

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003007

2型糖尿病颈动脉粥样硬化患者合并糖尿病肾病的 Nomogram 预测模型

卢作维, 陈艳艳, 刘 涛, 刘向阳, 王 琼, 赖敬波, 李晓苗

(空军军医大学第一附属医院内分泌科, 西安 710032)

【摘要】目的:分析影响 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化(type 2 diabetes mellitus-carotid atherosclerosis, T2DM-CAS)患者合并糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的独立危险因素, 构建一个个性化的临床预测模型, 预测 T2DM-CAS 患者发生 DKD 的风险。**方法:**选取 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 883 例, 收集患者的基本特征、实验室检查、辅助检查和伴发疾病情况。应用 LASSO 回归优化筛选变量, 通过多因素 logistic 回归建立预测模型。依靠受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)、校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验验证和评价模型的区分度和校准度; 决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估临床有效性。**结果:**预测模型图的预测变量包括糖尿病病程、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglycerides, TG)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胱抑素 C(cystatin C, Cys C)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。该模型具有较好的预测能力, ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.831(95%CI=0.800~0.863), 内部验证 AUC 为 0.825(95%CI=0.766~0.884)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示出较好的拟合度($P=0.822$)。DCA 显示风险阈值为 30%, 预测模型在临床上是有益的。**结论:**包含 8 个预测变量的列线图(Nomogram)模型可用于预测 T2DM-CAS 患者的 DKD 发病风险。

【关键词】2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 糖尿病肾病; 列线图**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-09-23

Nomogram prediction model of type 2 diabetes mellitus-carotid atherosclerosis patients complicated with diabetic kidney disease

Lu Zuwei, Chen Yanyan, Liu Tao, Liu Xiangyang, Wang Qiong, Lai Jingbo, Li Xiaomiao

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the independent risk factors affecting type 2 diabetes mellitus-carotid atherosclerosis (T2DM-CAS) patients complicated with diabetic kidney disease (DKD), and construct a personalized clinical prediction model to predict the risk of DKD in T2DM-CAS patients. **Methods:** A total of 883 patients with T2DM were selected in the study, and their basic characteristics, laboratory tests, auxiliary examinations and concomitant diseases of the patients were collected. LASSO regression was applied to screen the optimized variables by running cyclic coordinate descent. Multivariate logistic regression analyses were applied to build a prediction model, which incorporated the selected features. It relied on the receiver operating characteristic curve (ROC curve), calibration curves, and Hosmer-Lemeshow test to validate and evaluate the discrimination and calibration of the clinical prediction model; while the decision curve analysis (DCA) was used to evaluate its clinical validity. **Results:** A multivariable prediction model included diabetes duration, systolic blood pressure (SBP), fasting plasma glucose (FPG), triglycerides (TG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), cystatin C (Cys C) and diabetic retinopathy (DR). This clinical prediction model demonstrated very good discrimination with an AUC of 0.831 (95%CI=0.800-0.863), while the internal validation AUC was 0.825 (95%CI=0.766-0.884). The Hosmer-Lemeshow test showed very good fitting degree ($P=0.822$). DCA showed the risk threshold of 30% and demonstrated a clinically effective prediction model. **Conclusion:** A Nomogram model with eight clinical predictor variables can be used to predict the risk of DKD in T2DM-CAS patients.

【Key words】type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; diabetic kidney disease; Nomogram

作者介绍: 卢作维, Email: huyangwill@163.com,

研究方向: 糖尿病肾病的治疗与预防。

通信作者: 李晓苗, Email: xiaomiao@fmmu.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220408.1536.004.html>

(2022-04-12)

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis,CAS)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)导致心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)最常见的动脉粥样硬化病变^[1],其严重程度反映全身动脉粥样硬化程度,可预测 T2DM 患者发生心脑血管疾病的风险^[2-3]。颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)和颈动脉斑块(carotid plaque,CP)是诊断 CAS 的非侵入性检查,并且是全身性动脉粥样硬化和糖尿病大血管病变的早期标志^[4]。

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,是目前引起终末期肾脏疾病(end-stage renal disease,ESRD)的主要原因^[5],其临床诊断主要基于糖尿病患者尿白蛋白增加和(或)eGFR 减低^[6]。国外临床资料显示,糖尿病患者 DKD 的患病率为 20%~40%^[7]。我国 DKD 的患病率亦呈快速增长趋势,2009 年至 2012 年我国 2 型糖尿病患者的 DKD 患病率在社区患者中为 30%~50%^[8],在住院患者中为 40%左右^[9]。尿微量白蛋白/肌酐(urine trace albumin to creatinine ratio,UACR)作为 DKD 早期诊断的重要指标^[6],对 DKD 的早期筛查具有重要作用。同样,UACR 还可作为心血管事件如高血压^[10]、心血管死亡率^[11]的预测指标。Roumeliotis A^[12]和 Seo DH^[13]等研究显示校正相关危险因素后,发现 UACR 是 CIMT 的独立危险因素。另外,Marcovecchio ML 等^[14]研究发现,在 1 型糖尿病中,无论基线还是随访期末,高 UACR 组的 CIMT 明显高于低 UACR 组,UACR 与 CVD 发生风险密切相关。目前 UACR 与 CIMT 之间存在相关性的具体机制尚不明确,其主要原因可能是内皮损伤^[15]。包含中国人群的多项研究表明^[16-18],糖尿病患者心血管事件及心血管相关死亡风险随 UACR 增加明显升高,降低 UACR 可使心血管风险下降。

由于 DKD 早期发病隐匿,大多数患者在诊断时肾脏已经发生不可逆性损害,早期诊断和治疗有利于阻止或者延缓 DKD 的发生发展,降低 T2DM-CAS 患者合并 DKD 的风险,对防治 CAS 和预测心血管事件同样具有重要作用,从而降低糖尿病患者的死亡率和致残率,提高患者的生存质量。因此,本研究的目的是基于 Nomogram 构建一个简单、有效的个性化风险预测模型,筛选独立危险因素,通过独立危险因素预测 T2DM-CAS 患者发生 DKD 的

风险。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月于空军军医大学第一附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 883 例,均符合美国糖尿病协会(American Diabetes Association,ADA)的糖尿病诊断标准。所有纳入对象在住院期间均接受颈部血管超声检查并诊断为伴有 CAS,且符合 CAS 诊断标准。排除标准如下:年龄<18 岁;1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病;糖尿病酮症酸中毒;尿路感染、急性肾损伤、多囊肾、肾移植、肾脏肿瘤等其他疾病引起的肾脏损伤;在过去 3 个月内有高血糖高渗状态或严重和反复发生的低血糖事件;恶性肿瘤、精神障碍或严重的肾或肝功能障碍病史。本研究经空军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 CAS 判定标准 颈部血管超声由空军军医大学第一附属医院超声科完成,诊断参照中国医师协会超声医师分会起草的《血管超声检查指南》^[19]分为正常、内-中膜增厚(IMT 增厚)、斑块和管腔狭窄。应用高分辨率 B 型超声测量双侧颈总动脉、颈动脉分叉处及颈内动脉起始处 CIMT,取单点或多点平均值,血管 CIMT ≥ 1 mm 定义为内-中膜增厚;局限性 CIMT ≥ 1.5 mm 定义为斑块形成。将颈动脉内-中膜增厚和(或)斑块形成定义为 CAS。

1.2.2 DKD 诊断标准 依据最新《ADA 糖尿病肾病指南(2020)》^[6]和《糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)》^[20],2 型糖尿病患者在排除 24 h 内运动、感染、发热、充血性心力衰竭、月经、显著高血糖、显著高血压及其他 CKD 后,3~6 个月内测定 3 次 UACR 中有 2 次 UACR >30 mg/g 即可诊断为 DKD。

1.2.3 基本特征和临床指标 基本特征包括年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)、腰臀比(waist-hip ratio,WHR)、吸烟状况(“吸烟”定义为一年内累计吸烟 ≥ 100 支)、饮酒状况(“饮酒”定义为每周至少 1 次,持续半年以上)、糖尿病病程、糖尿病家族史、收缩压(systolic blood pressure,SBP)和舒张压(diastolic blood pressure,DBP)。在入院时测量 BMI 和 WHR,分别以体质量(kg)/身高²(m²)和腰围(m)/臀围(m)计算。实验室指标包括糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、肌酐(serum creatinine,Scr)、尿酸(uric acid,UA)、胱抑素 C(cystatin C,

Cys C)。伴发疾病包括糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、冠状动脉性心脏病(coronary artery disease, CAD)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 和 R4.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 2 组间比较采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U 检验)。计数资料 2 组间比较采用卡方检验。运用 LASSO 回归筛选变量, 通过多因素 logistic 回归建立预测模型, 绘制森林图展示变量的 P 值、OR 和 95%CI, 并画出列线图(Nomogram)。主要依靠区分度、校准度和临床净收益 3 个方面来评估预测模型, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)下面积(area under the curve, AUC)评估区分能力; 校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估校准能力; 决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估临床有效性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料及生化指标

根据 DKD 诊断标准, 将纳入的 883 例 T2DM 合并 CAS 患者分为非糖尿病肾病(NDKD)组和糖尿病肾病(DKD)组, 其中 DKD 组 233 例(患病率 26.39%)。2 组间年龄、糖尿病病程、饮酒、SBP、DBP、FPG、TG、TC、BUN、Scr、UA、Cys C 以及是否伴发 DR 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表 1)。

2.2 LASSO 回归筛选变量

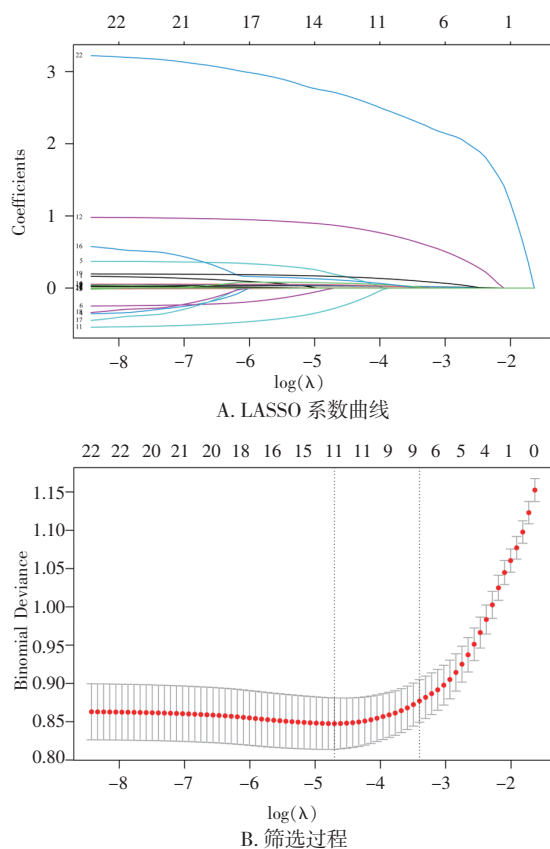
根据患者人口学、体格检查、生化检查和伴发疾病情况, 使用 LASSO 回归分析从 22 个变量筛选出 8 个具有非零系数的预测变量(图 1)。在 λ 最小值($\lambda=0.008$)和最小值的 1 SE($\lambda=0.038$)处绘制垂直线, 当 $\log(\lambda)=-3.278$ 时筛选出 8 个非零系数的预测变量, 此时 LASSO 回归模型最适合。筛选的预测变量包括糖尿病病程、SBP、FPG、TG、BUN、Scr、Cys C 和 DR(表 2)。

2.3 构建预测模型

通过将 LASSO 回归分析筛选的 8 个预测变量构建多因素 logistic 回归预测模型, 得出的预测模型结果见表 2。通过预测模型分析, 可得出糖尿病病程(5~年: $OR=1.066$, 10~年: $OR=1.789$), SBP(≥ 140 mmHg: $OR=3.868$), FPG(≥ 7.0 mmol/L: $OR=1.836$), TG(≥ 1.7 mmol/L: $OR=1.430$), BUN(>7.1 mmol/L: $OR=1.628$), Scr(>106 μ mol/L: $OR=1.909$), Cys C(>1.09 mg/L: $OR=3.987$), DR(是: $OR=2.782$)(表 2, 图 2)。同时, 虽然多因素 logistic 回归预测模型中 TG 的 $P>0.05$ ($P=0.063$), $OR=1.430$, 但考虑到 TG 的重要临床意义, 因而仍将其纳入模型。因此, 最终构建了包括糖尿病病程、SBP、FPG、TG、BUN、Scr、Cys C 和 DR 8 个独立预测变量的模型, 并画出基于 Nomogram 的列线图, 即诺模图(图 3)。

表 1 NDKD 和 DKD 组之间的基线资料差异 ($n, \%$)

变量	NDKD组	DKD组	χ^2 值	P 值
性别			0.071	0.790
男性	443(68.2)	161(69.1)		
女性	207(31.8)	72(30.9)		
年龄/岁			30.744	<0.001
<45	124(19.1)	16(6.9)		
45~	319(49.1)	103(44.2)		
60~	207(31.8)	114(48.9)		
糖尿病家族史			0.512	0.474
是	333(51.2)	113(48.5)		
否	317(48.8)	120(51.5)		
糖尿病病程/年			61.382	<0.001
<5	232(35.7)	35(15.1)		
5~	165(25.4)	39(16.7)		
10~	253(38.9)	159(68.2)		
生活方式				
吸烟			0.684	0.408
是	292(44.9)	112(48.1)		
否	358(55.1)	121(51.9)		
饮酒			5.065	0.024
是	183(28.2)	48(20.6)		
否	467(71.8)	185(79.4)		
生理指标				
SBP/mmHg			101.857	<0.001
<140	502(77.2)	96(41.2)		
≥ 140	148(22.8)	137(58.8)		
DBP/mmHg			14.708	<0.001
<90	521(80.2)	158(67.8)		
≥ 90	129(19.8)	75(32.2)		
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)			2.251	0.325
<24	208(32.0)	72(30.9)		
24~	313(48.2)	104(44.6)		
28~	129(19.8)	57(24.5)		
WHR			0.010	0.919
<0.9	192(29.5)	68(29.2)		
≥ 0.9	458(70.5)	165(70.8)		
实验室指标				
FPG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			17.177	<0.001
<7.0	223(34.3)	46(19.7)		
≥ 7.0	427(65.7)	187(80.3)		
HbA1c/%			0.715	0.398
<7.0	131(20.2)	41(17.6)		
≥ 7.0	519(79.8)	192(82.4)		
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			6.122	0.013
<1.7	398(61.2)	121(51.9)		
≥ 1.7	252(38.8)	112(48.1)		
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			10.483	0.001
<4.5	455(70.0)	136(58.4)		
≥ 4.5	195(30.0)	97(41.6)		
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			0.219	0.639
<1.8	141(21.7)	54(23.2)		
≥ 1.8	509(78.3)	179(76.8)		
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			1.226	0.268
<1.0	369(56.8)	142(60.9)		
≥ 1.0	281(43.2)	91(39.1)		
BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			51.858	<0.001
≤ 7.1	564(86.8)	152(65.2)		
>7.1	86(13.2)	81(34.8)		
Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)			72.072	<0.001
≤ 106	561(86.3)	140(60.1)		
>106	89(13.7)	93(39.9)		
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)			7.689	0.006
≤ 440	637(98.0)	220(94.4)		
>440	13(2.0)	13(5.6)		
Cys C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)			142.987	<0.001
≤ 1.09	603(92.8)	138(59.2)		
>1.09	47(7.2)	95(40.8)		
伴发疾病				
DR			85.996	<0.001
是	132(20.3)	122(52.4)		
否	518(79.7)	111(47.6)		
CAD			1.733	0.188
是	71(10.9)	33(14.2)		
否	579(89.1)	200(85.8)		



注: A 图展示了 22 个变量的 LASSO 系数曲线, 根据 $\log(\lambda)$ 序列生成的系数分布图; B 图展示了在 LASSO 模型中通过 10 倍交叉验证的方法筛选最合适 λ 的过程

图 1 LASSO 回归模型筛选预测变量

表 2 多因素 logistic 回归分析的危险因素

预测变量	β	Z	P	OR	95%CI
糖尿病病程/年					
<5					
5~	0.064	0.049	0.824	1.066	0.608~1.869
10~	0.582	5.738	0.017	1.789	1.112~2.880
SBP/mmHg					
<140					
≥ 140	1.353	51.824	<0.001	3.868	2.676~5.590
FPG/(mmol·L ⁻¹)					
<7.0					
≥ 7.0	0.608	7.559	0.006	1.836	1.191~2.831
TG/(mmol·L ⁻¹)					
<1.7					
≥ 1.7	0.358	3.451	0.063	1.430	0.981~2.086
BUN/(mmol·L ⁻¹)					
≤ 7.1					
>7.1	0.487	4.082	0.043	1.628	1.015~2.612
Scr/(μmol·L ⁻¹)					
≤ 106					
>106	0.646	7.448	0.006	1.909	1.200~3.036
Cys C/(mg·L ⁻¹)					
≤ 1.09					
>1.09	1.383	29.659	<0.001	3.987	2.424~6.559
DR					
否					
是	1.023	26.212	<0.001	2.782	1.880~4.116

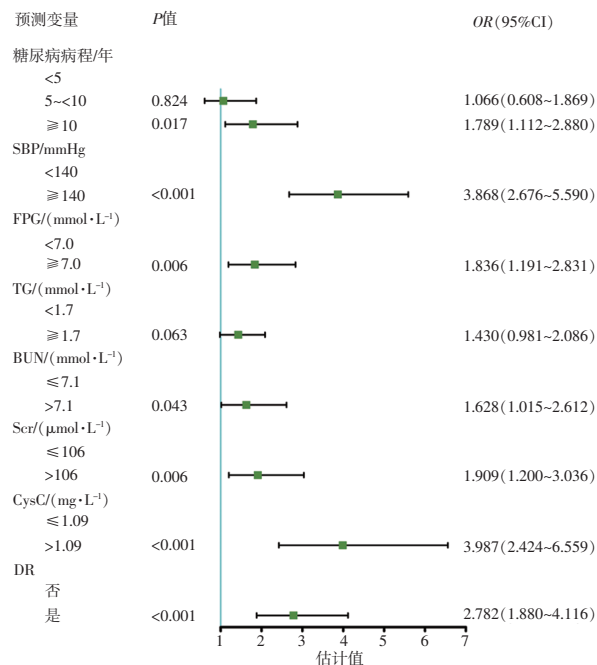
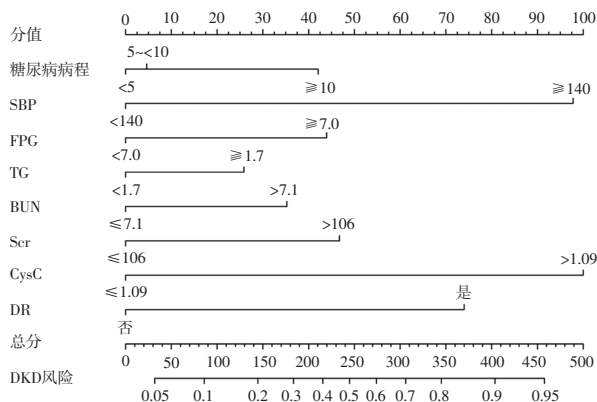


图 2 预测变量 OR 值的森林图



注: 通过列线图可对每个变量相应数值进行评分, 然后将所有变量的分数相加即可得到总分, 并根据总分向下绘制一条垂直线, 可标出 T2DM-CAS 患者发生 DKD 的估计概率

图 3 T2DM-CAS 患者发生 DKD 风险的预测模型列线图

2.4 预测模型的验证

该预测模型的验证主要基于模型的区分度和校准度, 通过绘制 ROC 曲线评估模型区分度, AUC 为 0.831 (95%CI=0.800~0.863), 而内部验证 AUC 为 0.825 (95%CI=0.766~0.884) (图 4), 表明预测模型具有良好的判别能力。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示出较好的拟合度 ($P=0.822$), 表明该模型预测概率与实际概率基本一致, 具有较好的校准度。同时, 校准曲线也同样提示预测模型的校正能力良好 (图 5)。另外, 利用 DCA 来评估预测模型的临床有效性, 从决策曲线可以看出, 预测模型的净收益显著高于 2 个极端状况, 即所有人都得到了临床干预 (图 6)。

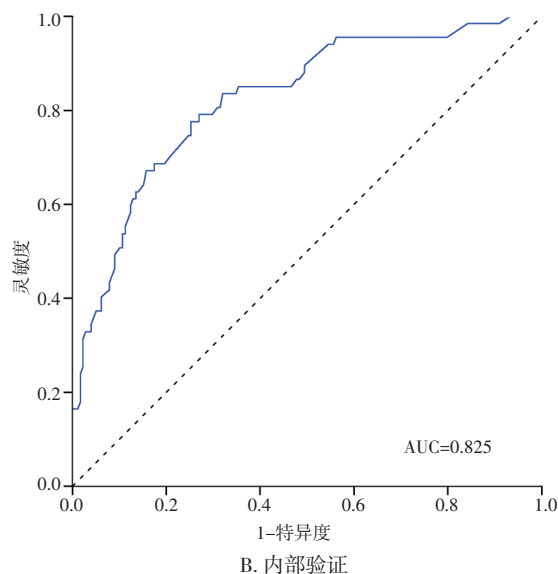
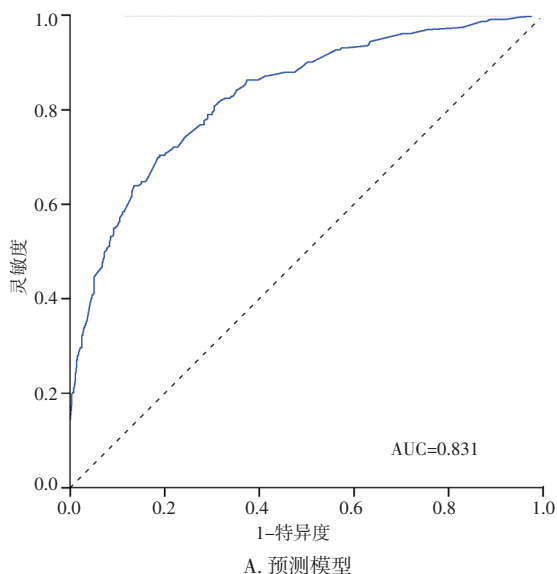
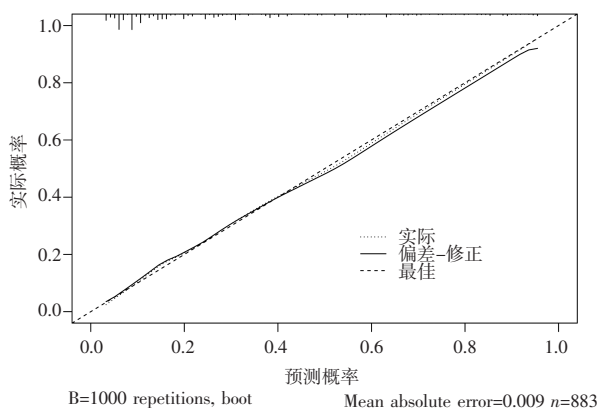
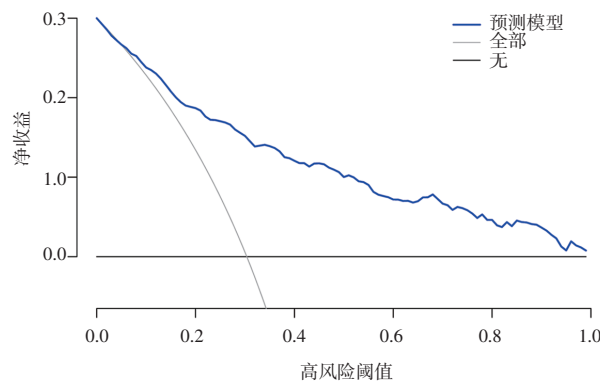


图4 ROC 曲线



注: x 轴表示 DKD 的预测概率; y 轴表示 DKD 的实际概率; 对角虚线表示理想模型的理想预测; 实线表示列线图的性能, 越接近于对角虚线表示预测能力更好

图5 预测模型的校准曲线



注: y 轴衡量净收益; 蓝色的粗线表示预测模型; 细实线表示假设所有患者均被诊断为 DKD; 细虚线表示假设没有患者被诊断为 DKD。决策曲线表明, 如果患者和医生的阈值概率分别 > 30%, 则在当前研究中使用该列线图来预测 DKD 发生风险会比对所有患者实施干预方案更有益处

图6 DKD 发生风险列线图的决策曲线分析

3 讨论

目前, Nomogram 已被国内外广泛应用于肿瘤学和慢性疾病的风险预测^[21], 基于列线图的预测模型具有较高的准确性, 有助于为临床医生提供更好的临床决策^[22]。本研究构建并验证了 T2DM-CAS 患者发生 DKD 风险的列线图预测模型, 预测模型包含 8 个预测因素: 糖尿病病程、SBP、FPG、TG、BUN、Scr、Cys C、DR。预测模型的 AUC 为 0.831, 内部验证 AUC 为 0.825, 提示模型的预测水准较高。校准图显示了实际诊断与预测诊断之间的良好一致性。DCA 提示具有很好的临床有效性。研究表明, 对于 2 型糖尿病患者, 通过降低血糖 (FPG)、血压 (SBP)、血脂 (TG) 以及改善肾脏功能 (BUN、Scr、Cys C) 可以有效降低 T2DM-CAS 患者发生 DKD 的风险。

T2DM 患者其肾脏患病率随年龄和病程增长而增加, 病程在 10 年以上的糖尿病患者通常会出现从微量白蛋白尿逐渐发展为临床蛋白尿。UKPDS 的一项研究证实^[23], 糖尿病患者随访 10 年后, 约 1/4 的患者发展为微量白蛋白尿或出现肾病恶化。因此, 《2020 年糖尿病肾病 ADA 指南》^[6] 建议所有 T2DM 患者和病程 ≥ 5 年的 1 型糖尿病患者每年至少检测一次 UACR, UACR > 30 mg/g 的患者每年检测 2 次。本研究同样证实了糖尿病病程相对较长的患者发生 DKD 的风险较高, 可能为诊断 DKD 提供支持性证据。

SBP 是高血压的主要诊断指标。Mogensen CE

等^[24]研究证实,高血压是 T2DM 患者微血管并发症发生和发展的独立危险因素。Holman RR 等^[25]发现血压每升高 10 mmHg,T2DM 患者的微量白蛋白尿风险将增加 23%。另外,Leehey DJ 等^[26]同样证实,高血压与 DKD 存在显著的相关性,且 SBP $\geq$ 140 mmHg 的 DKD 患者预后较差。本研究的结果再次佐证了这些研究,SBP 是 T2DM-CAS 患者发生 DKD 的独立危险因素。

FPG 作为 T2DM 患者日常血糖监测的基本衡量指标,是 DKD 的独立危险因素^[27],直接影响 T2DM 微血管并发症的病程进展。Ismail-Beigi F 等^[28]研究显示,血糖控制较好的糖尿病患者中 DKD 发生率明显较低,且发展为严重白蛋白尿或 ERSO 的风险也较低。

血脂代谢异常是引起糖尿病血管病变的重要危险因素,TG 作为血脂代谢异常的重要指标之一,是 DKD 的独立危险因素^[27,29],与 DKD 的发生发展密切相关^[30-31]。最新的研究表明,高 TG 在 DKD 的病程进展中具有重要作用,脂质可能通过刺激 TGF- β 、诱导产生活性氧、损害肾小球和肾小囊,从而造成肾脏损伤^[32]。

BUN 和 Scr 是评估肾脏功能的常用指标,也是 DKD 的独立危险因素^[27,33],评估肾功能有助于早期发现 DKD,减缓或阻止病情恶化。本研究同样证实了 BUN 和 Scr 是 DKD 的独立危险因素(表 2),与 NDKD 相比,BUN $>$ 7.1 mmol/L 和 Scr $>$ 106 μ mol/L 发生 DKD 的风险分别是其 1.628 倍和 1.909 倍。同样,Cys C 也是 DKD 的独立危险因素^[33],可以评估肾脏功能^[34-35],当肾小球发生损伤后,其血清水平会明显上升,机体内呈现高水平状态,这种高水平状态与机体肾功能的损害程度明显相关,是糖尿病患者的早期肾脏标志物,可用于评估 DKD 的病变严重程度。

DR 和 DKD 是糖尿病最常见的微血管并发症,视网膜和肾血管暴露于同样的糖尿病微环境中,DR 和 DKD 的发生和病程进展是同时发生的,因此,推荐将 DR 作为诊断 DKD 的危险因素之一^[36]。本研究的 233 名 DKD 患者中,有 122 名(52.4%)出现 DR,650 名 NDKD 患者中,有 132 名(20.3%)出现 DR,这表明 DR 是 DKD 良好的预测指标。

综上所述,本研究构建了一个包含糖尿病病程、SBP、FPG、TG、BUN、Scr、Cys C 和 DR 等 8 个预测变量的列线图模型,ROC 曲线、校准曲线和 DCA 均显示良好的预测性能,可为临床医生提供有效的

诊疗决策,通过采取有针对性的干预措施来控制血压、血糖、血脂以及改善肾脏功能,从而阻止或者延缓 DKD 的发生发展。同时,由于糖尿病大血管病变与微血管病变存在密切联系,二者相互影响、共同促进病程进展,通过控制影响 DKD 的危险因素也有益于控制糖尿病颈动脉粥样硬化患者的逐步恶化,预防糖尿病患者心血管事件的发生,从而达到降低糖尿病大血管与微血管并发症的发病风险,最终实现 T2DM-CAS 患者发生 DKD 风险的个性化预测。

本研究存在一些局限性。首先,本研究是一项回顾性研究,且样本量较小,数据的可靠性和结果的可信度需进一步验证,尤其需要不同地区和种族人群的多中心、大样本队列研究,通过外部验证来检验预测模型的效能。其次,危险因素纳入不全,并未包括影响 T2DM-CAS 发生 DKD 的所有潜在危险因素,如饮食、运动和其他因素。

参 考 文 献

- [1] Jung CH, Mok JO. Recent updates on vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Metab* (Seoul), 2020, 35(2): 260-271.
- [2] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 412-419.
- [3] Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Correction: predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk: results from the PROG-IMT collaboration[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204633.
- [4] Liu CZ, Zhong Q, Huang YQ. Elevated plasma miR-29a levels are associated with increased carotid intima-media thickness in atherosclerosis patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241(3): 183-188.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28.
- [6] The Microvascular Complications Group of Chinese. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease[J]. *Chin J Diabet Mellit*, 2019, 11(1): 15-28.
- [7] Association AD. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S135-S151.
- [8] 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.
- [9] Luk AOY, Hui EMT, Sin MC, et al. Declining trends of cardiovascular-renal complications and mortality in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes database[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(7): 928-935.
- [10] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610.

- [10] Zhang MZ, Jiang YB, Zhang Q, et al. Bidirectional and temporal association between hypertension and microalbuminuria: a longitudinal study in Chinese adults[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(22): e010723.
- [11] Consortium CKDP, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073–2081.
- [12] Roumeliotis A, Roumeliotis S, Panagoutsos S, et al. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 131–138.
- [13] Seo DH, Kim SH, Song JH, et al. Presence of carotid plaque is associated with rapid renal function decline in patients with type 2 diabetes mellitus and normal renal function[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(6): 840–853.
- [14] Marcovecchio ML, Chiesa ST, Armitage J, et al. Renal and cardiovascular risk according to tertiles of urinary albumin-to-creatinine ratio: the adolescent type 1 diabetes cardio-renal intervention trial (AddIT)[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1963–1969.
- [15] Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1058.
- [16] Matsushita K, Coresh J, Sang YY, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514–525.
- [17] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 633–644.
- [18] Penno G, Solini A, Orsi E, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(11): 2277–2289.
- [19] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(10): 993–1012.
- Chinese Medical Doctor Association Ultrasound Physicians Branch. Guidelines for vascular ultrasound examination[J]. *Chin J Ultrason*, 2009, 18(10): 993–1012.
- [20] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792–801.
- Microvascular Complications Group, Diabetes Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on the prevention and treatment of diabetic kidney disease(2014 edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2014, 6(11): 792–801.
- [21] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173–e180.
- [22] Wei L, Chapman S, Li XM, et al. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e017293.
- [23] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, 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.
- [24] Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria[J]. *Lancet*, 1995, 346(8982): 1080–1084.
- [25] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577–1589.
- [26] Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the veterans affairs nephropathy in diabetes trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(12): 2159–2169.
- [27] Hu YH, Shi R, Mo RH, et al. Nomogram for the prediction of diabetic nephropathy risk among patients with type 2 diabetes mellitus based on a questionnaire and biochemical indicators: a retrospective study[J]. *Aging*, 2020, 12(11): 10317–10336.
- [28] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9739): 419–430.
- [29] Russo GT, de Cosmo S, Viazzi F, et al. Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: the AMD annals initiative[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2278–2287.
- [30] Man REK, Gan ATL, Fenwick EK, et al. The relationship between generalized and abdominal obesity with diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a multiethnic Asian study and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1685.
- [31] Yang H, Young D, Gao J, et al. Are blood lipids associated with microvascular complications among type 2 diabetes mellitus patients? A cross-sectional study in Shanghai, China[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 18.
- [32] Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, et al. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(6): 361–370.
- [33] Cheng YQ, Shang J, Liu D, et al. Development and validation of a predictive model for the progression of diabetic kidney disease to kidney failure[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 550–559.
- [34] Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(3): 480–488.
- [35] Qiu XL, Liu CY, Ye YQ, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72985–72999.
- [36] Jiang SM, Yu TY, Zhang Z, et al. Diagnostic performance of retinopathy in the detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 45 studies[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 62(2): 68–79.