

综述

血清高尿酸在2型糖尿病合并肌少症中的作用

唐 婷¹, 董泽佑¹, 郝俊杰², 杨青岩^{1*}

(1青海大学附属医院老年医学科, 西宁 810001; 2云南中医药大学中药学院, 昆明 650000)

摘要: 2型糖尿病合并肌少症是一种以高血糖与骨骼肌质量功能低下为主要表现的疾病, 严重影响老年人的总体健康和生活质量。近来的研究表明, 血清高尿酸是2型糖尿病患者肌肉量减少的独立危险因素。进一步研究证实, 高水平的血清尿酸具有刺激炎症因子生成、促进氧化应激发生、阻碍线粒体和内皮的正常功能以及诱导胰岛素抵抗等特性。本文回顾了该领域的相关文献, 对血清高尿酸在2型糖尿病合并肌少症发生发展中的作用进行综述, 以期为2型糖尿病合并肌少症治疗提供新的思路与靶点。

关键词: 2型糖尿病; 肌少症; 尿酸

Roles of serum hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus complicated with sarcopenia

TANG Ting¹, DONG Zeyou¹, HAO Junjie², YANG Qingyan^{1*}

(1Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China; 2College of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus with sarcopenia is a disease characterized by high blood glucose and low skeletal muscle mass function, which seriously affects the overall health and quality of life of the elderly. Recent studies have shown that high serum uric acid is an independent risk factor for muscle mass loss in patients with type 2 diabetes. Further studies have confirmed that high levels of uric acid have the properties of stimulating the production of inflammatory factors, promoting oxidative stress, hindering the normal function of mitochondria and endothelium, and inducing insulin resistance. This paper reviews the relevant literature in this field and summarizes the role of serum hyperuricemia in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus combined with sarcopenia, in order to provide new ideas and targets for the treatment of type 2 diabetes mellitus combined with sarcopenia.

Key Words: type 2 diabetes; sarcopenia; uric acid

全球范围内, 糖尿病患者的数量在过去三十年中急剧上升, 较高的患病率和死亡率导致糖尿病已成为危害人类健康的第九大死因^[1]。据2024年的国际糖尿病联盟(<https://www.diabetesatlas.org>)估

计, 全球诊断患有糖尿病的人数为5.37亿, 四分之一的糖尿病患者生活在低收入和中等收入国家, 预计到2045年将增加到7.83亿。其中, 90%的患者患有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。

收稿日期: 2024-04-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260795)

第一作者: E-mail: 2351241021@qq.com

*通信作者: E-mail: cynthiabllnl@126.com

T2DM是一种慢性代谢性疾病,其特征是胰岛素抵抗和血糖水平持续升高,血糖稳态失衡是加剧老年T2DM患者肌量丢失和功能下降的重要原因^[2]。研究表明,T2DM可通过胰岛素抵抗、炎症、晚期糖基化终产物积累和氧化应激增加来损伤蛋白质代谢、血管和线粒体功能,从而对肌肉健康的各个方面产生负面影响,包括肌肉质量、力量和功能^[3],这会导致T2DM患者表现出更高的肌少症风险。肌肉减少症被认为是糖尿病的重要合并症之一,T2DM患者合并肌少症不仅导致T2DM患者生活质量下降、死亡率增加^[4],也给世界上几乎所有的医疗保健系统带来了巨大的社会和经济负担。Tanaka等^[5]对401例T2DM患者进行横断面研究后发现,较高的血清尿酸(serum uric acid, sUA)与较低的骨骼肌质量指数显著相关,高水平的sUA是T2DM患者肌肉量减少的独立危险因素。最新的一项临床研究同样发现,肌少症的患病率与sUA水平呈正相关^[6]。高水平的sUA涉及促炎状态、内皮功能障碍和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone axis, RAAS)的过度激活。此外,与氧化应激相关的高尿酸血症与DNA损伤、氧化、炎性细胞因子产生甚至细胞凋亡有关^[7]。然而,sUA在T2DM合并肌少症中的作用及其具体机制仍不明确。本文对尿酸及血清尿酸与T2DM合并肌少症的关系进行了综述,旨在探讨高sUA在T2DM合并肌少症发生发展中的作用,尝试为T2DM合并肌少症的治疗提供新的思路与靶点。

1 尿酸的概述

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤代谢(腺嘌呤和鸟嘌呤降解)的最终产物,大部分来源于受损和死亡细胞的内源性合成,另外也有一小部分来自外源性因素,如含有嘌呤的食物、酒精和果糖饮料^[8]。UA主要在肝脏和肠道中合成,但也在其他组织中合成,如肌肉、肾脏和血管内皮。合成后的UA在体内有两种状态:可溶性尿酸盐和单钠尿酸盐晶体,它们广泛分布于血浆、细胞外液、关节滑膜液中,发挥着重要的作用,最终通过肾脏和胃肠道途径排出体外^[7]。肾脏在UA排泄中起主导作用,每天产生的UA约70%由肾脏排泄;其余30%的UA由肠道排泄。当UA生成超过UA排泄时,血清UA

水平高于 $420\text{ }\mu\text{mol/L}$ 即可确定为高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)^[9]。HUA是痛风的主要危险因素,也与慢性肾脏病、心血管疾病、T2DM和代谢综合征的发生和进展有关^[10]。有研究表明,高水平的sUA通过诱导炎症反应、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖、激活RAAS系统等机制参与慢性肾脏病和心血管相关疾病的发生与发展^[11,12]。最新的临床证据表明,高sUA也是T2DM合并肌少症发生与进展的独立危险因素^[5]。综上,高水平sUA的这些功能也在T2DM合并肌少症的发生发展中发挥显著的作用。

2 血清高UA与T2DM合并肌少症的关系

2.1 血清高UA与T2DM合并肌少症的脂质和葡萄糖代谢异常

一项横断面研究发现,T2DM患者体脂百分比与肌少症呈正相关^[13]。Zhang等^[14]对25项随机对照试验的T2DM患者进行系统性分析后发现,降低血糖水平对T2DM的体脂和体质量均有改善作用,如体脂、体质量指数、腰围、体脂百分比、内脏脂肪面积和皮下脂肪面积等。脂质与葡萄糖代谢异常是老年人T2DM和肌肉减少症的主要因素,对肌肉健康有独立影响^[15]。然而,最新的研究表明,高水平的sUA可以同时导致T2DM体内脂质与葡萄糖的异常,这与sUA导致胰岛素抵抗有关^[16]。值得注意的是,UA升高、胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍之间的相关性已在多项研究中得到证实^[17]。一项纳入8 543例受试者的纵向队列研究表明,sUA水平升高先于胰岛素抵抗,结果显示,较高的sUA是胰岛素抵抗的独立危险因素^[18]。UA诱导的胰岛素抵抗有多种组织特异性调节机制^[19]。在胰腺中,UA通过促进胰岛细胞凋亡、抑制 β 细胞增殖和损害胰岛素信号通路胰岛素受体底物2/蛋白激酶B(insulin receptor substrate 2/protein kinase B, IRS2/Akt)来诱导胰岛素抵抗。在骨骼肌中,UA通过调节腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、IRS1/Akt信号通路诱导胰岛素抵抗。在脂肪组织中,UA通过增加单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的产生、上调视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)的表达和抑制IRS1/Akt信号通路的磷酸

化来促进炎症反应,从而诱导胰岛素抵抗^[20]。在肝脏中,UA破坏胰岛素信号通路IRS1/Akt,激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体并调节AMPK-mTOR自噬通路以诱导胰岛素抵抗。在心脏/心肌细胞中,UA通过调节AMPK、抑制IRS1/Akt的磷酸化和葡萄糖转运蛋白4的易位来诱导胰岛素抵抗。在血管内皮细胞中,UA可破坏胰岛素抵抗水平、近端信号通路(IRS/Akt)和远端信号通路一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide, eNOS-NO)系统的胰岛素信号通路,诱导内皮胰岛素抵抗。在巨噬细胞中,UA通过激活硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)信号通路和促进M1巨噬细胞极化来诱导胰岛素抵抗。由此可见,高水平的sUA可以通过诱导胰岛素抵抗导致T2DM合并肌少症的脂质和葡萄糖代谢异常,从而加速T2DM合并肌少症的进展。

2.2 血清高UA在T2DM合并肌少症中的炎症作用

大量的研究已经证实,炎症反应贯穿T2DM合并肌少症发生发展的各个时期。在一项临床研究中,Mu等^[21]发现,T2DM合并肌少症患者血清的高敏C反应蛋白水平显著增高,表明炎症因子在T2DM合并肌少症的病理过程中起重要作用。炎症反应是一种复杂而重要的生物学机制,它通过激活免疫细胞和释放炎症介质来响应病原体和损伤刺激,从而保护身体免受伤害。然而,T2DM患者则长期处于一种慢性炎症的过程中,持续的慢性炎症代表一种潜在的病理状况,损害肌肉组织并促进肌肉减少症的发生和进展^[22]。此外,血清高UA的致炎效果已经被证实。Zhou等^[23]对158例无症状的青年原发性HUA患者和175名健康体检者进行炎症分析发现,HUA患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平显著高于健康对照组,并且随着UA水平的升高,IL-6和TNF- α 明显升高。高水平的sUA具有促炎作用,是高血压、心

肌缺血和动脉粥样硬化的独立危险因素。HUA发病过程中存在强烈的炎症反应,而单核细胞、巨噬细胞、T细胞等免疫细胞的失调在炎症反应中起着至关重要的作用。sUA通过巨噬细胞中的NLRP3炎症小体刺激IL-1 β 的产生,IL-1 β 到达炎症部位后触发中性粒细胞流入和激活炎症部位,显著增强了中性粒细胞募集,中性粒细胞从血流募集到发炎组织时包含各种促炎趋化因子和细胞因子,如IL-8、TNF- α 和IL-1 β ,这些炎症因子会诱导炎症反应的发生^[24],进而刺激组织内源性细胞诱导核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号转导通路表达,加剧炎症反应。sUA还可以通过增加TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-17等炎症成分的数量并加强细胞间黏附分子的形成,从而加剧炎症反应^[25]。除此之外,高水平的sUA也可直接影响免疫细胞群、改变细胞因子表达、改变趋化和分化,以及激发固有细胞对免疫细胞的刺激,从而引起上述情况^[26]。以上研究显示,sUA的致炎作用贯穿T2DM合并肌少症的发生发展。

2.3 血清高UA在T2DM合并肌少症中的氧化应激作用

氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗、蛋白质合成减少和蛋白质水解增加均是T2DM患者肌肉萎缩过程中的关键因素。值得注意的是,以上关键因素都与细胞氧化还原失衡有关。一项最新的随机对照研究表明,对T2DM患者进行为期2个月抗氧化治疗后,T2DM患者的肌肉功能得到改善并且腰围也较治疗前明显增加^[27]。由此可见,氧化应激在T2DM合并肌少症的发展中起着不可忽视的作用^[28]。氧化应激是促氧化因子和抗氧化因子之间的病理性失衡。参与氧化应激的主要成分活性氧(reactive oxygen species, ROS)来源于氧分子,是不稳定且强大的氧化剂,在众多疾病的病理过程中发挥作用。T2DM患者脂质代谢物的增加可导致ROS的过度产生。抗氧化酶可以缓解这种过量生产,抗氧化酶在调节肌肉再生、诱导血管生成和减少肌肉纤维化方面起着至关重要的作用。此外,过量的ROS会减少肌肉纤维的大小和肌肉质量,破坏肌肉稳态,干扰肌肉的产生,从而加剧肌肉萎缩^[29]。从生物学上讲,UA不仅具有促氧化作用,还具有抗氧化作用。细胞外UA主要作为一

种抗氧化剂, 也称为“清道夫”, 对神经系统疾病有一定的益处^[30]。当存在于细胞的细胞质或动脉粥样硬化斑块的疏水环境中时, UA会转化为促氧化剂并促进氧化应激^[31]。Li等^[32]在最近的体外实验研究中发现, 用1 000 $\mu\text{mol/L}$ 、1 200 $\mu\text{mol/L}$ 和1 400 $\mu\text{mol/L}$ UA培养的细胞具有较高的ROS水平, 这是因为高水平UA通过激活环鸟嘌呤核苷酸-腺嘌呤核苷酸合酶-干扰素基因刺激因子通路促进肌管中的氧化应激。高水平的UA主要通过刺激机体产生大量的ROS来促进氧化应激发生。sUA一方面可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶产生ROS, 过量的ROS可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)导致促炎信号传导, 引起多种病理生理反应, 如DNA损伤、氧化、炎性细胞因子产生和细胞凋亡^[33]。另一方面, sUA也可通过刺激sUA代谢过程中黄嘌呤氧化酶活性增加而产生ROS。人们还认识到细胞内UA有助于氧化应激的发展, 氧化应激也会刺激sUA的不断生成, 这种UA与氧化应激的交互作用会导致机体健康恶性循环^[34]。除此之外, 较高的sUA会通过诱发氧化应激来刺激细胞产生白细胞介素-1(IL-1)、自噬或其他促炎因子, 从而刺激炎症的发生^[30]。以上研究表明, 高水平sUA导致的氧化应激在T2DM合并肌少症的进程中发挥着关键作用。

2.4 血清高UA与T2DM合并肌少症的骨骼肌线粒体功能障碍

由于T2DM、肌肉减少症的危险因素和发病机制有着较大的重叠, 二者常合并存在, 其中肌肉代谢异常和线粒体动力学紊乱在T2DM合并肌少症的病理机制中至关重要^[35]。与此同时, Lee等^[36]的研究也证实, 线粒体动力学失衡所导致的线粒体功能障碍在T2DM合并肌少症的发病过程中发挥着显著作用。骨骼肌是人体最大、最耗能的器官, 在能量代谢和葡萄糖摄取中起着重要作用。当线粒体功能障碍时, T2DM患者骨骼肌线粒体摄取葡萄糖显著减少, 骨骼肌需要的能量得不到相应的补充, 这会直接导致肌少症的发生。骨骼肌的适应性和可塑性是人类健康和疾病的重要决定因素。线粒体通过适应性重编程来满足无数生理或病理生理压力的需求, 对于维持骨骼肌能量稳态至关

重要。线粒体功能障碍似乎是诱导肌肉萎缩的关键点, 有助于了解肌肉减少症的病理生理机制^[37]。一项动物研究表明, sUA会诱发骨骼肌线粒体功能障碍, 其中的机制主要分为直接损伤与间接损伤两种^[38]。sUA一方面可以通过下调线粒体中的磷脂酰丝氨酸脱羧酶抑制磷脂酰丝氨酸向磷脂酰乙醇胺的转化, 使信号转导和转录激活因子3的磷酸化减少, 最后激活凋亡信号转导凋亡相关的B淋巴细胞瘤因子-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 致使骨骼肌线粒体凋亡^[39]。另一方面, 高水平的sUA使线粒体内的钙离子增多, 线粒体钙超负荷会导致线粒体钠和钙交换功能障碍, 这会增强线粒体中的氧化磷酸化过程, 使线粒体中的电子从电子传递链复合物转移到自由基来产生ROS^[40]。过量的ROS可破坏线粒体的蛋白质、脂质和DNA, 间接损伤线粒体。另外, sUA还可以通过激活缺氧诱导因子、阻断线粒体功能、刺激葡萄糖摄取和糖酵解, 同时刺激红细胞生成和局部血管生成, 从而减少氧气需求, 造成线粒体的进一步损伤^[41]。损伤的线粒体不仅会导致机体所需的三磷酸腺苷合成减少, 也会增加炎性细胞因子的产生并促进M1巨噬细胞的分化和M2巨噬细胞的 β 氧化, 共同参与炎症反应加剧肌肉损伤^[42]。综上, 血清高水平UA导致骨骼肌线粒体功能障碍也可作为T2DM合并肌少症的发病机制之一。

2.5 血清高UA与T2DM合并肌少症的内皮功能障碍

内皮细胞的损伤是T2DM合并肌少症的一个至关重要的病理特征。内皮细胞通过自我增殖而产生和更新, 有助于血管的修复和再生。T2DM患者毛细血管密度降低造成肌肉血流灌注不足, 以及终末糖基化产物生成增加都会对血管内皮造成损伤, 进而影响骨骼肌的微循环, 最终导致肌肉减少症^[43]。众多研究已经证实, sUA具有破坏内皮细胞的特性。其中, Cimmino等^[44]通过对体外培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)加入不同剂量的UA(最高为9 mg/dL), 发现血清高UA可通过参与调控NF- κ B信号通路使内皮细胞中组织因子/组织因子途径抑制剂(tissue factor/tissue factor pathway inhibitor, TF/TFPI)水平的失衡, 最终破坏内皮细胞。不仅如此, sUA还可

以激活HUVEC中的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NLRP3信号通路, 导致细胞间细胞黏附分子-1、IL-1 β 、IL-6、IL-18和血管细胞黏附分子-1的分泌。这些细胞因子的表达引发炎症反应, 过度的炎症又是内皮细胞受损的原因之一。一项动物研究也表明, 高水平的sUA可加重小鼠动脉粥样硬化斑块负荷, 促进内皮细胞焦亡^[45]。这是因为, 高水平sUA进入内皮细胞并诱导细胞内ROS产生, 从而激活NLRP3炎症小体的组装, 导致半胱天冬酶-1的激活。活化的半胱天冬酶-1通过裂解与焦亡相关的焦孔素蛋白家族成员D(Gasdermin D, GSDMD)蛋白和IL-1 β , 触发膜孔形成并从细胞中释放成熟的炎性细胞因子, 从而促进内皮细胞焦亡。除此之外, 高sUA浓度通过在受体或受体后水平(即近端和远端步骤)干扰胰岛素信号传导, 降低内皮细胞内胰岛素诱导的NO合成。在近端受体后水平, sUA损害胰岛素信号通路中IRS和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B的功能。在远端水平, 高sUA通过降低内皮型eNOS-NO系统的表达和活性以及直接使NO失活来损害eNOS-NO系统^[46]。这也被认为是高sUA血症引起内皮功能障碍的主要潜在机制。综上, 血清高水平UA可通过影响内皮细胞功能来参与T2DM合并肌少症的病理过程。

3 小结

综上所述, T2DM合并肌少症是一种以高血糖与骨骼肌质量功能低下为主要表现的疾病, 严重影响老年人的身体健康和生活质量。它的病理生理学涉及炎症、氧化应激、线粒体、内皮功能

障碍以及脂质、葡萄糖代谢异常(图1)。而高水平的sUA可以通过促进胰岛细胞凋亡、抑制 β 细胞增殖、增加MCP-1的产生、上调RBP4的表达、损害胰岛素信号通路和激活NLRP3炎症小体、TXNIP、Nrf2/HO-1信号通路来诱导胰岛素抵抗使脂质、葡萄糖代谢异常; 刺激促炎趋化因子和细胞因子如IL-8、IL-6、IL-17、TNF- α 和IL-1 β 诱发加剧炎症; 激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和增加黄嘌呤氧化酶活性, 从而刺激机体产生大量的ROS来促进氧化应激发生; 激活缺氧诱导因子并使线粒体钙超负荷, 导致线粒体钠和钙交换功能障碍、损伤线粒体, 并激活凋亡信号转导Bcl-2致使骨骼肌线粒体凋亡; 参与调控NF- κ B信号通路使内皮细胞中TF/TFPI水平的失衡, 激活TLR4/NLRP3信号通路引发炎症反应, 降低内皮型eNOS-NO系统的表达和活性, 损伤内皮并且裂解GSDMD蛋白, 从而促进内皮细胞焦亡(图2)。然而, 目前关于T2DM合并肌少症患者的治疗仍停留在对糖尿病的降糖、优质蛋白饮食相关营养支持和适度的身体锻炼。因此, 针对减少高尿酸食物的摄入, 促进尿酸的转换和增加尿酸排泄等方式可为T2DM合并肌少症患者的治疗提供一个新的思路。尤其是当下新型的益生菌(双歧杆菌和乳杆菌)和益生元(多酚、多肽和植物化学物质)降尿酸治疗, 以及降尿酸药物与纳米技术的结合是未来治疗T2DM合并肌少症的一个很有前景的靶点。持续探究高水平sUA参与T2DM合并肌少症发生发展的相关机制, 可以为T2DM合并肌少症的预防和治疗提供新的视角。

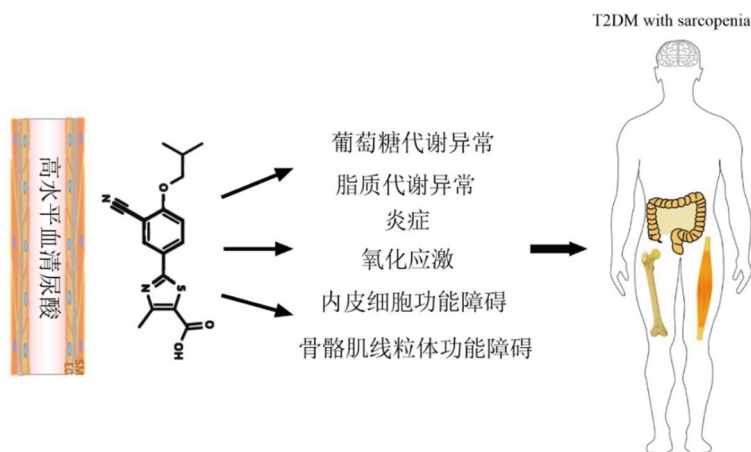


图1 血清高尿酸在2型糖尿病合并肌少症中的作用机制



图2 血清高尿酸在2型糖尿病合并肌少症中的详细作用机制

参考文献

- [1] Watkins DA, Ali MK. Measuring the global burden of diabetes: Implications for health policy, practice, and research. *Lancet*, 2023, 402(10397): 163-165
- [2] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Adv Sci*, 2021, 8(18): e2100275
- [3] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1057-1072
- [4] Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1118848
- [5] Tanaka K, Kanazawa I, Notsu M, et al. Higher serum uric acid is a risk factor of reduced muscle mass in men with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(1): 50-55
- [6] Lu M, Li Y, Pan Y, et al. Relationship between serum uric acid and sarcopenia in geriatric heart failure patients with preserved ejection fraction. *Exp Gerontol*, 2024, 191: 112445
- [7] Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric acid and oxidative stress—relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3188
- [8] Jakše B, Jakše B, Pajek M, et al. Uric acid and plant-based nutrition. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1736
- [9] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9221
- [10] Varelzdis R, Perez A, Reisin E. Hyperuricemia: an intriguing connection to metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2024, 26(6): 237-245
- [11] Wang M, Lin X, Yang X, et al. Research progress on related mechanisms of uric acid activating NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease. *Renal Fail*, 2022, 44(1): 615-624
- [12] Wei X, Zhang M, Huang S, et al. Hyperuricemia: a key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *FASEB Journal*, 2023, 37(7): e23012
- [13] Sun L, Fu J, Mu Z, et al. Association between body fat and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1094075
- [14] Zhang S, Qi Z, Wang Y, et al. Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on sarcopenia in patients with type

- 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1203666
- [15] Mesinovic J, Fyfe JJ, Talevski J, et al. Type 2 diabetes mellitus and sarcopenia as comorbid chronic diseases in older adults: established and emerging treatments and therapies. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 719-742
- [16] Zhou X, Xu J. Association between serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, 2024, 15(1): 113-120
- [17] Zhou X, Xu J. Association between serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in an American population: a population-based analysis. *J Diabetes Invest*, 2024, 15(6): 762-771
- [18] Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension. *Hypertension*, 2017, 70(4): 703-711
- [19] Yu W, Xie D, Yamamoto T, et al. Mechanistic insights of soluble uric acid-induced insulin resistance: insulin signaling and beyond. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(2): 327-343
- [20] Liu C, Zhou XR, Ye MY, et al. RBP4 is associated with insulin resistance in hyperuricemia-induced rats and patients with hyperuricemia. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 653819
- [21] Mu ZJ, Fu JL, Sun LN, et al. Associations between homocysteine, inflammatory cytokines and sarcopenia in Chinese older adults with type 2 diabetes. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 692
- [22] Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules*, 2019, 9(6): 223
- [23] Zhou Y, Zhao M, Pu Z, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. *Medicine*, 2018, 97(49): e13108
- [24] Xu Z, Tao L, Su H. The complement system in metabolic-associated kidney diseases. *Front Immunol*, 2022, 13: 902063
- [25] Yang L, He T, Yu Y. Uric acid promotes interleukin-17 expression to cause kidney injury. *J Biochem & Mol Tox*, 2024, 38(1): e23550
- [26] Li D, Yuan S, Deng Y, et al. The dysregulation of immune cells induced by uric acid: mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282890
- [27] Lakić B, Škrbić R, Uletilović S, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid on metabolic parameters and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Diabetes Res*, 2024, 2024: 1-10
- [28] Tack W, De Cock A, Dirinck EL, et al. Pathophysiological interactions between sarcopenia and type 2 diabetes: a two-way street influencing diagnosis and therapeutic options. *Diabetes Obesity Metab*, 2024, 26(2): 407-416
- [29] Zhang H, Qi G, Wang K, et al. Oxidative stress: Roles in skeletal muscle atrophy. *Biochem Pharmacol*, 2023, 214: 115664
- [30] Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 890-896
- [31] Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chim Acta*, 2018, 484: 150-163
- [32] Li Y, Zhang Y, Wu Y, et al. Bidirectional effect of uric acid on C2C12 myotubes and its partial mechanism. *Geriatrics Gerontol Int*, 2024, 24(4): 430-439
- [33] Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12394
- [34] Sharma P, Dong Y, Somers VK, et al. Intermittent hypoxia regulates vasoactive molecules and alters insulin-signaling in vascular endothelial cells. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14110
- [35] She M, Huang M, Zhang J, et al. *Astragalus embranaceus* (Fisch.) bge-dioscorea opposita *Thunb herb* pair ameliorates sarcopenia in senile type 2 diabetes mellitus through Rab5a/mTOR-mediated mitochondrial dysfunction. *J EthnoPharmacol*, 2023, 317: 116737
- [36] Lee TW, Liu HW, Lin YF, et al. Histone deacetylase inhibition improves metabolism and mitochondrial dynamics: a potential novel therapeutic strategy for sarcopenia coexisting with diabetes mellitus. *Med Hypotheses*, 2022, 158: 110724
- [37] Barbiera A, Pelosi L, Sica G, et al. Nutrition and microRNAs: novel insights to fight sarcopenia. *Antioxidants*, 2020, 9(10): 951
- [38] Gatto C, Di Porzio A, Crescenzo R, et al. Age-dependent skeletal muscle mitochondrial response to short-term increased dietary fructose. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 299
- [39] Selathurai A, Kowalski GM, Mason SA, et al. Phosphatidylserine decarboxylase is critical for the maintenance of skeletal muscle mitochondrial integrity and muscle mass. *Mol Metab*, 2019, 27: 33-46
- [40] Wojtasińska A, Frąk W, Lisińska W, et al. Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13434
- [41] Kanbay M, Altıntaş A, Yavuz F, et al. Responses to hypoxia: how fructose metabolism and hypoxia-inducible factor-1α pathways converge in health and disease. *Curr Nutr Rep*, 2023, 12(1): 181-190
- [42] Yuan Y, Chen Y, Peng T, et al. Mitochondrial ROS-

- induced lysosomal dysfunction impairs autophagic flux and contributes to M1 macrophage polarization in a diabetic condition. [Clin Sci](#), 2019, 133(15): 1759-1777
- [43] Li Y, Liu Z, Han X, et al. Dynamics of endothelial cell generation and turnover in arteries during homeostasis and diseases. [Circulation](#), 2024, 149(2): 135-154
- [44] Cimmino G, Conte S, Marra L, et al. Uric acid induces a proatherothrombotic phenotype in human endothelial cells by imbalancing the tissue factor/tissue factor pathway inhibitor pathway. [Thromb Haemost](#), 2023, 123(1): 64-75
- [45] He B, Nie Q, Wang F, et al. Hyperuricemia promotes the progression of atherosclerosis by activating endothelial cell pyroptosis via the ROS/NLRP3 pathway. [J Cell Physiol](#), 2023, 238(8): 1808-1822
- [46] Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, et al. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. [Pflugers Arch Eur J Physiol](#), 2022, 474(1): 83-98