 NAFLD,但目前对于该人群中两者之间的关系尚不清楚。本研究发现,与上述普通人群中的研究结果一致,合并 NAFLD 的 T2DM 患者其 SUA 水平明显高于单纯 T2DM 患者。同时,随着 SUA 水平的升高,NAFLD 的患病率逐渐升高。另外,在校正性别、年龄、BMI 等因素后,SUA 仍是 NAFLD 的独立危险因素。因此,在

T2DM 人群中 SUA 同样具有十分密切的关系。

对于两者密切相关的内在原因目前尚不清楚,可能与其共同的危险因素及病理生理基础有关。如上所述,SUA 及 NAFLD 均与肥胖有关。此外,研究表明胰岛素抵抗可引起尿酸生成增多及排泄障碍,进而引起高尿酸血症^[9],而胰岛素抵抗同时参与 NAFLD 的发生,因此胰岛素抵抗可能是 SUA 与 NAFLD 关联的内在原因;然而本研究发现,在校正 BMI、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 后,SUA 仍是 NAFLD 的独立危险因素,提示 SUA 与 NAFLD 之间可能存在其他更为直接的联系。

事实上,近年来基础研究发现,尿酸可直接作用于肝细胞,并激活多条与 NAFLD 密切相关的通路。如尿酸能诱导肝细胞内 SREBP-1c 的表达,进而促进脂质合成相关酶的表达及脂肪的合成^[10];尿酸通过激活肝细胞内的 NLRP3,诱导慢性炎症反应的发生,促进 NAFLD 及慢性非酒精性脂肪肝炎的发生^[11];此外,尿酸还能诱导氧化应激^[12]、干扰胰岛素信号通路^[13],这与 NAFLD 的发生同样密切相关。结合上述临床研究结果,我们推测尿酸是 NAFLD 发生的重要因素之一,而这需要进一步的动物实验及临床干预研究予以证实。

综上所述,T2DM 人群中 SUA 与 NAFLD 密切相关,是 NAFLD 的独立危险因素。但本研究为横断面调查,进一步论证 SUA 与 NAFLD 的关系更需一系列的前瞻性研究和临床干预研究。本研究也为 T2DM 患者中 NAFLD 的治疗提供新思路 and 靶点。

[参考文献]

[1] Fabbrini E, Magkos F. Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction [J]. *Nutrients*, 2015, 7 (6):4995 - 5019
[2] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-