

降尿酸对老年高血压合并糖尿病的高尿酸患者血糖的影响

王洪雄, 常颂桔, 黄伟

(云南省第三人民医院老年病科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 研究老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者中降低高尿酸水平对血糖的影响。**方法** 老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者 100 例, 分为对照组和干预组。对照组给予常规的饮食控制、降压、降糖药物治疗。干预组在常规治疗的基础上给予苯溴马隆片治疗。对比研究 2 组治疗前、治疗后 3、6、12 月血尿酸、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖及血糖达标率。**结果** 干预组患者血尿酸水平明显低于干预前及对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组患者的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血糖达标率无明显改变。**结论** 降尿酸对老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者的血糖无影响。

[关键词] 高尿酸血症; 糖尿病; 2 型糖尿病

[中图分类号] R543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0000-00

The Effects of Lowering Uric Acid Levels on the Blood Sugar of Senile Hypertension and Diabetes Mellitus Patients with High Uric Acid Levels

WANG Hong-xiong, CHANG Song-ju, HUANG Wei

(Dept. of Geriatrics, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of lowering uric acid levels in elderly hypertensive patients with diabetes mellitus on blood sugar. **Methods** 100 elderly hypertensive patients with diabetes mellitus and high uric acid levels were randomly divided into control group and intervention group. The control group was given conventional diet control, antihypertensive, hypoglycemic drugs; The intervention group was given benzyl bromide Malone treatment on the basis of conventional treatment, then we compared the blood uric acid, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, blood sugar 2 hours after meal and the success control rate of blood sugar between the two groups before treatment, 3, 6 and 12 months after treatment. **Results** (1) The blood uric acid level of patients in intervention group was lower than that before intervention and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The glycosylated hemoglobin, fasting blood sugar, blood glucose, blood sugar 2 hours after meal and the success control rate had no obvious difference between two groups. **Conclusion** Lowering uric acid treatment has no effect on blood glucose in elderly hypertensive patients with diabetes mellitus.

[Key words] Hyperuricemia; Diabetic mellitus; Type 2 diabetes mellitus

目前, 高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 的患病率随着国家经济水平的提高而增加, 与糖尿病、高脂血症有着相似的流行趋势。流行病学研究提示, 高尿酸水平除与痛风的发病密切相关, 也与体内多种代谢紊乱疾病如糖尿病、高血压、冠心病

以及肾脏疾病、代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 等密切相关。长期 HUA 可破坏胰腺 β 细胞功能而诱发糖尿病。在常规诊治老年高血压合并糖尿病的基础上, 降低患者的血尿酸水平, 是否有益于患者血糖控制, 从而对心血管疾病防治进一步获

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2010CD123)

[作者简介] 王洪雄 (1971~), 男, 云南镇沅县人, 大学本科, 主治医师, 主要从事老年内分泌疾病临床研究。

[通讯作者] 黄伟. E-mail: hw797@qq.com

益值得关注. 降尿酸带来血糖获益的研究目前仅在动物实验中发现, 国内外这方面的临床研究不多. 本研旨在探讨老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者中降低高尿酸水平对血糖的影响.

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取云南省第三人民医院 2011 年 3 月至 2011 年 9 月 HUA 的老年高血压合并糖尿病患者 100 例, 患者同时满足: (1) 老年高血压患者: 诊断标准符合《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识 (2011 版)》, 包括年龄 ≥ 60 岁, 曾经诊断高血压病目前正接受治疗者. (2) 糖尿病患者: 糖尿病患者: 其诊断标准符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版)》^[1]对糖尿病的诊断: 糖尿病症状 (高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现) 加上随机血糖检测 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L. (无糖尿病症状者, 需改日重复检查); 包括明确 2 型糖尿病史目前正接受治疗者. (3) 高尿酸血症: 其诊断标准符合 2009 年《无症状 HUA 合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》^[2]对 HUA 的定义: 正常嘌呤饮食状态下, 非同日 2 次空腹血尿酸水平男 > 420 $\mu\text{mol/L}$ (7 mg/dL) 或女 > 357 $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL). 排出如下情况之一患者: (1) 痛风急性发作; (2) 急性感染; (3) 恶性肿瘤; (4) 甲状腺功能亢进或低下; (5) 正口服利尿药或其他可能影响血尿酸药物; (6) 肝肾功能不全及过敏体质.

1.2 方法

对符合上述标准的 100 例患者根据随机分为干预组 48 例, 男 37 例, 女 11 例, 平均年龄 (72.17 ± 2.75) 岁; 对照组 52 例, 男 41 例, 女 11 例, 平均年龄 (71.58 ± 2.30) 岁. 研究取得受试对象的知情同意. 按统一标准采取禁食 8 h 后清晨空腹静脉血, 用全自动生化分析仪及配套试剂测定血尿酸、空腹血糖、餐后 2 h 血糖.

对照组给予常规的饮食控制、降压、降糖药物治疗. 干预组在常规治疗的基础上给予低嘌呤饮食及苯溴马隆片治疗 (剂量 50 mg/d、疗程 1 a). 随访期限为 12 月, 每 3 月、6 月、12 月随访 1 次, 检测 2 组患者干预前、干预后第 3 月、6 月、12 月血尿酸、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖及血糖达标率等糖代谢指标变化. 系统评价有无皮疹、消化系统、神经系统、泌尿系统副作用.

1.3 统计学处理

应用 SPSS 统计软件处理观察数据, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用独立样本 t 检验分析组间差异, 治疗前后的比较采用配对 t 检验, 非正态分布的资料采用秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组基线资料比较

2 组患者入选时基线资料 (性别、年龄、基础疾病、血尿酸、空腹血糖、餐后 2 h 血糖) 比较差异无统计学意义 (见表 1).

2.2 2 组治疗前后各代谢指标比较

干预组 3、6、12 月血尿酸水平明显低于干预前及对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组患者干预前后糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血糖达标率均无明显改变, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2.

2.3 不良反应

干预组治疗过程中有 2 例出现恶心、食欲不振等消化道症状, 但能耐受. 2 组均未出现皮疹、明显肝肾功能损害以及其他不良反应.

3 讨论

HUA 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 同属于近年发病率逐渐增高的代谢病, 两者之间有很多共同的相互关联的因素, 如老龄、肥胖、高胰岛素血症, 胰岛素抵抗等. 研究表明, T2DM 患者比非糖尿病者更易发展为 HUA, 而

表 1 2 组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic data of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n (男/女)	年龄 (岁)	冠心病 (有/无)	高心病 (有/无)	脑卒中 (有/无)	血尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	糖化血红蛋白 (%)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)
对照组	41/11	71.58 ± 2.30	23/29	25/27	15/37	468.07 ± 48.49	6.69 ± 0.73	6.84 ± 1.06	9.17 ± 1.27
干预组	37/11	72.17 ± 2.75	17/31	23/25	12/36	482.61 ± 49.72	6.56 ± 0.77	6.73 ± 0.82	8.90 ± 0.96

表 2 2 组治疗前后各代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of metabolic indexes of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	尿酸(umol/L)	糖化血红蛋白(%)	空腹血糖(mmol/L)	餐后2 H血糖(mmol/L)	血糖达标率(%)
对照组	入组	468.07 ± 48.49	6.69 ± 0.73	6.84 ± 1.06	9.17 ± 1.27	71.1
	3 月	463.04 ± 70.67**	6.71 ± 0.67	6.84 ± 0.97	9.38 ± 1.39	73.1
	6 月	463.55 ± 70.77**	6.67 ± 0.62	6.76 ± 0.82	9.31 ± 0.99	78.8
	12 月	467.83 ± 66.31**	6.64 ± 0.63	6.85 ± 0.73	9.32 ± 1.16	82.7
干预组	入组	482.61 ± 49.72	6.56 ± 0.77	6.73 ± 0.82	8.90 ± 0.96	70.8
	3 月	387.04 ± 33.02 ^{△△}	6.60 ± 0.70	6.95 ± 0.83	9.10 ± 1.02	75.0
	6 月	360.66 ± 28.21 ^{△△}	6.59 ± 0.70	6.77 ± 0.84	9.01 ± 1.08	77.7
	12 月	336.61 ± 47.73 ^{△△}	6.61 ± 0.61	6.76 ± 0.81	9.13 ± 1.12	83.3

与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与干预前比较, ^{△△} $P < 0.01$.

HUA 患者伴发 T2DM 的几率明显高于血尿酸正常者^[3,4]。目前 HUA 参与 T2DM 发生的确切机制尚不十分清楚。可能是通过慢性炎性反应和胰岛素抵抗。HUA 可能导致脂肪细胞内分泌紊乱, 从而产生低度炎性反应和胰岛素抵抗^[5]。此外, HUA 时, 尿酸盐结晶易于析出, 沉积于胰腺, 导致胰岛 β 细胞功能受损, 引起糖代谢紊乱。

降低血尿酸治疗理论上可改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性, 保护胰腺 β 细胞功能, 从而有利于血糖控制。Griffiths 等^[6]就发现, 如果应用尿酸酶抑制剂将大鼠诱导为高尿酸血症状态, 则大鼠胰岛素水平明显降低, 血糖水平明显升高。而去除尿酸 (0.04 ~ 0.2 mmol/L) 后, 其胰岛素分泌可恢复^[2,4], 提示尿酸可直接调节胰岛素的分泌。

Takahiko 等^[8]的动物实验发现, 高血尿酸能降低一氧化氮生物活性从而增加胰岛素抵抗。用果糖饲养大鼠, 能诱导 HUA、高胰岛素血症等, 而在动物饮用水中加入降血尿酸药物如别嘌醇或苯溴马隆 (150 mg/L) 则能改善模型大鼠代谢综合症 (MS) 的组分如高胰岛素血症, 还可以增加胰岛素敏感性、降低胰岛素及甘油三酯水平而延缓 MS 的进展。亦提示高甘油三酯、胰岛素抵抗及继发的高胰岛素血症的发生可能与尿酸水平有关。

本研究中, 干预组经苯溴马隆药物降尿酸治疗后, 在 3、6、12 月血尿酸水平明显低于干预前及对照组。但血糖及血糖相关代谢指标在干预前后及与对照组相比差异无统计学意义。笔者考虑原因如下: 因血糖控制与患者饮食、运动、营养状况、生活习惯、使用降糖药物治疗等众多因素综合有关, 加上老年高血压合并糖尿病患者病程相对较长, 胰岛 β 细胞功能低下, 发病以胰岛素分泌不足为主, 单纯降尿酸治疗改善胰岛素抵抗,

恢复胰岛 β 细胞功能的作用有限, 因此对血糖的影响甚微。本研究提示降尿酸对老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者的血糖无影响。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2010年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):S4.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会、中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状HUA合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(12): 1995.
- [3] YANG T, CHU C H, BAI C H, et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220: 525 - 531.
- [4] BHOLE V, CHOI J W, KIM S W, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study [J]. *Am J Med*, 2010, 123: 957 - 961.
- [5] YUAN H J, YANG X G, SHI X Y, et al. Association of serum uric acid with different levels of glucose and related factors [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 1443 - 1448.
- [6] SCOTT F W, TRICK K D, STAVRIC B, et al. Uric acid - induced decrease in rat insulin secretion [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1981, 166: 123 - 128.
- [7] ROCIC B, VUCIC-LOVRENCIC M, POJE N, et al. Uric acid may inhibit glucose-induced insulin secretion via binding to an essential arginine residue in rat pancreatic beta-cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15, 1: 181 - 184.
- [8] NAKAGAWA T, HU H, ZHARIKOV S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290: F625 - 631.

(2014 - 10 - 17 收稿)