

· 论著 · 慢病专项研究 · 2 型糖尿病 ·

2 型糖尿病患者微量白蛋白尿进展至大量白蛋白尿的风险预测模型研究



扫描二维码
查看原文

卢作维¹, 曹宏伟¹, 刘涛¹, 张娜娜¹, 陈艳艳¹,
史勤利², 刘向阳¹, 王琼¹, 赖敬波¹, 李晓苗^{1*}

【摘要】 背景 我国糖尿病肾病(DKD)的发病率及其所致终末期肾病(ESRD)在透析患者中所占比例不断攀升,DKD 防控已刻不容缓,强化的多因素干预措施可延缓或者阻止 DKD 的病程进展,因而通过建立个性化的风险预测模型,可延缓或者阻止 DKD 病程进展,从而实现 DKD 的有效防治。目的 开发和验证一个基于诺模图(Nomogram)的列线图模型,根据预测变量预测 2 型糖尿病(T2DM)患者从微量白蛋白尿(MAU)进展为大量白蛋白尿(CAU)的风险。方法 回顾性收集 2016 年 10 月—2020 年 3 月于空军军医大学第一附属医院内分泌科住院的 2 型糖尿病合并白蛋白尿患者 1 263 例,并根据入院时间将入组病例分为开发队列 906 例和验证队列 357 例。应用 LASSO 回归从收集的基线数值中筛选预测变量,并根据筛选的预测变量构建多因素 Logistic 回归模型,绘制模型的 Nomogram。模型的验证和评估主要基于受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验(H-L 检验),并根据决策曲线分析法(DCA)评价该模型的实际临床净收益。结果 基于 LASSO 回归惩罚收缩方法筛选出糖尿病病程、收缩压(SBP)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胱抑素 C(Cys-C)、估算肾小球滤过率(eGFR)及糖尿病视网膜病变(DR)7 个预测变量,依据这些预测变量构建的多因素 Logistic 回归模型显示,糖尿病病程≥10 年、SBP≥140 mmHg、HbA_{1c}≥7.0 mmol/L、LDL-C≥1.8mmol/L、Cys-C>1.09 mg/L 及合并 DR 是 T2DM 患者 MAU 进展为 CAU 的危险因素($P<0.05$),而 eGFR 分层处理后无统计学意义($P>0.05$)。预测模型的内外部验证显示该模型预测效能较优,开发队列的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.814 [95%CI (0.782, 0.846)],验证队列的 AUC 为 0.768 [95%CI (0.713, 0.823)],校准曲线和 H-L 检验(开发队列 $P=0.065$;验证队列 $P=0.451$)均显示该模型具有较好的一致性和拟合度,另外 DCA 结果显示当开发队列和验证队列的阈值概率分别为 0.08~0.74 和 0.14~0.70 时,该模型临床有效性较高。结论 本研究开发了一个包含糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR 及是否合并 DR 7 个变量的列线图模型,可用于预测 T2DM 患者 MAU 进展为 CAU 的临床风险。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 白蛋白尿; 微量白蛋白尿; 大量白蛋白尿; 列线图

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0002

【引用本文】 卢作维, 曹宏伟, 刘涛, 等. 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿进展至大量白蛋白尿的风险预测模型研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (26): 3259-3268. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0002. [www.chinagp.net]

LU Z W, CAO H W, LIU T, et al. Development and validation of a risk prediction model for the progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (26): 3259-3268.

Development and Validation of a Risk Prediction Model for the Progression from Microalbuminuria to Macroalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LU Zuowei¹, CAO Hongwei¹, LIU Tao¹, ZHANG Nana¹, CHEN Yanyan¹, SHI Qinli², LIU Xiangyang¹, WANG Qiong¹, LAI Jingbo¹, LI Xiaomiao^{1*}

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

2. Department of Internal Medicine, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Lintong District, Xi'an 710600, China

*Corresponding author: LI Xiaomiao, Professor; E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** The incidence of diabetic kidney disease (DKD) and the proportion of its related end-stage renal disease in dialysis patients in China are increasing. So it is urgent to take measures to prevent and control DKD. Intensified multifactorial interventions may prevent or delay the progression of DKD. Therefore, developing a personalized risk

1.710032 陕西省西安市, 空军军医大学第一附属医院内分泌科 2.710600 陕西省西安市临潼区中医医院内科

*通信作者: 李晓苗, 教授; E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

本文数字出版日期: 2023-02-16

prediction model can effectively delay or even prevent the progression of DKD and be useful for the prevention and treatment of DKD. **Objective** The purpose of this study was to develop and validate a nomogram for the risk prediction of the progression from microalbuminuria (MAU) to macroalbuminuria (CAU) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 1 263 T2DM patients with albuminuria who were hospitalized in Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from October 2016 to March 2020 were retrospectively recruited and divided into a development cohort of 906 cases and a validation cohort of 357 cases, according to the admission time. LASSO regression was used to screen the optimized variables measured at baseline for CAU. A Nomogram was constructed based on selected predictive factors identified by the multivariate logistic regression model of the development sub-cohort. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and Hosmer-Lemeshow (H-L) test were employed to assess the calibration and discrimination of the model. Decision curve analysis (DCA) was performed to evaluate the net clinical benefit of the Nomogram. **Results** The diabetes duration, systolic blood pressure (SBP), glycosylated hemoglobin A1c (HbA_{1c}), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), cystatin C (Cys-C), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and diabetic retinopathy (DR) were screened as predictive factors for progression from MAU to CAU by LASSO penalty regression. Multivariable Logistic regression analysis using these factors indicated that seven of those potential predictors were present in the final model, diabetes duration ≥ 10 years, SBP ≥ 140 mmHg, HbA_{1c} ≥ 7.0 mmol/L, LDL-C ≥ 1.8 mmol/L, Cys-C > 1.09 mg/L, and DR were risk factors for the progression from MAU to CAU in T2DM patients ($P < 0.05$), while eGFR showed no statistically significant association with the progression in stratified analysis ($P > 0.05$). External and internal validations of the nomogram indicated a good predictive performance. The AUC of the model was 0.814 [95%CI (0.782, 0.846)] in the development cohort, and was 0.768 [95%CI (0.713, 0.823)] in the validation cohort. The model was well fit according to the calibration curve and the H-L goodness of fit test (internal validation: $P = 0.065$; external validation: $P = 0.451$). DCA curve showed that the Nomogram's net benefit was higher than both extreme curves when the threshold probability set between 0.08 and 0.74 in the development cohort, and between 0.14 and 0.70 in the external validation cohort, suggesting potential clinical benefits provided by this Nomogram. **Conclusion** This study finally constructed a prediction model with seven indicators containing diabetes duration, SBP, HbA_{1c}, LDL-C, Cys-C, eGFR, and DR, and will be a useful clinical predictive tool for the risk of progression from MAU to CAU in T2DM patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Albuminuria; Microalbuminuria; Macroalbuminuria; Nomograms

尽管随着经济发展水平及全民健康意识的不断提高,但糖尿病肾病(DKD)仍然是全球终末期肾病(ESRD)的常见原因^[1],约占发达国家病例的50%^[2],而在我国DKD已超过了肾小球肾炎相关慢性肾脏病,并成为慢性肾脏病(CKD)进展至ESRD的首要病因^[3],更严重的是ESRD患者需要透析的人数正在不断增加,给患者和社会造成了沉重的负担^[4]。我国2012年的一项横断面调查研究显示,CKD的整体患病率为10.8% [95%CI (10.2%, 11.3%)] ,估计的CKD总患病人数约为1.195亿 [95%CI (1.129, 1.250)]^[5]。DKD典型病程进展过程是最初出现白蛋白尿〔微量白蛋白尿(MAU)〕增加,进展为大量白蛋白尿(CAU),随后肾功能迅速下降并发展至ESRD^[6]。研究表明,很多初步诊断的2型糖尿病(T2DM)患者就已经出现MAU或者CAU,在没有特定干预措施的情况下,20%~40%的MAU患者会逐渐发展为CAU,并有20%的CAU患者在20年后进展至ESRD^[7]。尽管过去的研究认为CAU的出现是肾脏已发生的“不可逆转临界点”,但越来越多的证据表明,通过一系列强化干预措施可使CAU降为MAU或者正常白蛋白尿(NAU),并能改善糖尿病患者的肾脏预后,从而延长患者的寿命,提高患者的长

期生活质量^[8-11]。

因此,有必要建立一个基于诺模图(Nomogram)的简单、直观的个性化预测模型,筛选影响T2DM患者MAU进展为CAU的危险因素,通过列线图直观地预测T2DM患者MAU进展为CAU的临床风险,有利于使医生做出合理的临床诊疗决策,及时采取必要的强化干预措施,阻止或者延缓DKD的病程进展或者恶化,改善肾脏功能并防止其进展至ESRD,从而降低糖尿病相关不良预后事件的发生概率,减轻患者和社会的负担。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,收集2016年10月—2020年3月于空军军医大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病合并白蛋白尿患者1 263例,并根据入院时间将研究对象分为两个部分,即2016年10月—2019年3月作为开发队列(906例),2019年4月—2020年3月作为验证队列(357例)。研究对象的纳入标准:(1)依据1999年WHO制定的糖尿病诊断标准^[12]及2011年WHO建议的糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ ^[13]; (2)尿微量白蛋白/肌酐(UACR) ≥ 30 mg/g; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)入院前3个月内保持平稳的降糖治疗方案。排除标准:(1)酮症酸中毒以

及近期反复发作低血糖事件病史；(2)近期内服用过影响肾功能及尿蛋白排泄的肾毒性药物；(3)急慢性泌尿系感染、急性肾损伤以及肾脏恶性肿瘤等；(4)严重免疫系统疾病、精神心理疾患以及肝肾功能障碍；(5)1型糖尿病及其他类型糖尿病等。本研究已通过空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(KY20222107-C-1)。

1.2 观察指标

1.2.1 白蛋白尿诊断标准 依据最新指南^[14-15]，所有研究对象在排除短期内运动、急性感染、经期、严重血糖及血压过高、酮症酸中毒等造成的急性肾功能损伤后，采用随机尿测定UACR，在入院前3个月至半年内3次检测中 ≥ 2 次异常，即可诊断为尿白蛋白排泄增加。同时，依据UACR将蛋白尿分为3个阶段： <30 mg/g为NAU； $30\sim 300$ mg/g为MAU； >300 mg/g为临床蛋白尿或CAU。

1.2.2 临床数据收集 应用EpiData 3.1软件录入临床数据，数据来源于医院临床数据信息管理系统，收集患者基本特征、实验室指标、伴发疾病以及用药情况，数据录入由2名内分泌科医生完成，并对数据进行校验与查错。

1.2.2.1 基本特征 研究对象的基本特征包括性别、年龄、糖尿病家族史、高血压家族史、糖尿病病程、生活方式(吸烟状况、饮酒状况)、生理指标〔收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI、腹型肥胖情况〕。“吸烟”定义为吸烟 ≥ 1 支/d，且持续或累积 ≥ 6 个月；“饮酒”定义为至少1次/周，持续半年以上。BMI=体质量(kg)/身高(m^2)，腹型肥胖(即中心型肥胖)^[14]：腰围男性 ≥ 90 cm，女性 ≥ 85 cm。

1.2.2.2 实验室检查指标 所有研究对象入院后禁食8~12 h，于入院次日清晨空腹行肘静脉抽血并及时送检验科检测，生化指标采用本院检验科全自动生化分析仪(4 000 r/min离心5 min，离心半径22.5 cm，取血清)检测血常规〔计算血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)〕、血肌酐(Scr)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)以及胱抑素C(Cys-C)；空腹血糖(FPG)和HbA_{1c}由内分泌实验室进行检测，利用入院次日晨尿检测UACR。根据患者的性别、年龄以及Scr估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)，计算公式采用适合我国人群的中国改良简化MDRD公式(eGFR_{c-MDRD})^[16]，即 $175 \times (Scr^a) - 1.234 \times (\text{年龄}) - 0.179 \times (0.79 \text{ 女性})$ ，eGFR单位为 $mL \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$ ，^a表示单位为mg/dL(1 mg/dL=88.4 $\mu\text{mol/L}$)。

1.2.2.3 伴发疾病及药物使用情况 伴发疾病有动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和糖尿病性视网膜病变(DR)。药物使用情况包括降脂药物(贝特类及他汀类)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)降压药以及降糖药物，其中降糖药物包括二甲双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖、伏格列波糖)以及是否注射基础胰岛素(甘精胰岛素、地特胰岛素及德谷胰岛素)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0和R 4.1.3进行统计分析，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验；计数资料采用相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。运用R语言中glmnet包进行最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归筛选预测变量，并通过Logistic回归分析筛选的变量，对连续性变量分层处理后建立预测模型，并画出Nomogram。模型的验证与评估主要基于受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、Hosmer-Lemeshow检验(H-L检验)以及决策曲线分析(DCA)，从模型的区分度、校准度和临床净收益3个方面进行综合评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

2.1.1 开发队列与验证队列的临床指标比较 开发队列年龄低于验证队列，差异有统计学意义($P < 0.05$)。开发队列和验证队列性别、糖尿病家族史所占比例、高血压家族史所占比例、糖尿病病程、吸烟所占比例、饮酒所占比例、SBP、DBP、BMI、腹型肥胖所占比例、FPG、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、HDL-C、BUN、UA、Cys-C、eGFR、NLR、UACR、DR发生率、ASCVD发生率、贝特类所占比例、他汀类所占比例、ACEI/ARB降压药所占比例、二甲双胍所占比例、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、注射基础胰岛素所占比例比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，见表1。

2.1.2 开发队列中MAU与CAU的临床指标比较 根据白蛋白尿诊断标准，将开发队列906例患者分为MAU组($n=680$)和CAU组($n=226$)。MAU组和CAU组性别、糖尿病家族史所占比例、高血压家族史所占比例、吸烟所占比例、饮酒所占比例、BMI、腹型肥胖所占比例、FPG、HbA_{1c}、TG、TC、HDL-C、ASCVD发生率、贝特类所占比例、他汀类所占比例、ACEI/ARB降压药所占比例、 α -葡萄糖苷酶抑制剂所占比例、注射基础胰岛素所占比例比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；两组年龄、糖尿病病程、SBP、DBP、HbA_{1c}、LDL-C、BUN、UA、Cys-C、eGFR、NLR、DR发生率以及二甲双胍所占比例比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，

表 1 开发队列和验证队列临床指标比较

Table 1 Comparison of clinical indicators between the development cohort and validation cohort

变量	开发队列 (n=906)	验证队列 (n=357)	检验统计量值	P 值
性别 [例 (%)]			0.978	0.323
男	625 (69.0)	236 (66.1)		
女	281 (31.0)	121 (33.9)		
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	55.0 (47.0, 64.0)	58.0 (49.0, 65.0)	-2.295 ^a	0.022
糖尿病家族史 [例 (%)]			0.669	0.413
是	421 (46.5)	175 (49.0)		
否	485 (53.5)	182 (51.0)		
高血压家族史 [例 (%)]			0.012	0.914
是	203 (22.4)	81 (22.7)		
否	703 (77.6)	276 (77.3)		
糖尿病病程 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 年]	8.0 (2.0, 14.0)	8.0 (3.5, 14.0)	-0.917 ^a	0.359
生活方式				
吸烟 [例 (%)]			0.004	0.951
是	390 (43.0)	153 (42.9)		
否	516 (57.0)	204 (57.1)		
饮酒 [例 (%)]			0.214	0.644
是	227 (25.1)	85 (23.8)		
否	679 (74.9)	272 (76.2)		
生理指标				
SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	134 ± 17	134 ± 18	0.494 ^b	0.621
DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	82 ± 10	81 ± 11	1.613 ^b	0.107
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.7 ± 3.9	26.6 ± 3.9	0.469 ^b	0.639
腹型肥胖 [例 (%)]			0.192	0.661
是	536 (59.2)	216 (60.5)		
否	370 (40.8)	141 (39.5)		
实验室检查指标				
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.70 ± 2.78	8.69 ± 2.55	0.044 ^b	0.965
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	8.92 ± 1.76	9.03 ± 1.80	-0.993 ^b	0.321
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.29 ± 2.09	2.20 ± 1.80	0.716 ^b	0.474
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.33 ± 1.08	4.35 ± 1.06	-0.295 ^b	0.768
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.41 ± 0.84	2.40 ± 0.82	0.181 ^b	0.865
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.00 ± 0.22	1.01 ± 0.25	-1.062 ^b	0.289
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.96 ± 2.65	5.99 ± 2.26	-0.189 ^b	0.850
UA ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	328.04 ± 96.91	328.13 ± 92.55	-0.016 ^b	0.988
Cys-C ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.12 ± 0.57	1.11 ± 0.47	0.199 ^b	0.843
eGFR [$\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	96.96 ± 30.63	95.90 ± 29.15	0.566 ^b	0.572
NLR ($\bar{x} \pm s$)	2.33 ± 1.76	2.28 ± 1.52	0.428 ^b	0.668
UACR [例 (%)]			1.495	0.221
MAU (30-300 mg/g)	680 (75.1)	256 (71.7)		
CAU (>300 mg/g)	226 (24.9)	101 (28.3)		
伴发疾病				
DR [例 (%)]			0.190	0.663
是	298 (32.9)	122 (34.2)		
否	608 (67.1)	235 (65.8)		

(续表 1)

变量	开发队列 (n=906)	验证队列 (n=357)	检验统计量值	P 值
ASCVD [例 (%)]			0.003	0.958
是	217 (24.0)	85 (23.8)		
否	689 (76.0)	272 (76.2)		
药物使用情况				
降脂药物				
贝特类 [例 (%)]			0.230	0.631
是	64 (7.1)	28 (7.8)		
否	842 (92.9)	329 (92.2)		
他汀类 [例 (%)]			3.305	0.069
是	408 (45.0)	181 (50.7)		
否	498 (55.0)	176 (49.3)		
ACEI/ARB 降压药 [例 (%)]			1.017	0.313
是	474 (52.3)	198 (55.5)		
否	432 (47.7)	159 (44.5)		
降糖药物				
二甲双胍 [例 (%)]			1.314	0.252
是	465 (51.3)	196 (54.9)		
否	441 (48.7)	161 (45.1)		
α-葡萄糖苷酶抑制剂 [例 (%)]			0.188	0.665
是	146 (16.1)	54 (15.1)		
否	760 (83.9)	303 (84.9)		
注射基础胰岛素 [例 (%)]			0.120	0.729
是	219 (24.2)	83 (23.2)		
否	687 (75.8)	274 (76.8)		

注: ^a 为 Z 值, ^b 为 t 值, 余检验统计量值为 χ^2 值; 1 mmHg=0.133 kPa; SBP=收缩压, DBP=舒张压, FPG=空腹血糖, HbA_{1c}=糖化血红蛋白, TG=三酰甘油, TC=总胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, BUN=尿素氮, UA=尿酸, Cys-C=胱抑素 C, eGFR=估算肾小球滤过率, NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值, UACR=尿微量白蛋白/肌酐, MAU=微量白蛋白尿, CAU=大量白蛋白尿, DR=糖尿病视网膜病变, ASCVD=动脉粥样硬化性心血管疾病, ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂, ARB=血管紧张素 II 受体拮抗剂。

见表 2。

2.2 LASSO 回归筛选变量 利用开发队列中入组病例的基线数据, 通过 LASSO 回归基于一种惩罚收缩回归方法, 从基线数据包含的 30 个危险因素中筛选出 7 个与结局相关的变量, 即糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR 以及是否合并 DR (图 1A 和 1B)。在 λ 最小值 ($\lambda = 0.004$) 和最小值的 1 SE ($\lambda = 0.033$) 处绘制垂直线, 即 $\log(\lambda) = -3.400$ 时 LASSO 回归拟合的模型最优, 此时模型可筛选出 7 个具有非零系数的预测变量。

2.3 构建预测模型 根据上述 LASSO 回归分析筛选的糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR (赋值: 实测值) 以及是否合并 DR (赋值: 否 = 0, 是 = 1) 7

表2 开发队列中 MAU 与 CAU 的临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical parameters between microalbuminuria and macroalbuminuria in the development cohort

变量	MAU组 (n=680)	CAU组 (n=226)	检验统计量值	P值
性别 [例 (%)]			0.420	0.517
男	473 (69.6)	152 (67.3)		
女	207 (30.4)	74 (32.7)		
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	55.0 (46.0, 64.0)	56.0 (49.8, 65.0)	-2.459 ^a	0.014
糖尿病家族史 [例 (%)]			0.848	0.357
是	310 (45.6)	111 (49.1)		
否	370 (54.4)	115 (50.9)		
高血压家族史 [例 (%)]			0.449	0.503
是	156 (22.9)	47 (20.8)		
否	524 (77.1)	179 (79.2)		
糖尿病病程 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 年]	6.00 (2.0, 12.0)	12.0 (6.8, 17.0)	-7.818 ^a	<0.001
生活方式				
吸烟 [例 (%)]			0.071	0.790
是	291 (42.8)	99 (43.8)		
否	389 (57.2)	127 (56.2)		
饮酒 [例 (%)]			2.335	0.126
是	179 (26.3)	48 (21.2)		
否	501 (73.7)	178 (78.8)		
生理指标				
SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	132 ± 15	143 ± 19	-8.070 ^b	<0.001
DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	82 ± 10	85 ± 11	-3.553 ^b	<0.001
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.8 ± 3.8	26.4 ± 4.1	1.381 ^b	0.168
腹型肥胖 [例 (%)]			1.097	0.295
是	409 (60.1)	127 (56.2)		
否	271 (39.9)	99 (43.8)		
实验室检查指标				
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.65 ± 2.62	8.84 ± 3.22	-0.809 ^b	0.419
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	8.84 ± 1.72	9.14 ± 1.87	-2.192 ^b	0.029
TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.76 (1.18, 2.57)	1.61 (1.20, 2.43)	-1.150 ^a	0.250
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.31 ± 1.14	4.38 ± 0.92	-0.922 ^b	0.357
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.36 ± 0.79	2.54 ± 0.95	-2.621 ^b	0.004
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.99 ± 0.23	1.01 ± 0.21	-1.039 ^b	0.299
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.51 ± 2.06	7.33 ± 3.61	-7.178 ^b	<0.001
UA ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	321.60 ± 96.03	347.42 ± 97.18	-3.492 ^b	0.001
Cys-C ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.00 ± 0.45	1.47 ± 0.71	-9.221 ^b	<0.001
eGFR [$\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	103.59 ± 26.23	77.04 ± 34.13	10.688 ^b	<0.001
NLR ($\bar{x} \pm s$)	2.16 ± 1.46	2.82 ± 2.38	-3.948 ^b	<0.001
伴发疾病				
DR [例 (%)]			98.292	<0.001
是	163 (24.0)	135 (59.7)		
否	517 (76.0)	91 (40.3)		
ASCVD [例 (%)]			2.546	0.111
是	154 (22.6)	63 (27.9)		
否	526 (77.4)	163 (72.1)		

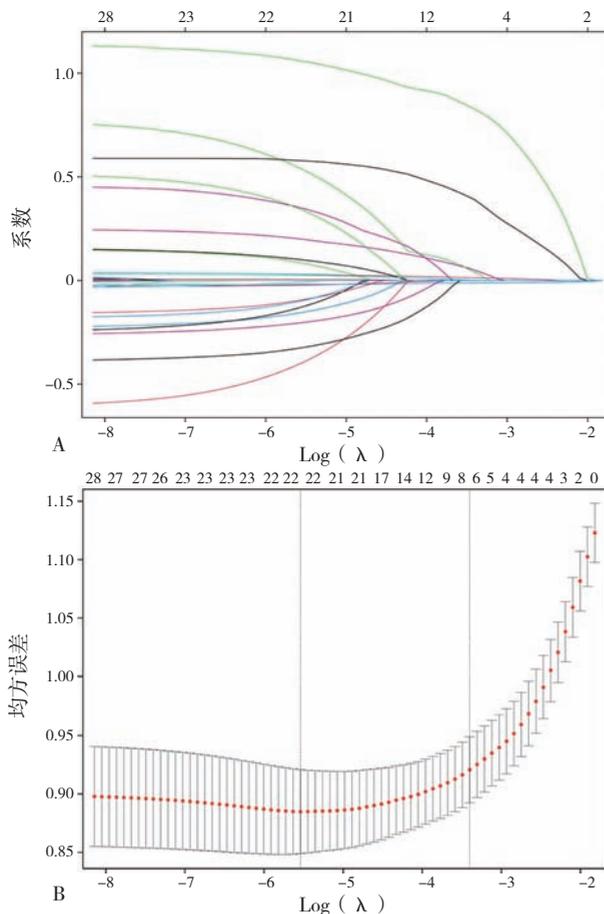
(续表 2)

变量	MAU组 (n=680)	CAU组 (n=226)	检验统计量值	P值
药物使用情况				
降脂药物				
贝特类 [例 (%)]			0.347	0.556
是	50 (7.4)	14 (6.2)		
否	630 (92.6)	212 (93.8)		
他汀类 [例 (%)]			0.001	0.972
是	306 (45.0)	102 (45.1)		
否	374 (55.0)	124 (54.9)		
ACEI/ARB 降压药 [例 (%)]			0.118	0.731
是	358 (52.6)	116 (51.3)		
否	322 (47.4)	110 (48.7)		
降糖药物				
二甲双胍 [例 (%)]			18.492	<0.001
是	377 (55.4)	88 (38.9)		
否	303 (44.6)	138 (61.1)		
α-葡萄糖苷酶抑制剂 [例 (%)]			0.255	0.613
是	112 (16.5)	34 (15.0)		
否	568 (83.5)	192 (85.0)		
注射基础胰岛素 [例 (%)]			0.004	0.947
是	164 (24.1)	55 (24.3)		
否	516 (75.9)	171 (75.7)		

注: ^a 为 Z 值, ^b 为 t 值, 余检验统计量值为 χ^2 值。

个变量作为自变量, 以 T2DM 合并白蛋白尿患者最终是否发生 CAU 为因变量 (赋值: MAU=0, CAU=1), 建立多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR 以及是否合并 DR 是 T2DM 合并白蛋白尿患者发生 CAU 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

由于表 3 中糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C 及 eGFR 均为连续性变量, 直接将其构建风险预测模型临床价值不高 (即 OR 值的临床意义为连续性变量每单位改变所引起的相对危险度改变), 不能较好的为临床医生提供诊疗决策。同时, 考虑到各种临床实验室和其他检查指标波动范围较大, 直接纳入模型将导致模型的实际预测效能不高。因此, 据大量文献和临床应用实际, 将连续性变量依据不同的临床分类标准进行分层处理^[14-15, 17], 再将其纳入模型, 进而分析变量的相对风险, 以便更好地阐释模型的临床应用价值。通过查阅文献检索相关指标的最新指南, 对表 3 中的糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR 进行了分层处理, 并对上述 7 个变量进行赋值, 见表 4。最终, 以 T2DM 合并白蛋白尿患者是否发生 CAU 为因变量 (赋值同上), 以表 4 中分层处理后的 7 个预测变量为自变量构建多因素 Logistic 回归预测模型, 结果显示, 糖尿病病程 ≥ 10 年、SBP ≥ 140 mmHg、HbA_{1c} $\geq 7.0\%$ 、



注: A 为 LASSO 回归筛选变量系数曲线; B 为在 LASSO 回归模型中筛选最合适 λ 的过程。

图 1 LASSO 回归惩罚筛选预测变量的过程

Figure 1 The process of LASSO penalty regression screening predictive variables for progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

LDL-C ≥ 1.8 mmol/L、Cys-C >1.09 mg/L、eGFR <60 mL \cdot min $^{-1} \cdot (1.73$ m $^2)^{-1}$ 及合并 DR 是 T2DM 合并白蛋白尿患者发生 CAU 的危险因素 ($P<0.05$, 表 5)。其中糖尿病病程 5~ <10 年相较于 <5 年的 OR 值接近 1 ($P=0.939$) 以及 eGFR 分层处理后 $P>0.05$, 皆无统计学意义, 但考虑其均具有重要的临床意义, 仍将其纳入模型。因此, 根据上述 7 个预测变量的预测模型绘制基于 Nomogram 的列线图 (图 2)。

2.4 预测模型的验证 为了进一步评估该模型的实际预测效能, 需要对模型的区分度和校准度进行内外部验证。首先, 利用 ROC 曲线面积 (AUC) 来分析模型的区分度, 开发队列的 AUC 为 0.814 [95%CI (0.782, 0.846)], 截断值为 0.213 (图 3A); 外部验证队列的 AUC 为 0.768 [95%CI (0.713, 0.823)], 截断值为 0.284 (图 3B), 表明该预测模型具有比较优秀的区分度。

其次, 利用校准曲线和 H-L 检验评估模型的校准度, 如图 4A 和 4B 所示, 两者的校准曲线均显示该模型的预测概率比较接近于观察到的实际概率, 一致性较高。

同时, H-L 检验 (开发队列: $\chi^2=13.186$, $P=0.065$; 验证队列: $\chi^2=7.823$, $P=0.451$) 也显示该模型预测结局事件的预测概率与实际发生概率基本一致, 拟合度较高。

2.5 临床应用 为了评估该模型的临床有效性, 通过绘制 DCA, 进一步评估 T2DM 患者 MAU 进展至 CAU 风险列线图临床净收益 (图 5A 和 5B)。结果分析显示, 在开发队列中, 当阈值概率为 0.08~0.74 时, 使用该列

表 3 MAU 进展至 CAU 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

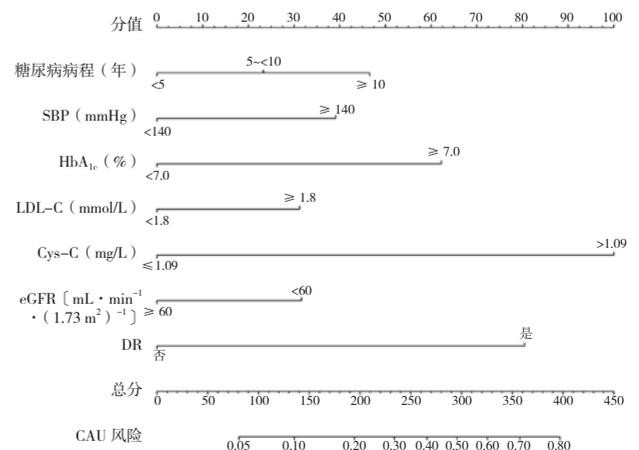
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

变量	β	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
糖尿病病程	0.015	1.313	0.252	1.015	(0.989, 1.042)
SBP	0.024	18.443	<0.001	1.024	(1.013, 1.035)
HbA _{1c}	0.196	14.140	<0.001	1.216	(1.098, 1.347)
LDL-C	0.260	6.335	0.012	1.297	(1.059, 1.589)
Cys-C	0.772	7.391	0.007	2.164	(1.240, 3.776)
eGFR	-0.014	7.644	0.006	0.987	(0.977, 0.996)
DR (以否为对照)					
是	1.065	33.321	<0.001	2.902	(2.021, 4.166)

表 4 MAU 进展至 CAU 预测变量的分层赋值表

Table 4 The multi-layered assignment table of the predictive factors for progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

变量	赋值
糖尿病病程 (年)	$<5=1$, $5\sim<10=2$, $\geq 10=3$
SBP (mmHg)	$<140=0$, $\geq 140=1$
HbA _{1c} (%)	$<7.0=0$, $\geq 7.0=1$
LDL-C (mmol/L)	$<1.8=0$, $\geq 1.8=1$
Cys-C (mg/L)	$\leq 1.09=0$, $>1.09=1$
eGFR [mL \cdot min $^{-1} \cdot (1.73$ m $^2)^{-1}$]	$<60=0$, $\geq 60=1$
DR	是 =1, 否 =0



注: MAU= 微量白蛋白尿, CAU= 大量白蛋白尿; 1 mmHg=0.133 kPa。

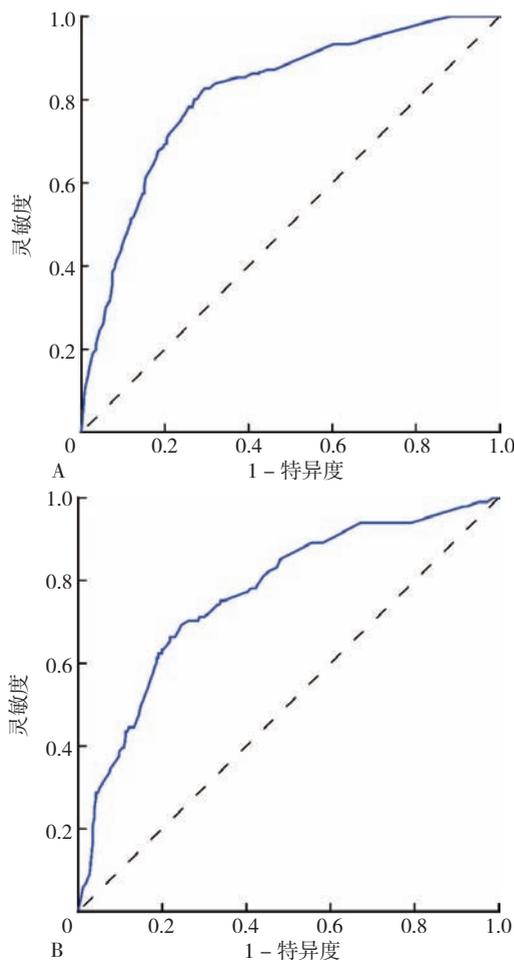
图 2 MAU 进展至 CAU 风险的预测模型列线图

Figure 2 The nomogram predicting the progression risk from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

表 5 影响 MAU 进展至 CAU 的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

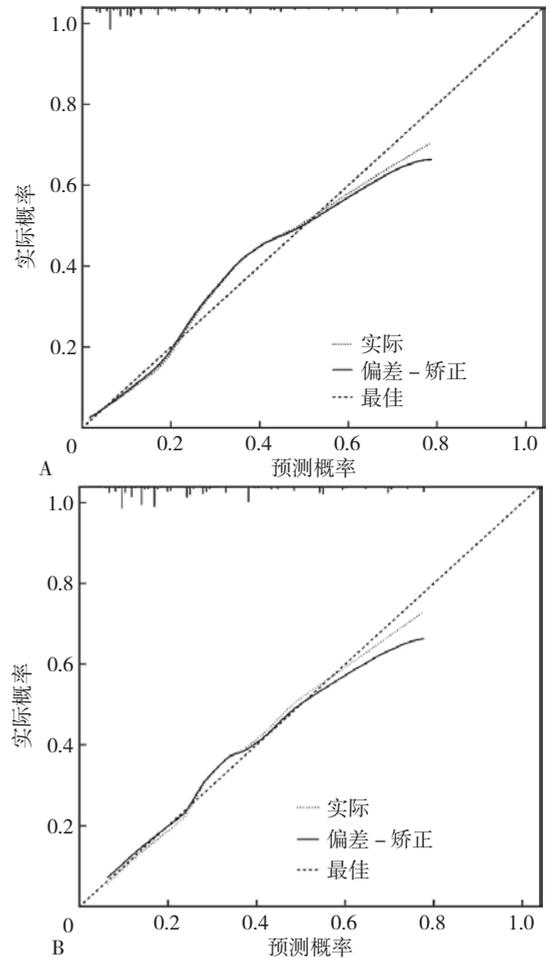
变量	β	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
糖尿病病程 (年)					
5~<10	-0.022	0.006	0.939	0.979	(0.563, 1.700)
≥ 10	0.574	6.156	0.013	1.775	(1.128, 2.794)
SBP (mmHg)					
≥ 140	0.555	9.446	0.002	1.742	(1.223, 2.482)
HbA _{1c} (%)					
≥ 7.0	0.833	8.238	0.004	2.301	(1.302, 4.065)
LDL-C (mmol/L)					
≥ 1.8	0.438	4.073	0.044	1.550	(1.013, 2.371)
Cys-C (mg/L)					
>1.09	1.364	44.220	<0.001	3.911	(2.616, 5.846)
eGFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]					
≥ 60	-0.417	2.953	0.086	0.659	(0.409, 1.060)
DR					
是	1.099	35.429	<0.001	3.001	(2.090, 4.310)



注: A 为开发队列, B 为验证队列。

图 3 预测模型预测 MAU 进展至 CAU 的 ROC 曲线

Figure 3 ROC analysis of the nomogram predicting the progression risk from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients



注: A 为开发队列, B 为验证队列。

图 4 预测模型的校准曲线

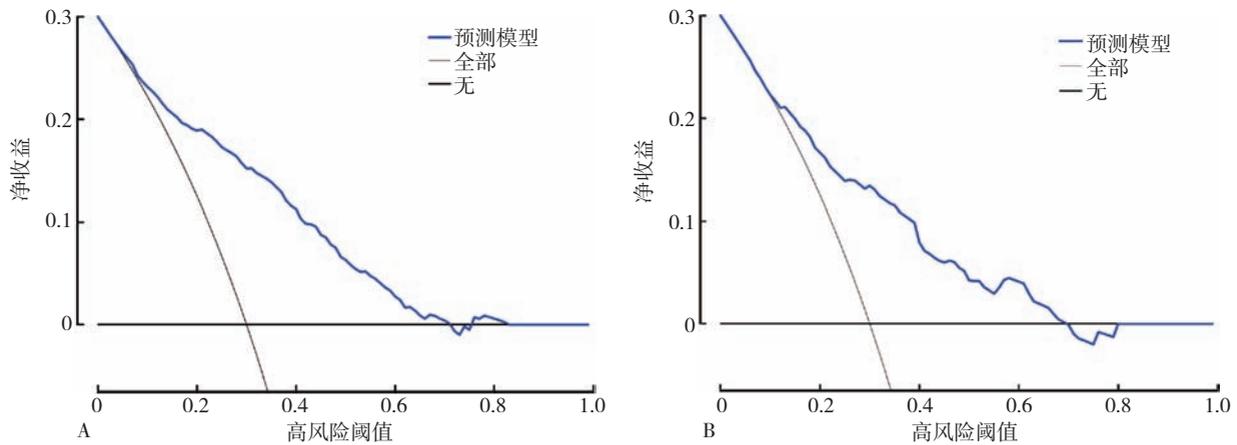
Figure 4 The calibration curve of the nomogram for predicting the risk of progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

线图模型会比对所有患者实施或者不实施干预措施更有利, 即净收益 >0, 而验证队列的阈值概率为 0.14~0.70。

3 讨论

本研究开发了一个包含糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR 以及是否合并 DR 的 7 个变量的列线图模型, 模型的实际预测效能较优, 开发队列和外部验证队列的 AUC 分别为 0.814 和 0.768, 校准曲线和 H-L 检验也显示基于该模型分析结局事件的实际发生概率与预测概率基本一致, DCA 分析表明应用该模型可获得较高的临床净收益。对于 T2DM 合并白蛋白尿患者, 依据该预测模型, 通过降低血糖 (HbA_{1c})、血压 (SBP)、血脂 (LDL-C)、改善肾脏功能 (Cys-C 和 eGFR) 以及预防 DR, 可有效降低 T2DM 患者 MAU 进展至 CAU 的风险。

研究表明, 从诊断 T2DM 开始, 出现 MAU 的每年发生率为 2.0%, 从 MAU 进展至 CAU 的每年发生率为 2.8%, 而从 CAU 发展到 Scr 升高 ($\geq 175 \text{ mmol/L}$) 或



注: A 为开发队列, B 为验证队列。

图 5 预测模型的决策曲线分析

Figure 5 The decision curve analysis of the nomogram for predicting the risk of progression from microalbuminuria to macroalbuminuria in type 2 diabetes patients

肾代替治疗的每年发生率为 2.3%；T2DM 病程 10 年以上，MAU 患病率为 24.9%，CAU 患病率为 5.3%，Scr 升高或肾代替治疗的患病率为 0.8% 以及其年死亡率为 19.2% [95%CI (14.0%, 24.4%)] [18]。另有研究表明，如果没有特殊的干预措施，将有 20%~40% 的 MAU 患者发展为 CAU，但在 T2DM 患者进展为 CAU 的 20 年后，只有 20% 的患者会发展为 ESRD [19]。本研究发现，与病程 <5 年的患者相比，病程 ≥ 10 年的患者进展为 CAU 的风险分别是其 1.775 倍，表明糖尿病病程是 T2DM 患者 MAU 进展为 CAU 的重要危险因素，与 DKD 病程进展密切相关。

高血压是 DKD 发生、发展的重要危险因素 [20-21]，平均 SBP ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和平均 DBP ≥ 80 mmHg 与 DKD 患者较差的肾脏预后密切相关，严格控制血压可显著减轻 UACR 的恶化 [22]，并阻止或者延缓 MAU 进展至 CAU 或者 ESRD [20]。大量临床研究发现，强化降压治疗不仅可以减轻蛋白尿，还可以降低 ESRD 发生率，甚至降低心血管不良事件及相关死亡的风险 [23-25]。同时，高血压与胰岛素抵抗密切相关，是“代谢症候群”的一部分，DKD 直接影响肾脏钠处理、血管顺应性及血管舒缩功能，从而导致高血压，因而使肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 直接参与了 DKD 发生、发展的生理病理学过程，而 ACEI 或 ARB 类药物能持续降低 MAU 进展为 CAU 的风险，实现降低血压和改善肾脏预后的目的 [26]。我国及美国糖尿病学会 (ADA) 最新糖尿病肾病指南均建议，对于 CAU 患者，血压的控制目标为 <130/80 mmHg [14-15]。

HbA_{1c} 是糖尿病患者蛋白尿发生或者恶化的独立危险因素，合理的血糖控制水平是防止 MAU 发生的有效措施，并可以阻止其进一步进展为 CAU 或者 ESRD [27]。日本的 J-DOIT3 表明，与常规治疗

(HbA_{1c}<6.9%) 相比，强化降糖治疗 (HbA_{1c}<6.2%) 可使肾脏事件显著减少 32% [HR=0.68, 95%CI (0.56, 0.82), P<0.000 1]，其中强化治疗组在干预结束时的白蛋白尿缓解率 (MAU 降为 NAU 或者 CAU 降为 MAU/NAU 即为缓解) 为 30.0%，而常规治疗组缓解率为 16% (P<0.001)，且在干预期间 HbA_{1c} 每升高 1% 导致肾脏事件增加 21%，HbA_{1c} 与调整基线相关风险因素后的肾脏结局风险呈显著相关 (P=0.002) [28]。本研究发现，与 HbA_{1c}<7.0% 相比，HbA_{1c} ≥ 7.0% 的患者 MAU 进展为 CAU 的风险是其 2.301 倍 (P=0.004)，这进一步印证了 HbA_{1c} 是 DKD 发生、发展的独立危险因素。目前，根据最新指南要求，对于 T2DM 合并白蛋白尿的患者，应在综合分析患者年龄、病程、合并症、并发症以及低血糖风险等后，制定出个体化的血糖控制目标 [14-15]。

LDL-C 作为血脂控制目标的重要指标之一 [29]，与糖尿病患者白蛋白尿的发生或进展密切相关，严格控制血脂异常 (LDL-C<100 mg/dL) 是防止 MAU 进展、延缓肾病进展到 ESRD 和降低心血管死亡率的有效措施 [30]。意大利一项涉及 14 家糖尿病机构的多中心随机对照试验研究结果显示，与标准护理组相比，多因素强化治疗组 (其中 LDL-C<100 mg/dL) DKD 患者主要致死/非致死性心血管事件风险降低 53% [调整后的 HR=0.47, 95%CI (0.30, 0.74), P=0.001]，全因死亡风险降低 47% [调整后的 HR=0.53, 95%CI (0.29, 0.93), P=0.027] [31]。同样，日本的 J-DOIT3 研究表明，与常规治疗 (LDL-C<120 mg/dL) 相比，强化降脂治疗 (LDL-C<80 mg/dL) 可使肾脏事件显著减少 32% [HR=0.68, 95%CI (0.56, 0.82), P<0.000 1]，且强化的多因素干预可显著减少白蛋白尿的发生和进展 [28]。我国的糖尿病肾病防治指南建议，根据 DKD 患者的 ASCVD 风险进行分层，无 ASCVD 病史的 LDL-C 及非

HDL-C水平均应 <2.6 mmol/L;有明确ASCVD病史的LDL-C <1.8 mmol/L,非HDL-C <2.2 mmol/L^[32]。

Cys-C和eGFR(Scr估算)是评估肾脏功能的重要指标,也是DKD发生、发展的独立危险因素^[33-34],及时评估肾功能有助于预防白蛋白尿的发生及恶化,减缓或阻止进展为ESRD。最新研究表明,与Scr相比,Cys-C可作为糖尿病患者eGFR下降更理想的标志物,尤其对早期或者轻度DKD的诊断价值优于Scr,而对晚期或者重度DKD的诊断作用与Scr相当^[33]。而且Cys-C水平随着白蛋白尿的增加而升高,并与UACR呈正相关($r=0.594, P<0.001$)^[35]。同样,eGFR作为诊断DKD的重要指标,eGFR <60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹持续3个月以上即可诊断为DKD^[32],且与UACR密切相关^[34]。本研究同样佐证了Cys-C和eGFR是白蛋白尿进展或恶化的重要危险因素,是评价肾功能恶化的重要指标。

DR与DKD具有相似的病理生理过程,两者互为危险因素,常伴随发生,且具有一定的平行性^[36]。日本糖尿病并发症研究(JDCS)表明,与无DR的NAU组相比,有DR的NAU组、无DR的MAU组和有DR的MAU组患者进展为CAU的多变量调整风险比分别为2.48、10.40和11.55,且有DR组患者的eGFR每年下降速度是其他组的2~3倍^[37]。本研究226例CAU患者中有135例(59.7%)出现了DR,680例MAU患者中有163例(24.0%)出现了DR,合并DR的MAU患者进展为CAU风险是单纯MAU患者的3.001倍($P<0.001$),DR与蛋白尿的发生或恶化风险密切相关。

但是本研究仍有一些缺陷。首先,此研究仅构建T2DM患者MAU进展为CAU的风险预测模型,并不能为DKD进展为ESRD提供准确的预测作用,尚需更多研究完善该方面的模型;其次,本研究为回顾性研究,暂不能得出因果的结论,需要更多研究进行外部验证;最后,基线数据未纳入包含影响MAU进展为CAU的所有潜在变量,例如患者的心理健康状况、是否使用新型降糖药物以及其他可能影响结局的因素。

因此,基于7个预测变量(糖尿病病程、SBP、HbA_{1c}、LDL-C、Cys-C、eGFR以及是否合并DR)的列线图模型,可根据每例患者的预测变量比较准确地预测其CAU发生风险,及时采取临床强化干预措施,能有效控制患者的高血压、高血糖、高血脂,阻止或者延缓其从MAU进展为CAU或恶化为ERSD,从而实现DKD的有效防治。

作者贡献:卢作维、曹宏伟、刘涛、陈艳艳、李晓苗进行方案策划,论文的修订;卢作维、曹宏伟、刘涛、李晓苗开展研究与调查,负责文章的质量控制及审核;卢作维、曹宏伟、陈艳艳、史勤利、赖敬波进行数据策

划、形式分析;卢作维、张娜娜、陈艳艳、史勤利、王琼、赖敬波进行统计学处理;刘向阳、王琼、李晓苗进行形式分析;卢作维、曹宏伟、刘涛、陈艳艳撰写论文初稿;卢作维、曹宏伟、刘涛、陈艳艳、李晓苗对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WYATT C M. Decreased incidence of end-stage renal disease in American Indians with diabetes: a model for other high-risk populations? [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 766-768. DOI: 10.1016/j.kint.2017.01.027.
- [2] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2864-2883. DOI: 10.2337/dc14-1296.
- [3] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [4] JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 260-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- [5] ZHANG L, FANG W, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- [6] YOKOYAMA H, ARAKI S, HONJO J, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 3227-3233. DOI: 10.2337/dc13-0281.
- [7] REFARDT J, WINZELER B, CHRIST-CRAIN M. Diabetes insipidus: an update [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 517-531. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.012.
- [8] DE GALAN B E, PERKOVIC V, NINOMIYA T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 883-892. DOI: 10.1681/ASN.2008070667.
- [9] ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T E, O'CONNOR P J, et al. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(6): 586-594. DOI: 10.1038/ki.2011.415.
- [10] ROSSING K, CHRISTENSEN P K, HOVIND P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1596-1605. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00925.x.
- [11] DE ZEEUW D, REMUZZI G, PARVING H H, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2309-2320. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x.
- [12] 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.
- [13] Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation [M] . Geneva: World Health Organization, 2011.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J] . 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41 (5) : 482-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063.
- [15] Addendum. 11. microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021: diabetes care 2021; 44 (suppl. 1) : S151-167 [J] . Diabetes Care, 2021, 44 (9) : 2186-2187. DOI: 10.2337/dc21-ad09b.
- [16] MA Y C, ZUO L, CHEN J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J] . J Am Soc Nephrol, 2006, 17 (10) : 2937-2944. DOI: 10.1681/ASN.2006040368.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes [J] . Diabetes Care, 2004, 27 (suppl_1) : s79-83. DOI: 10.2337/diacare.27.2007.s79.
- [20] LEEHEY D J, ZHANG J H, EMANUELE N V, 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. DOI: 10.2215/CJN.02850315.
- [21] 卢作维, 刘涛, 刘向阳, 等. 2 型糖尿病患者发生微量白蛋白尿预测模型的建立与验证研究 [J] . 中国全科医学, 2021, 24 (36) : 4653-4660. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.057.
- [22] ANDERSON R J, BAHN G D, EMANUELE N V, et al. Blood pressure and pulse pressure effects on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [J] . Diabetes Care, 2014, 37 (10) : 2782-2788. DOI: 10.2337/dc14-0284.
- [23] XIE X F, ATKINS E, LV J C, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis [J] . Lancet, 2016, 387 (10017) : 435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [24] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J] . N Engl J Med, 2008, 359 (15) : 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [25] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes [J] . N Engl J Med, 2008, 359 (15) : 1565-1576. DOI: 10.1056/NEJMoa0806359.
- [26] DEKKERS C C J, PETRYKIV S, LAVERMAN G D, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers [J] . Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (8) : 1988-1993. DOI: 10.1111/dom.13301.
- [27] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J] . Lancet, 1998, 352 (9131) : 837-853.
- [28] UEKI K, SASAKO T, OKAZAKI Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J] . Kidney Int, 2021, 99 (1) : 256-266. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.012.
- [29] GOLDBERG R B, STONE N J, GRUNDY S M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes [J] . Diabetes Care, 2020, 43 (8) : 1673-1678. DOI: 10.2337/dci19-0036.
- [30] GROSS J L, DE AZEVEDO M J, SILVEIRO S P, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment [J] . Diabetes Care, 2005, 28 (1) : 164-176. DOI: 10.2337/diacare.28.1.164.
- [31] SASSO F C, PAFUNDI P C, SIMEON V, et al. Efficacy and durability of multifactorial intervention on mortality and MACEs: a randomized clinical trial in type-2 diabetic kidney disease [J] . Cardiovasc Diabetol, 2021, 20 (1) : 145. DOI: 10.1186/s12933-021-01343-1.
- [32] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J] . 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (8) : 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [33] WANG N N, LU Z Y, ZHANG W, et al. Serum cystatin C trajectory is a marker associated with diabetic kidney disease [J] . Front Endocrinol (Lausanne) , 2022, 13 : 824279. DOI: 10.3389/fendo.2022.824279.
- [34] CHAN L L, NADKARNI G N, FLEMING F, et al. Derivation and validation of a machine learning risk score using biomarker and electronic patient data to predict progression of diabetic kidney disease [J] . Diabetologia, 2021, 64 (7) : 1504-1515. DOI: 10.1007/s00125-021-05444-0.
- [35] ZENG X F, LU D X, LI J M, et al. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study [J] . BMC Nephrol, 2017, 18 (1) : 233. DOI: 10.1186/s12882-017-0620-8.
- [36] PAUL S, ALI A, KATARE R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus—a comprehensive review [J] . J Diabetes Complications, 2020, 34 (8) : 107613. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107613.
- [37] MORIYA T, TANAKA S, KAWASAKI R, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study [J] . Diabetes Care, 2013, 36 (9) : 2803-2809. DOI: 10.2337/dc12-2327.

(收稿日期: 2022-11-08; 修回日期: 2023-01-15)

(本文编辑: 贾萌萌)