

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0213

基于列线图的肥胖 2 型糖尿病患者糖尿病肾病风险评估模型构建与验证

石洁¹, 张瑶², 林佳睿³, 郭晓迪^{4,5}, 刘书红^{4,5}, 胡细玲^{4,5,6}✉

(1. 中山大学附属第三医院 CCU, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院肇庆医院内分泌科, 广东 肇庆 526000; 3. 中山大学护理学院, 广东 广州 510089; 4. 中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科, 广东 广州 510630; 5. 广东省糖尿病防治重点实验室, 广东 广州 510630; 6. 中山大学附属第三医院肇庆医院护理部, 广东 肇庆 526000)

【摘要】 目的 探讨肥胖 2 型糖尿病 (T2DM) 患者发生糖尿病肾病 (DN) 的危险因素, 构建、验证肥胖 T2DM 患者发生 DN 的列线图风险评估模型。方法 回顾性纳入 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科就诊的 370 例肥胖 T2DM 患者。根据患者尿白蛋白/肌酐比值 (ACR) 将患者分为 DN 组 ($n = 79$) 及非 DN 组 ($n = 291$), 随机分为训练集 (70%) 和验证集 (30%)。收集患者的实验室检查结果及伴随疾病情况等数据资料。通过最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归进行变量降维筛选, 通过多因素 Logistic 回归构建列线图模型。模型的区分效能、校准效能及临床应用价值分别通过受试者操作特征 (ROC) 曲线、霍斯默-莱梅肖 (H-L) 校准曲线和决策曲线分析 (DCA) 进行评价。结果 DN 组与非 DN 组肥胖 T2DM 患者在年龄、病程、高血压、高脂血症、骨质疏松、脑梗死、冠心病、收缩压、腰围、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血白蛋白、血尿素氮、血清肌酐、胱抑素 C 比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。LASSO 回归筛选出 7 个潜在评估变量, 多因素 Logistic 回归最终确定糖尿病病程、高血压、血白蛋白和血清肌酐为肥胖 T2DM 患者并发 DN 的影响因素 ($P < 0.05$), 并以此构建列线图评估模型。该评估模型在训练集中评估 DN 风险的 AUC 为 0.913 (95%CI 0.871~0.955), 在验证集中 DN 风险的 AUC 为 0.919 (95%CI 0.856~0.982), 训练集和验证集中模型拟合优度检验结果均显示 $P > 0.05$, 提示模型拟合度较好。结论 糖尿病病程、高血压、血清肌酐、白蛋白可能是肥胖 T2DM 患者并发 DN 的关键影响因素, 基于上述 4 种影响因素构建的列线图评估模型, 可有效评估肥胖 T2DM 患者发生 DN 的风险。

【关键词】 糖尿病肾病; 肥胖; 2 型糖尿病; 评估模型; 列线图

Development and validation of a nomogram-based assessment model for the risk of diabetic nephropathy in obese type 2 diabetes mellitus patients

SHI Jie¹, ZHANG Yao², LIN Jiarui³, GUO Xiaodi^{4,5}, LIU Shuhong^{4,5}, HU Xiling^{4,5,6}✉

(1. Department of Coronary Care Unit, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Endocrinology, Zhaoqing Hospital, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhaoqing 526000, China; 3. School of Nursing, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China; 4. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 5. Guangdong Provincial Key Laboratory of Diabetology, Guangzhou 510630, China; 6. Department of Nursing, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhaoqing Hospital, Zhaoqing 526000, China)

Corresponding author: HU Xiling, E-mail: flying3061983@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the independent risk factors for diabetic nephropathy (DN) in obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to construct and validate a nomogram-based assessment model for the risk of DN in obese T2DM patients. **Methods** 370 obese T2DM patients treated at the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between January 2021 and December 2023 were retrospectively enrolled. According to urinary

收稿日期: 2025-07-10

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2025A1515012706); 中山大学附属第三医院临床研究专项基金 (YHJH202404)

作者简介: 石洁, 护士, 研究方向: 老年慢性疾病, E-mail: shij35@mail.sysu.edu.cn; 胡细玲, 通信作者, 主任护士, 研究方向: 糖尿病预防与管理, E-mail: flying3061983@163.com

albumin/creatinine ratio (ACR), all patients were categorized into the DN ($n = 79$) and non-DN ($n = 291$) cohorts, and then randomly allocated into the training (70%, $n = 259$) and validation (30%, $n = 111$) groups. Comprehensive clinical data including laboratory parameters and comorbidities were collected. Variable selection was optimized using LASSO regression, and a nomogram assessment model was constructed based on multivariate Logistic regression analysis. The discriminatory performance, calibration accuracy, and clinical applicability of the model were assessed utilizing the receiver operating characteristic (ROC) curve, Hosmer-Lemeshow (H-L) test, and decision curve analysis (DCA), respectively. **Results** Significant intergroup differences were observed in age, duration of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, osteoporosis, cerebral infarction, coronary artery disease, systolic blood pressure, waist circumference, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), and cystatin C (CysC) (all $P < 0.05$). LASSO regression identified seven candidate factors, and multivariate Logistic regression confirmed that duration of diabetes (OR=1.174, 95% CI=1.098-1.265), hypertension (OR=10.332, 95% CI=3.941-31.499), ALB (OR=0.840, 95% CI=0.752-0.931), and Cr (OR=1.016, 95% CI=1.005-1.029) as significant influencing factors for DN (all $P < 0.05$). Based on these findings, a nomogram assessment model was constructed. The nomogram demonstrated excellent discrimination: the area under the ROC curve (AUC) =0.913 (95% CI=0.871-0.955) in the training cohort, and AUC=0.919 (95% CI=0.856-0.982) in the validation cohort. H-L goodness-of-fit tests indicated satisfactory calibration in both cohorts (training set: $\chi^2=4.048$, $P = 0.853$; validation set: $\chi^2=6.162$, $P = 0.629$). **Conclusion** Duration of diabetes, hypertension, serum Cr, and ALB levels constitute significant influencing factors for DN development in obese T2DM patients. The validated nomogram incorporating these four parameters provides clinically applicable risk stratification for this population.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Assessment model; Nomogram

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是全球重大公共卫生问题, 中国患病人数已达 1.409 亿且持续增长, 其中约 30%~40% 的 T2DM 患者将并发糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)^[1-2]。DN 作为 T2DM 最严重的并发症之一, 是患者致残致死的关键因素, 可能导致慢性肾病及肾衰竭, 同时显著增加心血管疾病风险, 加重疾病负担^[3-6]。值得注意的是, T2DM 患者中超重或肥胖比例高达 87.5%, 而肥胖可通过引发肾小球内压升高、肾小管脂质累积及脂毒性等多种途径直接损伤肾脏, 即使血糖和血压控制良好的肥胖 T2DM 患者仍可能进展为 DN^[7-8]。因此, 针对肥胖 T2DM 患者这一高危人群, 构建精准的糖尿病肾病风险评估模型对早期识别高危个体、优化临床管理具有重要意义。

尽管现有临床治疗手段 (如肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 可部分延缓 DN 患者肾功能恶化, 但患者仍面临进行性肾单位丢失和终末期肾病转化的残余风险^[3]。有效防治 DN 的关键在于早发现、早干预。因此, 了解肥胖 T2DM 患者发展为 DN 的风险因素, 以及早期筛查、诊断和干预 DN 高危患者, 对于改善其临床结果具有重要意义。尽管 T2DM 患者 DN 风险评估模型的研究已较多, 但现有研究存在研究对象宽泛、变量筛选策略单一、临床转化价值有限等不足。本研究通过纳入 BMI ≥ 28 kg/m² 的肥胖 T2DM 患者, 填补细分领域空白, 使用最小绝对收

缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归进行变量降维与筛选, 并基于多因素 Logistic 回归分析建立了列线图评估模型, 旨在识别 DN 的危险因素并评估其发病风险概率, 研究同时进行模型效能验证, 包括通过受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估判别能力, 结合决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 考察临床实用性, 最终建立肥胖 T2DM 患者发生 DN 风险的列线图模型, 为肥胖 T2DM 患者 DN 风险评估提供了新视角与实用工具。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科就诊的 T2DM 患者作为研究对象。纳入标准: ①符合 2016 年中华医学会内分泌学分会 T2DM 合并肥胖的诊断标准^[9], T2DM 诊断符合 1999 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 公布的诊断标准^[10], 体质指数 (body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²^[11]; ②年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①存在非糖尿病性肾损伤 (泌尿系统感染、急性肾损伤或肾癌等); ②合并恶性肿瘤性疾病、神经精神系统障碍或重要脏器功能衰竭的患者; ③其他类型糖尿病患者, 如 1 型

糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T1DM, 包括免疫介导性 T1DM 和特发性 T1DM), 特殊类型糖尿病 (包括胰岛 β 细胞功能缺陷性单基因糖尿病、胰岛素作用缺陷性单基因糖尿病、胰源性糖尿病、内分泌疾病所致糖尿病、药物或化学品所致的糖尿病、感染相关性糖尿病、不常见的免疫介导性糖尿病、其他与糖尿病相关的遗传综合征), 妊娠期糖尿病。根据每事件变量 (events per variable, EPV) 经验法则进行样本量计算^[12], 本研究取 EPV 为 10, 多因素有 4 个变量进入模型, 故阳性样本数为 40 例, 广东省超重肥胖 T2DM 患者中发生 DN 比例约为 20%^[13], 故需要样本量为约 200 例, 考虑到 10% 的脱落率则至少需要 223 例, 由于数据需 7:3 拆分为训练集、验证集, 故需要纳入 319 例, 本研究最终纳入研究对象为 370 例。本研究经中山大学附属第三医院伦理委员会审批 (批件号: RG2025-025-02), 入组患者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

采用回顾性研究, 通过文献回顾初步选出肥胖 T2DM 合并 DN 的影响因素。制定肥胖 T2DM 患者的资料收集表, 包括年龄、性别、糖尿病病程、伴随疾病情况 [冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、高尿酸血症、脑梗死、高脂血症等]、腰围、臀围、BMI、血压、血糖水平 (空腹血糖、随机血糖、空腹胰岛素、0.5 h 胰岛素、2 h 胰岛素、糖化血红蛋白 A_{1c})、肝功能指标 [天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血白蛋白]、肾功能指标 [血尿素氮、血清肌酐、胱抑素 C (cystatin C, CysC)]、血尿酸、血脂 4 项、尿蛋白、尿肌酐等, 其中血糖及胰岛素指标仅用于诊断。计算尿白蛋白/肌酐比值 (albumin/creatinine ratio, ACR), 将 ACR ≥ 30 mg/g 的患者纳入 DN 组, ACR < 30 mg/g 的患者纳入非 DN 组。

本研究中, 患者年龄、性别、糖尿病病程、伴随疾病等信息通过提取电子病历中的数据收集; 其中 DN 组患者的病程指从患者符合 1999 年 WHO 标准确诊 T2DM 至确诊 DN 时的糖尿病病程; 非 DN 组患者的病程指从患者符合 1999 年 WHO 标准确诊 T2DM 至本研究基线资料采集日的时间间隔。腰围、臀围、身高、体质量、血压、空腹血糖等指标经过标准化测量获得。肝功能指标、肾功能指标、血脂等检测数据通过查询患者检测结果获得。实验室检测标本均在患者晨起空腹超过 8 h 的

情况下采集。

1.3 统计学方法

本研究采用 R 4.4.1 进行数据统计分析。连续型变量服从正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异性通过独立样本 t 检验, 不符合正态分布的连续型变量采用 $M (P_{25}, P_{75})$ 描述, 组间差异分析使用 Wilcoxon 秩和检验; 分类变量采用 $n (%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。针对少量缺失数据, 应用 “missRanger” 包完成多重插补。以 7:3 的比例将数据集随机划分为训练集 (70%) 和验证集 (30%)。

评估模型的构建流程如下: 首先基于单因素 Logistic 回归初筛潜在评估变量 ($P < 0.05$); 进一步针对筛选出的变量, 使用 LASSO 逻辑回归算法从中选择显著的特征 (系数为非零), 使用 10 折交叉验证确定最优参数配置, 基于距离最小偏差往右一个标准误对应的 lambda (λ) 值 (1SE) 确定系数, 筛选出系数非零的变量; 对筛选出的变量进行双向逐步 Logistic 回归分析; 基于回归系数构建可视化列线图模型, 并进行 1 000 次自举抽样验证, 利用校准曲线检验评估概率与实际结局的匹配度, 采用霍斯默-莱梅肖 (Hosmer-Lemeshow, HL) 检验量化模型拟合优度, 利用 ROC 曲线分析计算 AUC、灵敏度、特异度等指标评估检验效能。通过临床 DCA 量化模型的临床实用性。最后在验证集中评估该模型的评估有效性。

双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DN 组与非 DN 组的肥胖 2 型糖尿病患者的临床资料比较

370 例肥胖 T2DM 患者中, DN 的发生率约为 21.4%。DN 组与非 DN 组患者在年龄、病程、高血压、高脂血症、骨质疏松、脑梗死、冠心病、收缩压、腰围、AST、ALT、血白蛋白、血尿素氮、血清肌酐、CysC 比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 变量筛选

应用 LASSO 回归分析, 从 11 个评估变量中筛选具有非零系数的评估变量 (图 1)。分别在 λ 最小值 ($\lambda=0.007$) 和最小值的 1 SE ($\lambda=0.049$) 位置绘制垂直线, 最终筛选得到 7 个具有非零系数的评估变量, 分别为病程、高血压、脑梗死、血白

表1 DN组与非DN组的肥胖2型糖尿病患者的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between type 2 diabetic obese patients in DN group and Non-DN group

变量	非DN组 (n=291)	DN组 (n=79)	χ^2 值	P 值
性别 /n (%)			2.118	0.146
男	181 (62.2)	42 (53.2)		
女	110 (37.8)	37 (46.8)		
年龄 /岁	50.0 (37.0, 61.0)	63.0 (55.0, 70.5)	-6.601	<0.001
抽烟 /n (%)			0.208	0.648
否	203 (69.8)	53 (67.1)		
是	88 (30.2)	26 (32.9)		
饮酒 /n (%)			0.023	0.881
否	227 (78.0)	61 (77.2)		
是	64 (22.0)	18 (22.8)		
病程 /年	3.0 (1.0, 7.0)	11.0 (8.0, 19.5)	-8.909	<0.001
高血压 /n (%)			66.471	<0.001
否	197 (67.7)	13 (16.5)		
是	94 (32.3)	66 (83.5)		
高脂血症 /n (%)			6.155	0.013
否	262 (90.0)	63 (79.7)		
是	29 (10.0)	16 (20.3)		
脑梗死 /n (%)			15.410	<0.001
否	284 (97.6)	68 (86.1)		
是	7 (2.4)	11 (13.9)		
冠心病 /n (%)			4.826	0.028
否	262 (90.0)	64 (81.0)		
是	29 (10.0)	15 (19.0)		
收缩压 /mmHg	133.0 (122.0, 145.0)	140.0 (125.0, 156.5)	-2.957	0.003
舒张压 /mmHg	85.0 (76.0, 92.5)	81.0 (73.0, 89.0)	1.663	0.096
腰围 /cm	101.0 (96.0, 106.0)	102.0 (98.8, 109.5)	-2.202	0.028
臀围 /cm	104.0 (100.0, 109.0)	105.0 (101.0, 110.0)	-1.723	0.085
BMI/ (kg/m ²)	29.86 (28.73, 31.75)	30.00 (28.57, 31.50)	-0.112	0.911
AST/ (U/L)	22.0 (17.0, 32.0)	19.0 (14.0, 24.0)	3.224	0.001
ALT/ (U/L)	27.0 (18.0, 47.5)	19.0 (14.0, 26.5)	4.408	<0.001
血白蛋白 (g/L)	42.80 (40.15, 45.10)	38.10 (35.10, 42.20)	6.370	<0.001
血清肌酐 / (μmol/L)	71.0 (56.0, 81.0)	97.0 (71.5, 164.5)	-6.254	<0.001
血尿酸 / (μmol/L)	415.0 (332.5, 487.3)	454.0 (390.5, 515.5)	-2.781	0.005
CysC/ (mg/L)	0.83 (0.71, 0.96)	1.27 (0.95, 1.75)	-8.494	<0.001
糖化血红蛋白 A _{1c} /%	8.4 (7.0, 10.9)	9.0 (7.5, 10.1)	-0.415	0.678

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

蛋白、血尿素氮、血清肌酐、CysC。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以肥胖 T2DM 患者是否并发 DN (赋值: 否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 以 LASSO 回归筛选出的 7 个变量糖尿病病程 (实测值)、高血压 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、脑梗死 (否 = 0, 是 = 1)、白蛋白 (实测值)、血尿素氮 (实测值)、肌酐 (实测值)、CysC (实测值) 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 病程、高血压、血白蛋白和血清肌酐可能是结局的独立影响因素。其中血白

蛋白 (OR 值 < 1) 可以减少 DN 的风险, 病程、高血压、血清肌酐 (OR 值 > 1) 为危险因素。见表 2。

2.4 列线图模型的构建

基于多因素中病程、高血压、血白蛋白和血清肌酐这 4 项变量构建列线图模型 (图 2)。

2.5 验证模型

利用 ROC 曲线评估该列线图模型对肥胖 T2DM 患者 DN 发生风险的区分度, 结果显示, 训练组的 AUC 为 0.913 (95%CI 0.871~0.955), 见图 3A。验证组的 AUC 为 0.919 (95%CI 0.856~0.982),

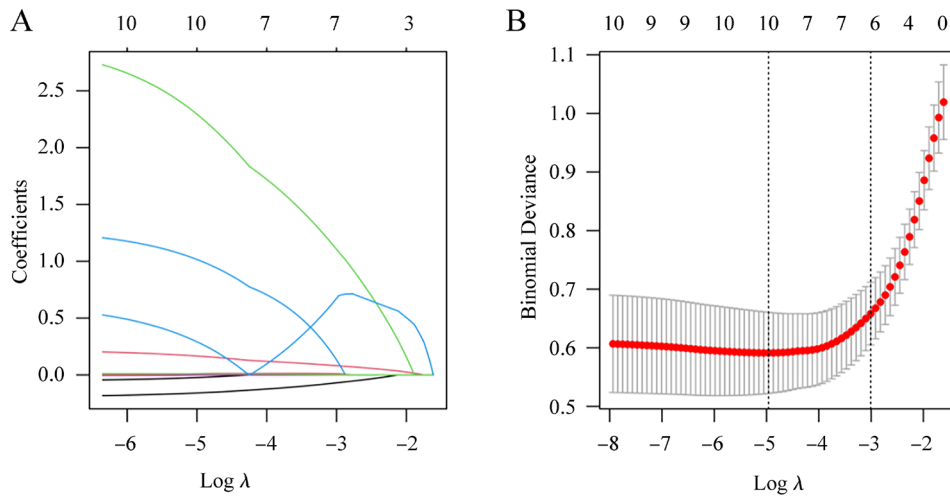


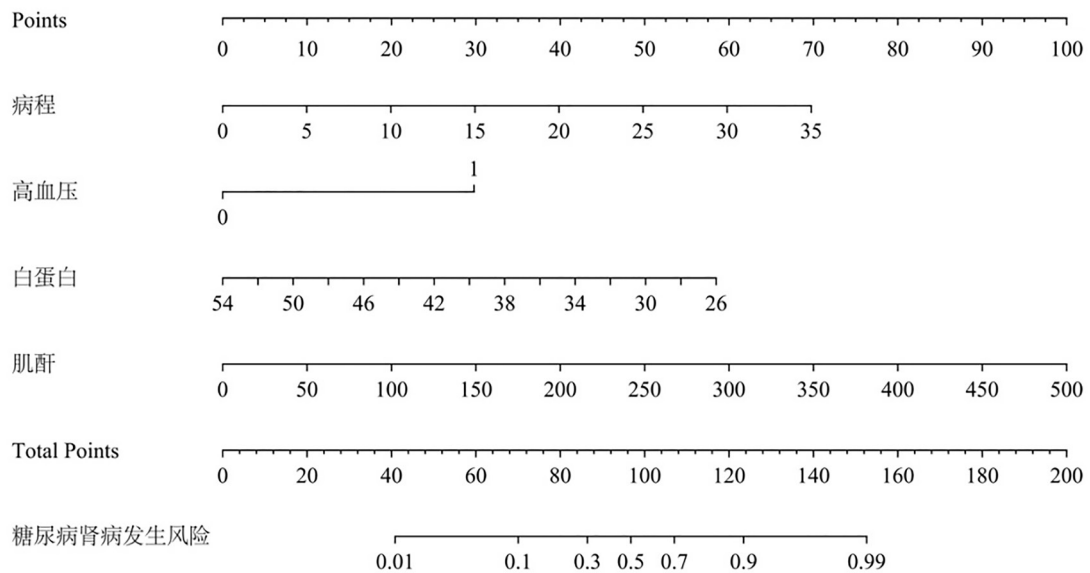
图1 LASSO 回归模型筛选评估变量

Figure 1 Screening assessment variables by LASSO regression model

表2 肥胖2型糖尿病患者发生DN的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of diabetic nephropathy in obese patients with T2DM

变 量	β	SE	Z 值	OR	OR 的 95%CI		P 值
					下限	上限	
病程	0.160	0.036	4.491	1.174	1.098	1.265	<0.001
高血压	2.335	0.524	4.455	10.332	3.941	31.499	<0.001
血白蛋白	-0.174	0.054	-3.219	0.840	0.752	0.931	0.001
血清肌酐	0.015	0.006	2.476	1.016	1.005	1.029	0.013



注：图中 Points 为各评估变量对应的取值，每项变量分别往上画 1 条垂直线可以得到对应得分，将所有对应得分相加得到总分。最后将总分与糖尿病肾病发生风险一行画垂线，即可得到糖尿病肾病发生的概率。

图2 肥胖2型糖尿病患者糖尿病肾病风险评估的列线图

Figure 2 Nomogram for assessing the risk of diabetic nephropathy in obese type 2 diabetes patients

见图 3B。模型评估效能良好。

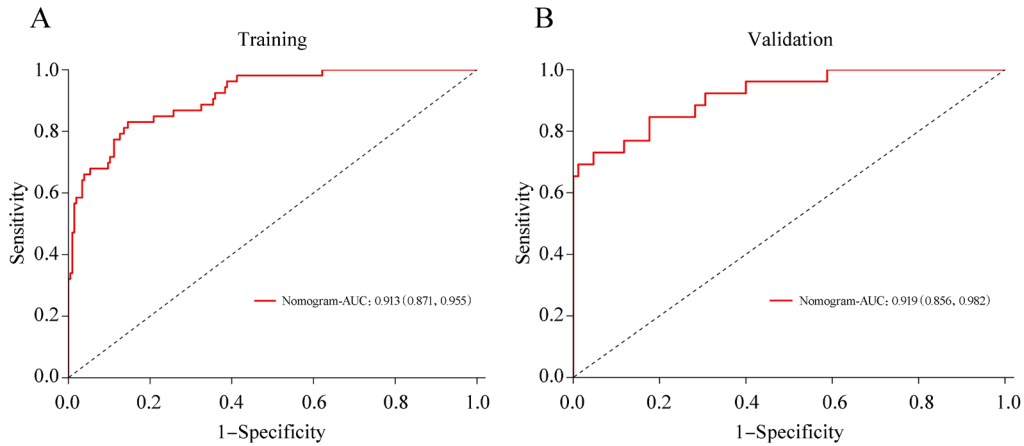
2.6 校准曲线的构建

通过 1 000 次 bootstrap 重抽样对构建的列线图评估模型进行评估, 评估结果表明: 训练集中模型评估概率和实际发生率的一致性较好, 平均绝对误差为 0.015; 验证集的平均绝对误差为 0.035, 提示模型具有良好的准确度。训练集和验证集的

拟合优度检验 (HL 检验) 结果均显示 $P > 0.05$, 说明模型拟合良好。见图 4。

2.7 临床决策曲线

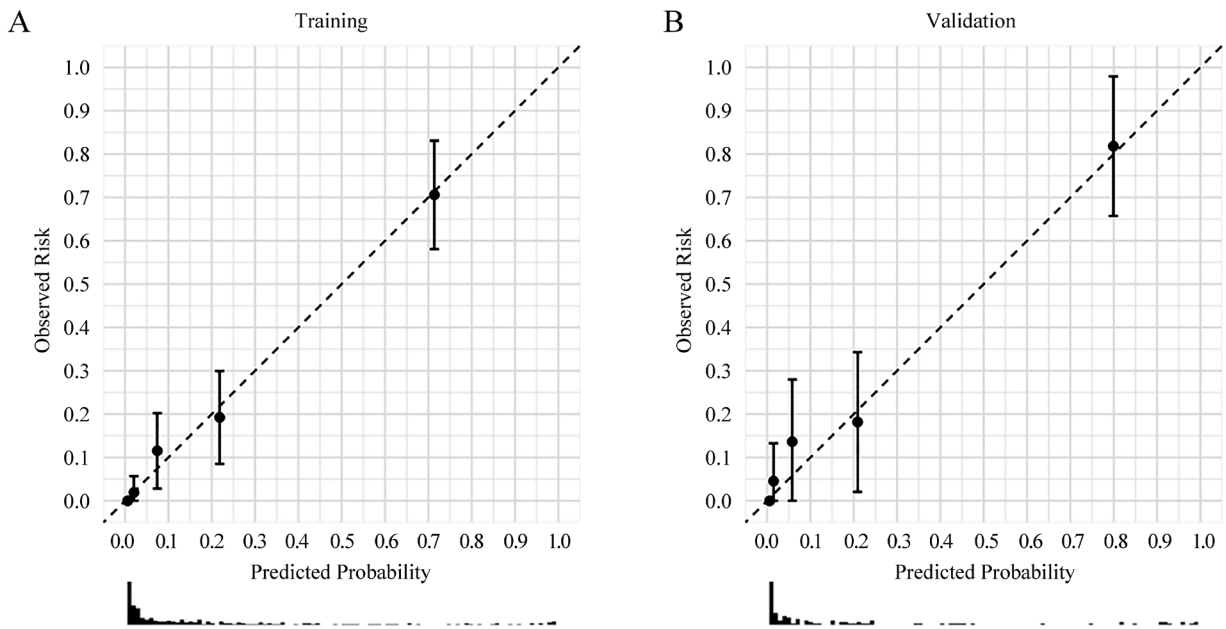
训练集临床决策曲线中, 训练集与验证集的风险阈值概率范围分别在 0.02~0.99、0.05~0.98。见图 5。



注: A 为训练集, B 为验证集。

图 3 肥胖 2 型糖尿病患者糖尿病肾病风险评估模型的 ROC 曲线

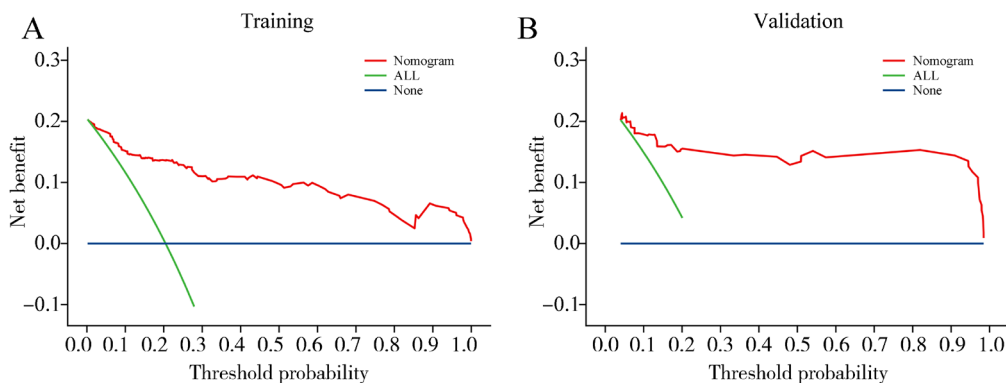
Figure 3 ROC curve of the assessment model for diabetic nephropathy in obese patients with type 2 diabetes mellitus



注: A 为训练集, B 为验证集。图中纵坐标为实际观察概率, 横坐标为评估风险概率。

图 4 肥胖 2 型糖尿病患者 DN 风险评估模型校准曲线

Figure 4 Calibration curve for risk assessment model of diabetic nephropathy in obese patients with type 2 diabetes mellitus



注：A 为训练集，B 为验证集。决策曲线纵坐标表示临床净获益，其该指标量化模型指导临床决策的效用价值。横轴定义为阈值概率，即用于判别事件是否发生的临界概率值。“None”线条呈 0 水平线，表示所有患者均不干预时的净获益恒为 0；“ALL”线条为对所有患者均实施干预的净收益曲线；红色线条表示本研究评估模型在不同风险阈值下分层干预的净获益曲线。

图 5 肥胖 2 型糖尿病患者 DN 风险评估模型的临床决策曲线

Figure 5 Clinical decision curve for risk assessment model of diabetic nephropathy in obese type 2 diabetes patients

3 讨论

在过去四十年中，全球范围内 T2DM 患病人数激增与肥胖率持续攀升形成“双重流行”态势^[14]，导致肥胖 T2DM 患者并发 DN 的比例显著升高。鉴于早期识别高危个体并实施精准干预是阻断 DN 进展的关键策略^[3]，本研究通过 LASSO 回归联合多因素 Logistic 回归筛选独立风险因素，构建肥胖 T2DM 患者 DN 风险列线图评估模型，最终筛选出糖尿病病程、高血压、肌酐及血清白蛋白 4 个评估变量。在此基础上，通过 ROC 曲线（AUC）、校准曲线（HL 检验）及决策曲线分析系统验证了模型的区分度、评估准确性及临床实用性。本研究旨在为临床提供可视化风险评估工具，助力高危人群的早期筛查与分层管理，从而有效降低肥胖 T2DM 患者 DN 的发生率。

肥胖 T2DM 患者因长期高血糖、胰岛素抵抗及肥胖相关代谢紊乱的叠加作用，易引发肥胖相关性肾小球病（obesity-related glomerulopathy, ORG）和肾损伤^[15]。本研究结果显示，糖尿病病程与高血压作为肥胖 T2DM 患者发生 DN 的关键影响因素，可能通过不同途径加剧肾脏损伤进程。糖尿病病程延长可显著改变肾脏血流动力学：早期诱导肾小球高滤过及微量白蛋白尿增加，随病程进展逐渐转为肾小球滤过率进行性下降，伴随白蛋白尿持续加重，最终诱发 DN^[16]；本研究证实其为独立危险因素，且两组病程差异具有统计学意义，与既往研究结

论一致^[17]。尤其在肥胖患者中，脂肪组织分泌的炎症因子可能进一步影响肾脏功能^[15]。另外，本研究结果也证实高血压是肥胖 T2DM 患者 DN 的独立危险因素。肥胖人群体质量波动对血压的影响显著：有研究显示，体重每变化 10% 可使收缩压、舒张压分别增加 4.94 mmHg 和 2.50 mmHg^[18]；而高血压作为肥胖 T2DM 患者肾脏损伤的关键影响因素，通过双重机制损害肾脏：长期高血压状态使肾小球毛细血管静水压增高，增强动脉冲击力，导致肾小球基底膜增厚、动脉管壁硬化，引发肾小球纤维化萎缩及肾动脉硬化，减少肾血流量并加剧肾实质缺血性损伤^[18]；同时激活肾素-血管紧张素系统，维持肾小球长期高滤过与高灌注，进一步增加 DN 风险^[19]。本研究结果与既往的结论一致^[20]，英国前瞻性糖尿病研究亦证实收缩压降低 10 mmHg 可使微血管病变风险降低 13%^[21]，提示合理控制血压对延缓肥胖 T2DM 患者 DN 进展的重要性。

肾脏损伤的生化标志物异常是 DN 病理生理进展的直接反映，其水平变化可早期提示肾小球滤过功能与肾损伤程度。血清肌酐作为反映肾小球滤过功能的核心指标，在肥胖 T2DM 患者中，长期高血糖与内脏脂肪沉积可增加肾脏机械压力，导致肾容量负荷升高：早期容量负荷增加会使肾小球灌注及滤过率升高，但长期高灌注状态会损伤肾小球血管壁及内皮细胞，引发血管壁僵硬、肾小球纤维化，进而导致肾小球滤过率下降，最

终表现为血清肌酐升高^[22]；本研究将其纳入独立评估因子，进一步证实肌酐水平与DN发病风险密切相关，支持其作为定期监测指标的临床价值。

白蛋白作为血浆中最主要的蛋白质，通过维持胶体渗透压调节体液平衡，低白蛋白水平与肾实质结构损伤及营养状态恶化相关，而肥胖人群因肾脏长期承受过量代谢压力，肾实质脂质积累可加剧低蛋白血症^[23]。本研究显示，血白蛋白是DN的保护因素，与Zhang等^[24]的结论一致，提示维持合理白蛋白水平可能有助于肥胖T2DM患者中DN的进展及预后^[25]。

另有研究表明，总胆固醇等是T2DM患者发生DN的重要影响因素，如韩俊杰等^[26]构建的DN风险评估模型中，总胆固醇在肾病发生、发展以及预后的过程中均起着非常重要的作用，证实其通过改变肾小球基底膜磷酸酯成分或改变机体糖代谢而增加肾小球基底膜的通透性，造成肾脏损伤；定性尿蛋白亦被视为T2DM患者并发DN的风险因素。本研究未发现高脂血症的影响，可能与以下方面有关：一是研究人群为肥胖T2DM亚群，其代谢紊乱以胰岛素抵抗、内脏脂肪堆积为核心，可能掩盖了血脂因素的独立作用；二是由于研究均为横断面研究检验指标为单次数据，可能未能充分反映其与DN的关联强度。这更提示我们在未来的研究中，需进一步扩大样本量，采用前瞻性队列设计并动态监测患者相关检验指标，同时结合肥胖相关代谢特征进行分层分析，以明确其在肥胖T2DM患者DN风险评估中的真实价值。

另外，本研究还存在一些其他局限性。第一，由于本次研究主要关注广东省肥胖T2DM患者，关于DN风险因素分析结果可能仅适用于广东省，并且由于单中心样本量较小可能限制结果外推性，并计划后续开展多中心、大样本研究以验证模型的普适性。第二，数据采用固定比例，随机划分训练集（70%）和验证集（30%），这可能导致验证集性能不稳定以及模型数据利用率不足。

综上所述，肥胖T2DM患者的DN发生风险与糖尿病病程、高血压、肌酐、白蛋白密切相关。基于此建立的列线图评估模型可以较好地评估肥胖T2DM患者DN的发生风险。本研究为临床评估肥胖T2DM患者发生DN的风险评估提供了新参考，其指示的风险指标对尽早识别高危患者具有一定的指导价值。

利益冲突声明：本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157 : 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] ALDEMIR O, TURGUT F, GOKCE C. The association between methylation levels of targeted genes and albuminuria in patients with early diabetic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2017, 39 (1): 597-601. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1358180.
- [3] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (12): 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- [4] JOHANSEN K L, CHERTOW G M, FOLEY R N, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77 (4 Suppl 1): A7-A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002.
- [5] BAEK J, HE C, AFSHINIA F, et al. Lipidomic approaches to dissect dysregulated lipid metabolism in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (1): 38-55. DOI: 10.1038/s41581-021-00488-2.
- [6] FOX C S, MATSUSHITA K, WOODWARD M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9854): 1662-1673. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61350-6.
- [7] CHOOI Y C, DING C, MAGKOS F. The epidemiology of obesity [J]. *Metabolism*, 2019, 92 : 6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- [8] MOHANDES S, DOKE T, HU H, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (4): e165654. DOI: 10.1172/JCI165654.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8 (11): 662-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.11.006. Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on comprehensive management of type 2 diabetes mellitus complicated with obesity in China [J]. *Chin J Diabetes Mellit*, 2016, 8 (11): 662-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.11.006.
- [10] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7): 539-553. DOI: 10.1002/ (SICI) 1096-9136 (199807) 15 :

- 7<539 : : AID-DIA668>3.0.CO; 2-S.
- [11] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23 (1): 5-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2002.01.103. Cooperative Metaanalysis Group of China Obesity Task Force. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population [J]. Chin J Epidemiol, 2002, 23 (1): 5-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2002.01.103.
- [12] 高永祥, 张晋昕. Logistic 回归分析的样本量确定 [J]. 循证医学, 2018, 18 (2): 122-124. GAO Y X, ZHANG J X. Determination of sample size in logistic regression analysis [J]. J Evid Based Med, 2018, 18 (2): 122-124.
- [13] 胡颖辉, 陈宏, 杨锐, 等. 广东省超重肥胖 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的患病率及危险因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (23): 89-94. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.23.018. HU Y H, CHEN H, YANG R, et al. Prevalence and risk factors for diabetic nephropathy in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus in Guangdong Province [J]. China J Mod Med, 2016, 26 (23): 89-94. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.23.018.
- [14] WANG Y, ZHAO L, GAO L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9 (7): 446-461. DOI: 10.1016/S2213-8587 (21) 00118-2.
- [15] ABDUL WAHAB R, COHEN R V, LE ROUX C W. Recent advances in the treatment of patients with obesity and chronic kidney disease [J]. Ann Med, 2023, 55 (1): 2203517. DOI: 10.1080/07853890.2023.2203517.
- [16] LOU J, JING L, YANG H, et al. Risk factors for diabetic nephropathy complications in community patients with type 2 diabetes mellitus in Shanghai: Logistic regression and classification tree model analysis [J]. Int J Health Plann Manage, 2019, 34 (3): 1013-1024. DOI: 10.1002/hpm.2871.
- [17] ADLER A I, STEVENS R J, MANLEY S E, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) [J]. Kidney Int, 2003, 63 (1): 225-232. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
- [18] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南 (2024 年修订版) [J]. 中华高血压杂志 (中英文), 2024, 32 (7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002. Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Medical Doctor Association Hypertension Committee, et al. Guidelines for prevention and treatment of hypertension in China (revised in 2024) [J]. Chin J Hypertens, 2024, 32 (7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [19] 金玉杰, 刘圣君, 赵自刚. 肾素-血管紧张素系统在急性慢性肾损伤发病机制中作用的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (2): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.145. JIN Y J, LIU S J, ZHAO Z G. Novel advances in the role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of acute and chronic kidney injury [J]. Chin Gen Pract, 2018, 21 (2): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.145.
- [20] TU X, LUO N, LV Y, et al. Prognostic evaluation model of diabetic nephropathy patients [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (6): 6867-6872. DOI: 10.21037/apm-21-1454.
- [21] JIANG S, FANG J, YU T, et al. Novel model predicts diabetic nephropathy in type 2 diabetes [J]. Am J Nephrol, 2020, 51 (2): 130-138. DOI: 10.1159/000505145.
- [22] 秦珊, 王安平, 古诗, 等. 中国中老年人肥胖与尿白蛋白肌酐比的相关性分析 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (6): 601-607. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.06.013. QIN S, WANG A P, GU S, et al. Correlation between obesity and UACR in middle-aged and elderly people in China [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41 (6): 601-607. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.06.013.
- [23] OPAZO-RÍFOS L, MAS S, MARÍN-ROYO G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (7): 2632. DOI: 10.3390/ijms21072632.
- [24] ZHANG J, ZHANG R, WANG Y, et al. The level of serum albumin is associated with renal prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 7825804. DOI: 10.1155/2019/7825804.
- [25] 葛双敏, 黄芸, 陶优丽, 等. 2 型糖尿病患者血清白蛋白和肾功能的相关性分析 [J]. 健康研究, 2022, 42 (5): 574-577. DOI: 10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2022.05.023. GE S M, HUANG Y, TAO Y L, et al. Correlation analysis of serum albumin and renal function in patients with type 2 diabetes [J]. Health Res, 2022, 42 (5): 574-577. DOI: 10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2022.05.023.
- [26] 韩俊杰, 武迪, 陈志胜, 等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病风险的列线图预测模型与验证研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (9): 1054-1061. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0571. HAN J J, WU D, CHEN Z S, et al. A nomogram prediction model and validation study on the risk of complicated diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients [J]. Chin Gen Pract, 2024, 27 (9): 1054-1061. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0571.

(责任编辑: 林燕薇)