

2 型糖尿病患者肾周脂肪与肾小球滤过率及尿微量白蛋白的关系

黄颖孜^{1,2,3}, 任红旗^{2*}, 王玉丹¹, 沙俊诚⁴, 潘智阳¹, 吴舜², 尹忠诚³

(1. 徐州医科大学研究生院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属淮海医院肾内科, 江苏 徐州 221004; 3. 徐州医科大学附属医院肾内科, 江苏 徐州 221002; 4. 徐州医科大学附属医院影像科)

摘要:目的 研究 2 型糖尿病患者的肾周脂肪厚度(perirenal fat thickness, PRFT)、肾窦脂肪(renal sinus fat, RSF)体积与肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR)的关系。**方法** 选取徐州医科大学附属医院 2019 年 1 月至 2021 年 6 月 205 例 2 型糖尿病患者, 回顾性收集患者住院期间的病史资料、实验室检查结果及影像学资料以及测量 PRFT、肾静脉水平肾脏面积(renal area, RA)、双侧 RSF 的体积、肾脏体积(renal volume, RV)。比较糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)组和糖尿病无肾病组(non-DKD)的临床资料。在不同水平的体重指数(body mass index, BMI)和腰围(waist circumference, WC)、代谢相关实验室指标组间比较 PRFT、RSF 的差异。采用线性回归分析 eGFR 下降的独立相关因素。比较正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组的一般资料、实验室资料以及肾周围脂肪指标。多元 Logistic 回归分析步进法研究与 UACR 相关的危险因素。评价肾周脂肪对 DKD 肾功能下降的预测价值。**结果** DKD 组的 PRFT、RSF、PRFT/RA、RSF/RV 均大于 non-DKD 组($P < 0.05$)。超重或肥胖($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)、向心性肥胖、高尿酸血症的 T2DM 患者有更厚的 PRFT, RSF 也更大; 胰岛素抵抗指数大于 2.69 的 T2DM 患者有更厚的 PRFT。线性回归分析得出 RSF/RV 与 eGFR 独立负相关。多元 Logistic 回归分析得出, PRFT $\geq 12.035 \text{ mm}$ 是大量白蛋白尿的独立危险因素。RSF/RV 对 eGFR 下降预测价值的 ROC 曲线下面积 0.738 ($P < 0.05$)。**结论** 在 2 型糖尿病患者中, RSF/RV 与 eGFR 独立负相关, 对 eGFR 具有一定预测价值; PRFT $\geq 12.035 \text{ mm}$ 是发生大量白蛋白尿的独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 肾周脂肪; 肾功能损害; 计算机断层扫描

中图分类号: R587 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2022)07-0469-09

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.07.001

Relationship between perirenal fat and glomerular filtration rate and urinary microalbumin in patients with type 2 diabetes mellitus

HUANG Yingzi^{1,2,3}, REN Hongqi^{2*}, WANG Yudan¹, SHA Juncheng⁴, PAN Zhiyang¹, WU Shun², YIN Zhongcheng³

(1. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Nephrology, Huai'hai Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004;

3. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002;

4. Department of Medical Imaging, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Abstract: Objective To explore the relationship between perirenal fat thickness (PRAT) and the volume of renal sinus fat (RSF) with estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary albumin creatinine ratio (UACR) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 205 patients with type 2 diabetes who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2019 to June 2021 were selected. Their medical history during hospitalization, laboratory examination. **Results** results, and medical imaging data were retrospective analyzed. Their PRFT, renal area (RA) at renal vein level, the volume of bilateral RSF and renal volume (RV) were measured. The patients were divided into a diabetic kidney disease (DKD) group and a non-DKD group. Both groups were compared for clinical data. The differences of PRFT and RSF were compared among groups with different levels of body mass index (BMI), waist circum-

基金项目: 徐州市重点研发计划(社会发展)(KC18226)

* 通信作者, E-mail: sznk2005@163.com

ference (WC) and metabolic laboratory indexes. Univariate linear regression analysis and multivariate linear regression analysis were used to analyze the independent risk factors of eGFR decline. According to the value of UACR, the patients were divided into a normal group, a microalbuminuria group and a macroalbuminuria group, and general information, laboratory data and perirenal fat indicators were compared among the three groups. The risk factors associated with UACR were investigated by stepwise multiple logistic regression analysis. The value of perirenal fat in predicting the decline of renal function in DKD patients were evaluated. Results The PRFT, RSF, PRFT/RA and RSF/RV of the DKD group were higher than those in the non-DKD group ($P < 0.05$). T2DM patients with overweight or obesity ($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$), central obesity and hyperuricemia showed thicker PRFT and larger RSF. Those with homeostasis model assessment-insulin resistance greater than 2.69 presented thicker PRFT. Linear regression analysis indicated that RSF/RV was independently and negatively correlated with eGFR. According to multiple logistic regression analysis, $PRFT \geq 12.035 \text{ mm}$ was an independent risk factor for macroalbuminuria. The ROC curve of RSF/RV in predicting eGFR decline was plotted, with the area under the curve was 0.738 ($P < 0.05$). **Conclusions** RSF/RV is independently and negatively correlated with eGFR in patients with type 2 diabetes, which has a certain predictive value for eGFR. $PRFT \geq 12.035 \text{ mm}$ is an independent risk factor for macroalbuminuria.

Key words: type 2 diabetes mellitus; perirenal fat thickness; renal function damage; computed tomography

我国糖尿病患者中 20% ~ 40% 合并糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD), DKD 是我国慢性肾脏病和终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的首要原因^[1-2]。研究表明,肥胖是 DKD 发生和进展的危险因素,且已经建立了多种机制^[3-4]。内脏脂肪与众多脂肪因子和炎症因子分泌及调节相关,促进慢性炎症、氧化应激和高胰岛素血症等,损害肥胖患者的肾脏功能。

在内脏脂肪中,与其余部位的脂肪相比,肾周围脂肪与肾脏功能紧密联系,包括肾周脂肪、肾窦脂肪^[5-6]。研究证明肾脏功能和肾脏动静脉结构变化相关。肾静脉受到压迫可以使肾脏间质静水压升高,钠离子重吸收增加;肾血管的结构、功能变化与肾功能存在伴随关系^[7-8]。研究也证实了人肾脏实质、肾窦区域以及肾周存在脂质沉积^[9]。

目前常用的测量肾周脂肪的方法主要是超声测量法和 CT 测量法。Geraci 等^[10]应用超声检测法发现高血压患者的肾周脂肪与肾小球滤过率关系密切;在慢性肾脏病患者中,D'Marco 等^[11]同样通过超声法测量发现肾周脂肪与代谢风险指标如血尿酸、血糖关系密切,但不影响肾功能。在糖尿病患者中,周杨梅等^[12]通过 CT 测量法发现肾窦脂肪体积与肾小球滤过率独立负相关。至于肾周脂肪与肾小球滤过率的关系,目前仅有 Fang 等^[13]报道肾周脂肪与肾小球滤过率呈负相关,但其测量方法为超声测量法。

目前超声法测量肾周脂肪较多,但是受检查者操作影响较大,CT 测量法更为客观、准确。由于在糖尿病患者中研究肾周脂肪与肾小球滤过率关系,CT 测量法研究较少;因而本研究采用 CT 测量法测量肾周

脂肪,进一步分析 2 型糖尿病患者的肾周脂肪厚度(perirenal fat thickness, PRFT)、肾窦脂肪(renal sinus fat, RSF)体积与 PRFT/肾静脉水平肾脏面积(renal area, RA)比值、RSF/肾脏体积(renal volume, RV)比值与肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR)之间的关系,以明确肾周脂肪沉积是否是 2 型糖尿病(T2DM)患者发生肾功能损害的影响因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月于徐州医科大学附属医院就诊的 T2DM 患者 205 例。纳入标准:年龄 18 ~ 85 岁;符合 1999 年世界卫生组织(world health organization, WHO)2 型糖尿病诊断标准;均已接受腹部 CT 平扫检查。排除标准:急性肾损伤;肾脏穿刺活检病理结果提示合并原发性肾小球疾病,或有可能继发肾脏损害的系统性结缔组织疾病,如过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等;泌尿系统结石、感染等;恶性肿瘤、严重感染等消耗性疾病;使用有肾脏损害副作用的药物或者长期使用利尿剂等影响水钠潴留的药物等。

1.2 观察指标 收集徐州医科大学附属医院电子病历系统记录的患者临床资料。如糖尿病病程、年龄、性别、身高、体重、吸烟史、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等;药物使用情况:是否使用降血脂药物、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin re-

ceptor blocker, ARB);实验室指标:在患者禁食至少8 h后采集静脉血后送至徐州医科大学附属医院检验科完成实验室指标生化检测。收集指标包括血白蛋白(albumin, Alb)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿酸(uric acid, UA)、胱抑素C(cystatin C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total-cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1C, HbA1C)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR);根据CKD-EPI公式^[14]计算肾小球滤过率(eGFR);体质指数(body mass index, BMI) (kg/m^2) = 体重(kg)/身高²(m^2);稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) = $\text{FBG}(\text{mmol}/\text{L}) \times \text{FINS}(\text{mIU}/\text{L})/22.5$,本研究将胰岛素抵抗定义为 $\text{HOMA-IR} \geq 2.69$ ^[15]。

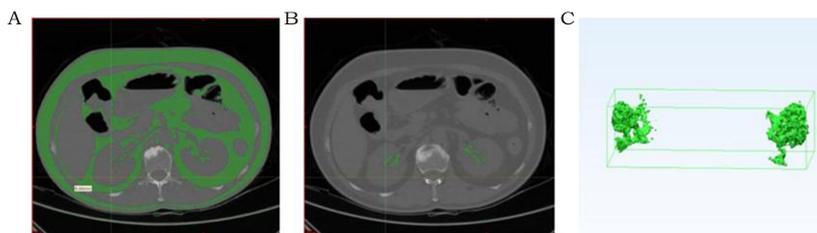


图1 腹部计算机断层扫描显示腰围、肾周脂肪厚度以及肾窦脂肪体积测量

1.4 分组 将研究对象分为糖尿病肾病(DKD)组和糖尿病无肾病(non-DKD)组,分组依据参照《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[2]。DKD组:符合2型糖尿病诊断, $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg}/\text{g}$ 和(或) $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; non-DKD组: $\text{UACR} < 30 \text{ mg}/\text{g}$ 且 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。根据UACR大小分层,正常白蛋白尿 $\text{UACR} < 30 \text{ mg}/\text{g}$,微量白蛋白尿 $\text{UACR} 30 \sim 300 \text{ mg}/\text{g}$,大量白蛋白尿 $\text{UACR} > 300 \text{ mg}/\text{g}$ 。

1.5 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件对数据进行处理。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行2组间比较,单因素方差分析多组间比较;非正态分布计量资料以中位数(四分位数) $M(P25, P75)$ 表示,采用Mann-Whitney U检验进行2

1.3 腰围、肾周脂肪相关指标测量 利用患者已完成的腹部CT影像图片测量,由徐州医科大学附属医院一名经验丰富的影像科医生完成,且其不知道患者临床信息。所有患者均接受GE公司16层螺旋CT腹部扫描检查,扫描范围包含双侧肾脏。管电压120~140 kV,电流250~300 mA,重建层厚为5.0 mm,将患者CT图像导入Materialise Mimics 17.0软件,在脐水平手动勾画并测算腹围(waist circumference, WC);设置CT图像衰减阈值为-195 HU至-45 HU的脂肪窗口,自动识别脂肪组织,肾静脉水平肾后缘至腹后壁内侧缘的距离为PRFT,测量双侧取平均值;在肾静脉水平勾画双侧肾脏外轮廓,测得两侧RA,并计算PRFT/RA比值;手动去除在肾脏每个切片上肾脏边界以外的脂肪图像,勾画每层切片肾脏边界,通过3D-matic 9.0软件成像测量工具,自动算出双侧RSF以及双侧RV,并计算RSF/RV比值(图1)。本研究肾周围脂肪蓄积为PRFT、RSF/RV、PRFT/RA、RSF \geq 中位数水平。

组间比较,Kruskal-Wallis检验进行多组间比较;计数资料采用例数(%)表示,采用 χ^2 进行组间分析。线性回归法分析eGFR的影响因素;Logistic回归分析发生白蛋白尿的影响因素。采用ROC曲线分析评价肾周脂肪对糖尿病肾功能下降的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DKD组和non-DKD组间临床资料比较

2.1.1 一般临床资料 本研究共纳入205例2型糖尿病患者。2组的糖尿病病程、年龄以及DBP相比差异有统计学意义($P < 0.05$);而2组间性别、BMI、吸烟史、SBP、降脂药物、ACEI/ARB类药物服用情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.1.2 实验室检查指标 2组间 Alb、UA、LDL 经独立样本 t 检验显示 DKD 组 Alb 水平低于 non-DKD 组,DKD 组 UA 水平高于 non-DKD 组 ($P < 0.05$), LDL 水平两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Mann-Whitney U 检验结果显示,DKD 组 BUN、SCr、Cystatin C、FINS、HOMA-IR、UACR 指标水平高于 non-DKD 组,DKD 组 eGFR 水平低于 non-DKD 组,差异有

统计学意义 ($P < 0.05$),而 TC、TG、HDL、FBG、HbA1C 无明显差异 ($P > 0.05$) (表 1)。

2.1.3 腰围、肾周脂肪相关指标 DKD 组患者 PRFT、RSF、PRFT/RA 以及 RSF/RV 均大于 non-DKD 组,且具有统计学意义 ($P < 0.05$),而 WC 2 组间经独立 t 检验后无显著差异 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 2 组患者临床资料、实验室资料、肾周脂肪的比较

指标	non-DKD 组 ($n = 93$)	DKD 组 ($n = 112$)
病程(年)	8.0(2.0,14.0)	12.0(7.0,17.5)*
年龄(岁)	56.6 ± 11.6	61.8 ± 12.7*
性别[例(%)]		
男	56(60.2)	70(62.5)
女	37(39.8)	42(37.5)
BMI (kg/m ²)	25.22 ± 3.31	25.03 ± 3.06
吸烟史[例(%)]	18(19.4)	20(17.9)
SBP (mmHg)	127(122,136.5)	132(124,138)
DBP (mmHg)	80(75,86)	78(73,85)*
降血脂药物[例(%)]	25(26.9)	39(34.8)
ACEI/ARB[例(%)]	18(19.4)	30(26.8)
Alb(g/L)	44.32 ± 4.27	41.84 ± 6.29*
BUN(mmol/L)	5.30(4.34, 6.29)	6.23(5.10, 8.15)*
SCr(μmol/L)	59.0(48.5, 68.5)	71.0(56.0, 91.0)*
UA(μmol/L)	285.8 ± 87.50	317.3 ± 113.2*
Cystatin C (mg/L)	0.76(0.65,0.87)	0.94(0.79,1.27)*
eGFR (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	101.74(93.31,113.57)	91.76*(62.83, 102.83)
TC (mmol/L)	4.70(3.81,5.61)	4.51(3.63,5.82)
TG (mmol/L)	1.46(1.02,2.28)	1.44(1.04,2.07)
HDL (mmol/L)	1.00(0.85,1.22)	1.06(0.91,1.30)
LDL (mmol/L)	2.77 ± 1.16	2.83 ± 1.36
FBG (mmol/L)	7.7(6.4,10.2)	8.2 (6.0,10.9)
HbA1C (%)	8.1(6.9,9.8)	8.5(7.4,10.4)
HOMA-IR	3.70(2.01,6.51)	5.29(3.10,9.24)*
FINS (mIU/L)	9.19(6.65,15.89)	13.75(9.02,24.17)*
UACR (mg/g)	9.81(5.70,18.83)	105.73(52.95,448.27)*
WC (cm)	90.5 ± 9.33	91.40 ± 8.92

续表 1

指标	non-DKD 组 (n = 93)	DKD 组 (n = 112)
PRFT (mm)	9.0(6.1, 16.1)	14.4(7.8, 19.2) *
PRFT/RA	0.49(0.32, 0.74)	0.70(0.38, 0.96) *
RSF (cm ³)	10.74 ± 6.70	12.98 ± 7.54 *
RSF/RV (%)	2.73(1.54, 4.78)	3.70(2.11, 5.72) *

BMI:体质指数;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;Alb:血白蛋白;BUN:尿素氮;Cr:血清肌酐;UA:血尿酸;Cystatin C:胱抑素 C;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;HbA1C%:糖化血红蛋白;Homa-IR:胰岛素抵抗指数;UACR:尿白蛋白肌酐比值;PRFT:肾周脂肪厚度;RSF:肾窦脂肪体积。RA:肾静脉水平肾脏面积;RV:肾脏体积;WC:腰围。1 mmHg = 0.133 kPa。2组间比较: * P < 0.05

2.2 肾周脂肪与其余指标的关系 分析 PRFT、RSF 与 BMI、WC 以及代谢相关实验室指标之间可能存在的关系,结果见表 2。超重或肥胖(BMI ≥ 24 kg/m²)、向心性肥胖、高尿酸血症的 T2DM 患者有更厚的 PRFT,RSF 蓄积更多;HOMA-IR 大于 2.69 的 T2DM 患者有更厚的 PRFT;与 HDL 正常范围的患者相比, HDL 偏低的 T2DM 患者 RSF 较小。FBG ≥ 7 mmol/L

组和小于 7 mmol/L 组间、HbA1C ≥ 7% 和 < 7% 组间, FINS ≥ 25 mIU/L 和 < 25 mIU/L 组间, TC ≥ 5.2 mmol/L 和 < 5.2 mmol/L 组间, TG ≥ 1.7 mmol/L 和 < 1.7 mmol/L 组间, LDL ≥ 2.6 mmol/L 和 < 2.6 mmol/L 组间, PRFT 和 RSF 差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 2 不同水平的肥胖指标、实验室指标之间 PRFT、RSF 比较

指标	n	PRFT	RSF
BMI			
≥ 24 kg/m ²	131	15.62(7.95, 20.41) *	13.81(7.94, 18.46) *
< 24 kg/m ²	74	8.30(5.39, 13.33)	7.90(4.21, 14.53)
向心性肥胖 ^a			
是	128	14.57(8.72, 20.45) *	13.90 ± 7.09 *
否	77	7.81(5.14, 14.96)	8.79 ± 6.30
HOMA-IR			
≥ 2.69	147	13.29(7.39, 19.19) *	12.47(6.07, 17.34)
< 2.69	58	9.32(6.04, 16.07)	10.23(6.60, 15.88)
HDL (mmol/L) ^b			
偏低	118	11.50(6.89, 18.26)	10.97 ± 6.84 *
正常	87	12.35(7.19, 18.35)	13.34 ± 7.56
UA (μmol/L) ^c			
偏高	33	16.21(8.31, 21.49) *	14.97(8.18, 20.07) *
正常	172	11.36(6.54, 17.42)	10.59(6.07, 20.74)

^a向心性肥胖;女性腰围 ≥ 85 cm,男性腰围 ≥ 90 cm;^b低 HDL:女性 ≤ 1.3 mmol/L,男性 ≤ 1.0 mmol/L;^c高尿酸血症:女性 > 360 μmol/L,男性 > 420 μmol/L。同一指标、不同分层间比较: * P < 0.05

2.3 T2DM 患者 eGFR 影响因素的线性回归分析
以糖尿病病程、年龄、SBP、BMI 等一般资料,UA、Cystatin C、FBG 等实验室指标以及 PRFT、RSF、PRFT/RA、RSF/RV 指标为自变量,eGFR 为因变量,进行单因素线性回归分析。结果显示糖尿病病程、年龄、SBP、UA、Cystatin C、TG、FBG、FINS、PRFT、UACR、

RSF、PRFT/RA、RSF/RV 是 eGFR 下降的可疑影响因素 ($P < 0.05$),BMI、腰围等其余指标的差异无统计学意义。将可疑影响因素纳入 eGFR 的多元线性逐步回归分析,结果显示年龄、UA、Cystatin C、RSF/RV、UACR 是 eGFR 下降的独立负相关因素。结果见表 3。

表 3 eGFR 与相关指标的单元和多元逐步线性回归分析

指标	单因素线性回归分析		多因素线性回归分析	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
病程(年)	-1.263(-1.695~0.832)	<0.001		
年龄(岁)	-0.997(-1.253~-0.740)	<0.001	-0.535(-0.715~-0.355)	<0.001
SBP(mmHg)	-0.373(-0.703~-0.044)	0.027		
UA($\mu\text{mol/L}$)	-0.079(-0.112~-0.045)	<0.001	-0.031(-0.052~-0.009)	0.005
Cystatin C(mg/L)	-39.144(-43.486~-34.802)	<0.001	-26.669(-31.996~-21.341)	<0.001
TG(mmol/L)	1.174(0.080~2.269)	0.036		
FBG(mmol/L)	1.178(0.187~2.168)	0.020		
HbA1C(%)	1.772(0.147~3.398)	0.033		
FINS(mIU/L)	-0.166(-0.317~-0.015)	0.031		
UACR(mg/g)	-0.007(-0.009~-0.005)	<0.001	-0.002(-0.003~0.000)	0.016
PRFT(mm)	-1.431(-1.883~-0.979)	<0.001		
PRFT/RA	-31.612(-39.300~-23.924)	<0.001		
RSF(cm^3)	-1.675(-2.123~-1.226)	<0.001		
RSF/RV(%)	-6.051(-7.256~-4.845)	<0.001	-1.761(-2.733~-0.790)	<0.001

2.4 T2DM 患者尿微量白蛋白的影响因素分析 根据 UACR 值,将 205 例患者分组,正常白蛋白尿组 95 例(UACR < 30 mg/g),微量白蛋白尿组 76 例(30 mg/g \leq UACR \leq 300 mg/g),大量白蛋白尿组 34 例(UACR > 300 mg/g)。组间指标比较结果见表 4。大量白蛋白尿组的糖尿病病程、年龄、BUN、SCr、Cystatin C、PRFT、RSF、PRFT/RA 以及 RSF/RV 明显大于正常白

蛋白尿组($P < 0.05$),eGFR、ALB 小于正常白蛋白尿组;微量白蛋白尿组的 SCr、Cystatin C、FINS、HOMA-IR、PRFT 大于正常白蛋白尿组($P < 0.05$),而 RSF、PRFT/RA、RSF/RV 与正常白蛋白尿组相比无明显差异($P > 0.05$)。吸烟史、空腹血糖、ACEI/ARB 药物、降脂药物、BMI、腰围等其余指标组间无显著差异。

表 4 正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组患者临床资料比较

指标	正常白蛋白尿组 ($n=95$)	微量白蛋白尿组 ($n=76$)	大量白蛋白尿组 ($n=34$)
病程(年)	9.0(2.0,15.0)	8.5(5.0,16.0)	16.0(12.0,20.0) ^{ab}
年龄(岁)	56.9 \pm 11.7	60.7 \pm 14.0	62.9 \pm 9.8 ^a
Alb(g/L)	44.22 \pm 4.29	44.13 \pm 4.50	36.80 \pm 6.86 ^{ab}
BUN(mmol/L)	5.30(4.34,6.37)	5.72(5.09,6.96)	9.70(5.16,14.36) ^{ab}

续表 4

指标	正常白蛋白尿组 (n=95)	微量白蛋白尿组 (n=76)	大量白蛋白尿组 (n=34)
SCr (μmol/L)	59.0(49.0,69.0)	66.5(53.0,81.0) ^a	102.5(62.0,158.5) ^{ab}
Cystatin C(mg/L)	0.76(0.65,0.88)	0.89(0.74,1.04) ^a	1.33(0.96,1.85) ^{ab}
eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	101.29 (93.10,113.31)	95.78 (77.41,106.37) ^a	58.91 (30.97,98.86) ^{ab}
HOMA-IR	3.71(2.03,6.51)	5.50(3.18,9.32) ^a	4.772(2.75,8.45)
FINS(mIU/L)	9.27(6.71,16.14)	14.16(9.02,28.88) ^a	11.72(8.86,18.90)
PRFT(mm)	9.67(6.10,16.44)	11.81(7.13,18.56) ^a	16.65(14.08,20.00) ^{ab}
RSF(cm ³)	10.95±6.79	11.80±7.03	15.25±8.08 ^a
PRFT/RA	0.499(0.318,0.764)	0.594(0.351,0.904)	0.749(0.617,0.988) ^a
RSF/RV (%)	2.99(1.55,4.91)	3.09(1.75,5.21)	4.49(2.57,6.88) ^a

与正常白蛋白尿组比较:^aP<0.05;与微量白蛋白尿组比较:^bP<0.05

上述组间差异分析结果中选取组间比较的可疑危险因素糖尿病病程、年龄、BUN、eGFR、Cystatin C、PRFT、RSF、PRFT/RA、RSF/RV (%) 等指标;通过共线性诊断,排除 VIF > 10 的因素。以糖尿病病程、年龄、BUN、SCr、Cystatin C、PRFT、PRFT/RA、RSF/RV 为自变量,白蛋白尿分组为因变量,对各变量赋值 (Cystatin C < 1.09 mg/L = 0, Cystatin C ≥ 1.09 mg/L = 1;PRFT 中位数 12.035 mm 为分界,PRFT < 12.035

mm = 0, PRFT ≥ 12.035 mm = 1; RSF/RV 中位数 3.20% 为分界, RSF/RV < 3.20% = 0, RSF/RV ≥ 3.20% = 1),其余指标为数值变量;采用多元 Logistic 回归分析向前步进法分析白蛋白尿的相关危险因素,结果见表 5。结果显示:当 PRFT ≥ 12.035 mm 时,发生大量白蛋白尿的风险增加 2.058 倍 (OR = 3.058, 95% CI 1.009 ~ 9.262, P = 0.048)。

表 5 T2DM 患者白蛋白尿影响因素的多元 logistic 回归分析

组别	因素	B	Wald	P	OR (95% CI)
微量白蛋白尿组	Cystatin C (X5 ≥ 1.09 mg/L)	1.161	5.479	0.019	3.192(1.208 ~ 8.435)
	糖尿病病程(X1)	0.006	0.069	0.792	1.006(0.964 ~ 1.049)
	FINS(X8)	0.029	6.731	0.009	1.029(1.007 ~ 1.052)
	PRFT (X6 ≥ 12.035 mm)	0.212	0.416	0.519	1.236(0.649 ~ 2.355)
	常量	-1.012	9.008		
大量白蛋白尿组	Cystatin C (X5 ≥ 1.09 mg/L)	3.005	27.892	<0.001	20.176(6.616 ~ 61.530)
	糖尿病病程(X1)	0.065	4.017	0.045	1.067(1.001 ~ 1.137)
	FINS(X8)	0.027	4.504	0.034	1.027(1.002 ~ 1.054)
	PRFT (X6 ≥ 12.035 mm)	1.118	3.907	0.048	3.058(1.009 ~ 9.262)
	常量	-4.005	38.518		

参考类别为正常白蛋白尿组

2.5 肾周脂肪对肾小球滤过率下降的预测价值

RSF/RV 对于预测 eGFR 下降($eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)具有一定预测价值,ROC 曲线下面积 0.738(95% CI 0.624 ~ 0.852), $P < 0.001$,截断值 6.13%(图 2)。评价 PRFT 对有微量白蛋白尿预测价值的 ROC 曲线下面积 0.608(95% CI 0.008 ~ 0.530), $P = 0.008$,预测价值较低。

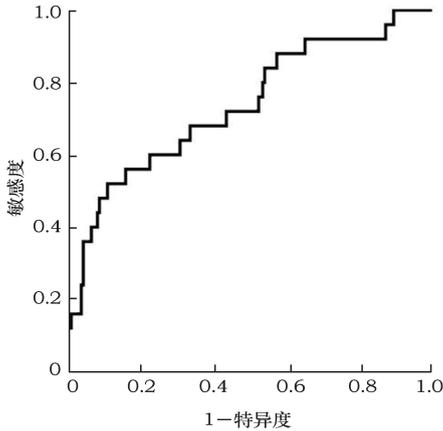


图 2 RSV/RV 对 eGFR 下降的预测价值

3 讨论

随着对肾脏周围脂肪的研究逐渐深入,发现不同年龄、性别的患者肾脏大小、肾脏周围脂肪体积大小存在差异性,且近年来研究发现肾周脂肪过度蓄积与肾脏功能损害密切相关。研究表明,高血压、糖尿病患者肾周脂肪与肾小球滤过率呈负相关^[10,12],Shen 等^[16]学者测量了 T2DM 患者的 PRFT,发现 PRFT 增厚使 T2DM 患者白蛋白尿的发生危险增加了 19.3 倍。由于既往研究多为超声测量法,因测量者不同可能存在测量误差,因而,我们的研究在既往研究的基础上采用 CT 测量法测量肾脏面积(RA,与 PRFT 同一层面)、肾脏体积(RV)以及 PRFT/RA、RSF/RV 等,观察这些指标与肾小球滤过率的关系,结果发现 T2DM 患者 RSF/RV 与 eGFR 独立负相关,PRFT $\geq 12.035 \text{ mm}$ 与大量白蛋白尿相关,进一步证明肾周脂肪与 eGFR 及大量白蛋白尿间可能存在一定的关系。

肾周围脂肪沉积与肾脏功能损伤之间的联系与机制目前尚不明确。一方面,有研究表明,过度蓄积的肾周脂肪压迫肾门动静脉,肾脏灌注减少,肾脏组织间静水压增加^[17];肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,分泌血管紧张素原、血管紧张素^[18];此外,肾周脂肪蓄积可能产生过量游离脂肪酸、脂肪细胞因子及炎症因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 等,可影响细

胞内脂肪酸代谢,损伤血管内皮功能,促进肾脏局部炎症^[19-20]。另一方面,肾功能损伤也可能引起肾周脂肪蓄积,有研究表明^[21],当切除小鼠一侧肾脏 10 个月,小鼠血总胆固醇、甘油三酯等指标明显升高,而且另一侧保留的肾周出现异位脂质沉积、脂质过氧化反应增加。本研究通过比较 DKD 组和 non-DKD 组的肾脏周围脂肪指标 PRFT、RSF、PRFT/RA 以及 RSF/RV 指标,发现 DKD 患者的肾周脂肪指标显著高于 non-DKD 组,且 RSF/RV 仍与 eGFR 独立负相关;PRFT 与大量白蛋白尿密切相关,其可能的机制与过度蓄积的肾周脂肪蓄积压迫肾门动静脉,肾脏灌注减少,以及脂肪细胞因子、炎症因子等水平升高有关,有待进一步研究明确。

有研究表明,BMI、腰围与肾脏功能相关性不显著。Shen、Spit 等^[16,22]的研究表明,无论 BMI 大小,内脏脂肪沉积或肾周脂肪沉积的患者 UACR 明显升高,eGFR 明显下降。一项关于亚洲人群肥胖指标和 DKD 关系的荟萃分析显示腰围与 DKD 关系不显著^[23]。在本研究中,超重或肥胖($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)、向心性肥胖的 T2DM 患者肾周脂肪蓄积更为明显。但是,DKD 组和 non-DKD 组间 BMI、腰围差异无显著差异;在 eGFR 的线性回归分析中,BMI、腰围无统计学意义;在不同白蛋白尿分组间,BMI、腰围无显著性差异。腰围是衡量腹型肥胖的依据,与性别、皮质醇激素相关,易忽视身高对肥胖水平的影响;BMI 主要用于衡量整体是否肥胖;但是,相同 BMI 的人肌肉和脂肪含量可能差异很大,而且不能衡量脂肪的区域分布。因此,向心性肥胖人群更易有肾周脂肪的蓄积,而肾周脂肪与肾功能关系更为密切。

既往研究证明,腹内脂肪的蓄积有助于产生胰岛素抵抗^[24-25]。Manno 等^[26]学者研究表明肾周脂肪厚度与 HOMA-IR 正相关。可能的机制是蓄积的肾周脂肪产生游离脂肪酸,会使肌肉组织细胞内线粒体氧化还原功能紊乱,产生大量氧化的脂肪酸和氧自由基,影响胰岛素信号传递^[27]。在本研究中 HOMA-IR 大于 2.69 的 T2DM 患者有更厚的 PRFT,与既往研究结果一致。胰岛素抵抗、高胰岛素血症可诱导肾脏足细胞损伤,系膜、肾小管间质重塑,肾小球内皮功能损伤,最终导致肾脏功能下降^[28]。

本研究在 T2DM 患者中,利用 CT 更为客观准确地测量肾周脂肪和肾窦脂肪,同时考虑了肾脏大小对结果带来的影响。但是,本研究仍然存在以下不足:① CT 检查不能区分肾周白色脂肪、棕色脂肪,因而不能明确何种脂肪起确切作用;②本研究纳

入的患者未能全部行肾脏病理检查,因而,缺乏病理类型方面的资料;③尽管我们研究发现肾周脂肪与GFR下降、大量白蛋白尿间存在一定的关系,然而,其确切的因果关系尚未完全阐明,需要进一步研究以明确;④本研究为单中心研究,未能包括不同地区、不同民族、不同饮食习惯的患者,期待更大规模的多中心、前瞻性研究。

综上所述,2型糖尿病患者中,肾脏周围脂肪与肾脏功能关系密切,RSF/RV与eGFR独立负相关,PRFT \geq 12.035 mm是发生大量白蛋白尿的独立危险因素。以上结果提示,减少肾脏周围脂肪的过度蓄积可能对肾脏功能有改善作用。

参考文献:

- [1] Huang YM, Xu DM, Long JY, et al. Spectrum of chronic kidney disease in China: a national study based on hospitalized patients from 2010 to 2015 [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(7): 725-736.
- [2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.
- [3] Hukportie DN, Li FR, Zhou R, et al. Anthropometric measures and incident diabetic nephropathy in participants with type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 706845.
- [4] Zhao QY, Yi XY, Wang ZH. Meta-analysis of the relationship between abdominal obesity and diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients [J]. *Obes Facts*, 2021, 14(4): 338-345.
- [5] Cypess AM. Reassessing human adipose tissue [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(8): 768-779.
- [6] Zhang F, Hao GY, Shao ML, et al. An adipose tissue atlas: an image-guided identification of human-like BAT and beige depots in rodents [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 252-262. e3.
- [7] Stolarczyk J, Carone FA. Effects of renal lymphatic occlusion and venous constriction on renal function [J]. *Am J Pathol*, 1975, 78(2): 285-296.
- [8] Burnett JC Jr, Haas JA, Knox FG. Segmental analysis of sodium reabsorption during renal vein constriction [J]. *Am J Physiol*, 1982, 243(1): F19-F22.
- [9] Dwyer TM, Mizelle HL, Cockrell K, et al. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, 19(12): 869-874.
- [10] Geraci G, Zammuto MM, Mattina A, et al. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(10): 1438-1446.
- [11] D'Marco L, Salazar J, Cortez M, et al. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(3): 365-372.
- [12] 周杨梅, 陈香均, 毛芸, 等. 2型糖尿病患者肾窦脂肪体积与预估肾小球滤过率的相关性研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(10): 784-789.
- [13] Fang Y, Xu YC, Yang YX, et al. The relationship between perirenal fat thickness and reduced glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 6076145.
- [14] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [15] 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 182-186.
- [16] Shen FC, Cheng BC, Chen JF. Peri-renal fat thickness is positively associated with the urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(4): 345-349.
- [17] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385.
- [18] Adeosun SO, Gordon DM, Weeks MF, et al. Loss of biliverdin reductase-a promotes lipid accumulation and lipotoxicity in mouse proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): F323-F331.
- [19] Stefan N, Artunc F, Heyne N, et al. Obesity and renal disease: not all fat is created equal and not all obesity is harmful to the kidneys [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 31(5): 726-730.
- [20] Zhao HL, Sui Y, Guan J, et al. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(4): 467-477.
- [21] Spit KA, Muskiet MHA, Tonneijck L, et al. Renal sinus fat and renal hemodynamics: a cross-sectional analysis [J]. *MAGMA*, 2020, 33(1): 73-80.
- [22] 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/OL]. *Nutrients*, 2018, 10(11): E1685.
- [23] Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes [J]. *Adipocyte*, 2018, 7(2): 71-80.
- [24] 贾笑迪, 裴晓艳, 江琼, 等. 2型糖尿病人血清趋化素水平与腹型肥胖及大血管病变的关系 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(5): 598-601.
- [25] Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, et al. Relationship of Para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects [J]. *Eat Weight Disord*, 2019, 24(1): 67-72.
- [26] Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, et al. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2): T61-T79.
- [27] Nistala R, Whaley-Connell A. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 378(1/2): 53-58.