

内脏脂肪面积与糖尿病周围神经病变非线性关系的研究进展

代 婧*, 刘永健#

重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月21日

摘 要

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 其发生发展与内脏脂肪堆积密切相关。近年来的证据表明, 内脏脂肪面积(VFA)与DPN之间并非简单的线性关系, 而是呈现U型、J型或阈值效应等非线性关联模式。本文系统综述了VFA与DPN非线性关系的流行病学证据, 重点阐述了慢性低度炎症的阈值激活、胰岛素抵抗与糖脂毒性的双向作用、氧化应激与线粒体功能障碍、神经微血管病变、低VFA状态下的营养不良与肌少症, 以及体成分交互与“神经-骨轴”调控等核心病理生理机制。在此基础上, 进一步探讨了非线性关系的临床转化价值, 包括高危人群风险分层、个体化体成分管理、预测模型优化及骨折风险联合预警, 并分析了当前研究的主要局限与未来发展方向。本综述旨在为DPN的精准预防与个体化治疗提供新的理论依据和临床思路。

关键词

内脏脂肪面积, 糖尿病周围神经病变, 非线性关系, U型曲线, 阈值效应

Research Progress on the Non-Linear Relationship between Visceral Fat Area and Diabetic Peripheral Neuropathy

Jing Dai*, Yongjian Liu#

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 代婧, 刘永健. 内脏脂肪面积与糖尿病周围神经病变非线性关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4019-4028. DOI: 10.12677/acm.2026.1641670

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common chronic complications of diabetes, and its occurrence and progression are closely associated with visceral fat accumulation. Recent evidence has demonstrated that the relationship between visceral fat area (VFA) and DPN is not a simple linear correlation, but exhibits non-linear patterns such as U-shaped, J-shaped curves or threshold effects. This paper systematically reviews the epidemiological evidence of the non-linear relationship between VFA and DPN, focusing on the core pathophysiological mechanisms, including threshold activation of chronic low-grade inflammation, bidirectional effects of insulin resistance and glucolipotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, neuro-microangiopathy, malnutrition and sarcopenia under low VFA conditions, body composition interaction, and regulation of the “nerve-bone axis”. On this basis, we further discuss the clinical translational value of such non-linear relationships, including risk stratification of high-risk populations, individualized body composition management, optimization of predictive models, and combined early warning of fracture risk. We also analyze the main limitations of current studies and future directions. This review aims to provide new theoretical basis and clinical insights for the precise prevention and individualized treatment of DPN.

Keywords

Visceral Fat Area, Diabetic Peripheral Neuropathy, Non-Linear Relationship, U-Shaped Curve, Threshold Effect

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一, 不仅严重影响患者的生活质量, 还可能导致足部溃疡、感染甚至截肢。尽管血糖控制始终是 DPN 防治的基石, 但临床实践中发现, 单纯强化降糖并不能完全阻止 DPN 的发生与发展, 提示存在独立于血糖之外的重要危险因素[1]。

内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)作为反映中心性肥胖的核心指标, 近年来受到广泛关注。传统观点认为, VFA 的增加与 DPN 风险呈线性正相关, 即“脂肪越多, 神经损害越重” [2]。然而, 近年来的流行病学研究揭示了更为复杂的关联模式: VFA 与 DPN 之间呈现出 U 型、J 型或阈值效应等非线性关系, 即 VFA 过低或过高均与 DPN 风险增加相关, 而处于某一“最佳区间”时风险最低[1] [3]。这一发现挑战了“脂肪越少越好”或“肥胖必然有害”的简单二元论, 提示内脏脂肪组织在 DPN 发病中具有双刃剑效应。深入理解这一非线性关联背后的病理生理机制, 对于 DPN 的精准风险评估、个体化干预策略制定以及新型治疗靶点的探索, 均具有重要的理论价值和临床意义。

本文将从流行病学证据、病理生理机制、临床转化价值及研究局限性四个方面, 系统综述 VFA 与 DPN 非线性关系的研究进展, 以期为该领域的深入研究和临床实践提供参考。

2. 内脏脂肪与 DPN 相关性研究：从线性认知到非线性探索

2.1. 传统线性关联研究的局限与主要结论

早期研究中, 内脏脂肪堆积即被视为 DPN 的独立危险因素[4] [5]。多项横断面和队列研究显示, VFA 的增加与神经传导速度减慢、振动觉阈值升高及临床症状加重呈正相关[6]。这一结论与内脏脂肪作为代谢性炎症器官的生物学功能相吻合: 过量的内脏脂肪通过释放促炎因子、诱导胰岛素抵抗和氧化应激, 直接或间接损害周围神经[7] [8]。然而, 这类线性模型难以解释部分严重肥胖患者 DPN 并非最严重的临床现象, 也忽略了低 VFA 状态下 DPN 风险升高的可能性, 更无法反映生物系统中常见的复杂剂量反应关系。这些局限促使研究者重新审视 VFA 与 DPN 的真实关联形态。

2.2. 非线性关系的提出：理论依据与证据来源

非线性关系的提出与流行病学研究统计分析方法学的进步密不可分。广义加性模型(GAM)、平滑曲线拟合、限制性立方样条等灵活的非参数回归方法, 使研究者能够在不预设函数形态的前提下, 客观描述变量间的剂量 - 反应关系[1] [2]。正是这些方法的广泛应用, 让 VFA 与 DPN 之间的 U 型或 J 型关联得以被发现和验证。此外, 临床实践中观察到的所谓“肥胖悖论”, 即部分肥胖患者反而呈现相对较好的临床结局, 也从侧面支持了非线性关联的存在。

2.3. 非线性关系的表现形式：U 型、J 型及阈值效应

目前文献报道的非线性关联主要可归纳为三种形式。其中 U 型关联较为典型, VFA 处于中等水平时 DPN 风险最低, 而 VFA 过低或过高均与风险增加相关[1], 这意味着存在一个“最优”的 VFA 范围, 偏离该范围均对神经健康不利。另一种 J 型关联则强调阈值的意义, VFA 超过某一特定临界点后 DPN 风险呈指数级增长, 但在阈值以下 VFA 的增加反而可能与风险降低相关[3]。除此之外, 还有一种单纯的阈值效应, 即 VFA 与 DPN 风险的关系在某一临界点前后发生质变, 呈现平台与上升或下降与平台的模式[1]。

上述非线性关系的生物学基础与内脏脂肪组织的双重角色密切相关。适度的内脏脂肪不仅是能量储备, 还可能通过分泌有益的脂肪因子、维持神经保护性脂质代谢产物水平、调节炎症反应的平衡而发挥保护作用。过度累积则会触发病理过程, 极低水平则与营养不良及肌少症相关[3]。

3. 内脏脂肪面积与 DPN 非线性关系的临床流行病学证据

3.1. 基于国外大型前瞻性队列的研究证据

国外多项大规模队列研究为 VFA 与 DPN 的非线性关系提供了重要证据。一项基于美国国家健康与营养调查数据的分析发现, VFA 与 DPN 之间存在 J 型关联, 关键阈值约为 133.9 cm², 超过该阈值后每增加 10 cm², 出现异常振动感知阈值的风险即增加 22% [3]。另一项在亚洲人群中开展的研究不仅验证了这一阈值的可重复性, 还发现即使在非肥胖患者中, VFA 超过该阈值者仍具有最高的 DPN 风险[4]。无论采用神经传导速度、振动觉阈值还是临床症状评分作为 DPN 评估指标, 上述研究均观察到了类似的非线性模式, 提示这一关联具有较好的稳健性。

3.2. 针对中国人群的本土化研究证据

中国人群的相关研究不仅验证了 VFA 与 DPN 的非线性关系, 也揭示了一些重要的本土特征。一项纳入 2494 名中国 2 型糖尿病住院患者的横断面研究显示, DPN 患者的 VFA 水平显著低于非 DPN 患者, 且 VFA 与神经传导速度呈正相关。通过 ROC 曲线分析确定的 VFA 预测 DPN 存在的最佳截断值为 50.5 cm², 低于该值同样与 DPN 风险增加相关[3]。这一发现在临床实践中具有重要意义。对于中国糖尿病患者

者而言, 低 VFA 状态(如低于 50.5 cm^2)同样是 DPN 的风险因素, 提示临床医生不能只关注肥胖患者, 对于非肥胖甚至消瘦的糖尿病患者也应警惕 DPN 风险, 并重视其营养状况与肌肉质量的评估。

3.3. 荟萃分析与系统评价的综合结论

目前专门针对 VFA 与 DPN 非线性关系的系统评价尚不多见, 但已有荟萃分析证实了内脏脂肪与糖尿病微血管并发症的密切关联。一项纳入多个队列的 Meta 分析显示, 内脏脂肪每增加一个标准差, DPN 的风险比约为 1.5 至 2.0, 且这一关联独立于 BMI [5]。该研究也观察到了非线性效应的存在, 提示在不同 VFA 水平区间内, 风险效应可能存在差异。

3.4. 不同内脏脂肪测量方法对研究结果异质性的影响

VFA 测量方法的差异是导致研究结果异质性的的重要因素。CT 和 MRI 是 VFA 测量的金标准, 精度高、可重复性好, 但成本较高, 且 CT 存在辐射暴露问题, 限制了其在大规模人群研究中的常规应用。生物电阻抗分析(BIA)作为一种无创、便捷的替代方法, 在临床研究中被广泛采用, 且与影像学方法相关性良好。但不同 BIA 设备的算法差异、患者体位、水分状态等因素均可能影响测量结果的准确性, 进而对非线性关系的检测及阈值估计产生干扰[9]。此外, DPN 评估工具的选择, 如振动觉阈值、神经传导速度、临床症状评分等, 也会影响非线性关系的形态。例如, 一项采用两段式线性回归分析的研究并未发现显著的曲线关系, 反而提示 VFA 与 DPN 风险呈线性负相关[3], 这可能与研究选用的神经功能评估指标及人群特征有关。

4. 内脏脂肪与 DPN 非线性关系的病理生理机制

4.1. 慢性低度炎症的“阈值”激活机制

内脏脂肪组织不仅是能量储存器官, 更是一个活跃的内分泌和免疫调节器官。肥胖状态下, 内脏脂肪细胞发生肥大和增生, 导致局部缺氧及内质网应激, 进而触发慢性低度炎症反应[7]。这一过程的核心在于脂肪组织巨噬细胞的募集与活化, 尤其是促炎 M1 型与抗炎 M2 型巨噬细胞之间的极化失衡[10][11]。研究表明, VFA 与促炎因子分泌之间存在非线性关系。当 VFA 超过约 $133\sim 133.9 \text{ cm}^2$ 的阈值时, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 等促炎因子的分泌急剧增加, 而具有抗炎作用的脂联素水平则显著下降[2]。这种促炎与抗炎平衡的破坏, 为炎症的“阈值”激活提供了分子基础。在信号通路层面, NF- κ B、JAK-STAT 及 NLRP3 炎症小体的激活均表现出剂量依赖性特征[12]。一旦 VFA 积累超越临界点, 上述通路将被强力且持续地激活, 促使促炎基因的转录呈指数级增长。这些炎症介质通过直接神经毒性、血-神经屏障破坏以及施万细胞功能障碍等途径, 直接或间接地对周围神经系统造成损伤[11][13]。

4.2. 胰岛素抵抗与糖脂毒性的双向作用

胰岛素抵抗与糖脂毒性之间的双向相互作用, 构成了 VFA 与 DPN 非线性关系的另一重要机制。当内脏脂肪组织过度扩张时, 脂解作用增强, 大量游离脂肪酸(FFA)进入门静脉循环, 异位沉积于肝脏、骨骼肌和胰腺等胰岛素敏感组织[14]。这些异位脂质通过激活 JNK 和 IKK 等激酶, 促使 IRS 的丝氨酸残基发生磷酸化, 从而抑制胰岛素信号的正常传导[15]。糖脂毒性是指高血糖与高血脂协同作用所产生的细胞损伤效应, 对于能量需求高且再生能力有限的神经细胞尤为致命。其损伤机制涉及氧化应激增强、线粒体功能障碍、内质网应激以及神经炎症等多个环节[16]-[18]。长期暴露于高葡萄糖与非酯化脂肪酸的环境中, 可导致不可逆的细胞损伤, 这一过程在 DPN 的发病中居于核心地位[19]。

从非线性关系的角度来看, 在 VFA 未超过阈值时, 适度的内脏脂肪可能扮演能量储备的角色, 通过维持一定的基础代谢率间接支持神经系统的能量需求[20]。而一旦 VFA 越过临界点, 脂解作用、炎症因

子分泌以及异位脂质沉积均急剧增加,推动胰岛素抵抗与糖脂毒性呈非线性恶化。至于 U 型曲线的左侧,过低的 VFA 往往与营养不良及肌肉减少症相伴,此时的神经损伤更多由能量供应不足和神经营养因子缺乏所驱动[21]。

4.3. 氧化应激失衡与线粒体功能损伤

肥胖状态下,内脏脂肪组织是氧化应激的主要来源之一。诱导氧化应激的途径主要有活性氧(ROS)生成增加、抗氧化防御系统受损以及晚期糖基化终产物(AGEs)的积累。其中,内脏脂肪细胞中线粒体呼吸链复合体 I 和 III 是 ROS 产生的主要场所,高血糖环境下过多的电子供体进入电子传递链,导致超氧阴离子过量生成[22]。线粒体作为细胞能量代谢的中心,在 DPN 的病理生理过程中扮演着关键角色。内脏脂肪释放的炎症因子和游离脂肪酸经血液循环到达外周神经组织,进而影响雪旺细胞及神经元的线粒体功能。高糖状态可导致线粒体电子传递链受损,表现为氧化磷酸化功能障碍、ATP 合成减少,同时伴随 ROS 生成增加[17]。线粒体 DNA 损伤及线粒体动力学失衡(裂变增加、融合减少)进一步加剧了上述功能异常[15][17]。

氧化应激标志物与 VFA 水平之间同样存在非线性关系。中等水平的 VFA 可能对应着最佳的氧化还原平衡状态,而极低或极高的 VFA 则均会破坏这一平衡,但破坏路径有所不同。低 VFA 状态下,营养不良和肌肉减少症导致谷胱甘肽等抗氧化物质缺乏。高 VFA 状态下,脂毒性、炎症反应及线粒体超负荷则共同引发 ROS 的爆发性产生[3]。

4.4. 神经微血管病变与缺血缺氧性损伤

内脏脂肪堆积是导致血管内皮功能障碍的关键因素[23]。在 2 型糖尿病患者中,过量的内脏脂肪与反应性充血指数(RHI)降低显著相关,其机制涉及促炎状态、脂质代谢紊乱与氧化应激以及胰岛素信号受损等多个环节[24][25]。内脏脂肪分泌的 TNF- α 、IL-6 等因子通过激活 NF- κ B 信号通路,诱导内皮细胞表达黏附分子,进而损害一氧化氮介导的血管舒张功能[24][25]。内皮功能障碍将进一步引发神经内微血管的结构与功能异常。神经内膜毛细血管基底膜增厚、内皮细胞增生、管腔狭窄甚至闭塞[26]。高血糖激活 PKC,导致血管舒张功能受损和病理性血管收缩。施万细胞与轴突之间的乳酸穿梭机制受损,使得能量需求高的远端轴突陷入生物能量危机[13]。

缺血缺氧对神经的损伤主要体现在能量代谢衰竭、氧化应激与炎症放大几个方面。神经内膜慢性缺氧直接抑制线粒体氧化磷酸化,导致 ATP 耗竭,钠钾泵失效,进而引起轴突去极化和传导阻滞[27]。缺氧诱导因子(HIF-1 α)的稳定化会激活一系列促炎和促纤维化基因的表达,与内脏脂肪来源的炎症因子形成协同效应[13]。

关于 VFA 与微血管功能的非线性关联,其可能机制在于高 VFA 侧(>133 cm²)释放的大量炎症介质导致严重内皮功能障碍,使神经微血管系统承受巨大压力,血供障碍风险急剧增加。低 VFA 侧则可能伴随营养不良,影响血管壁的完整性修复和神经营养因子的合成,导致神经微血管的自我修复能力受损[3]。

4.5. 低内脏脂肪状态下的潜在风险:脂肪组织功能质量下降、营养不良、肌少症与神经损伤

低 VFA 状态与 DPN 风险增加之间的非线性关系是该领域的一项重要发现。一项针对中国 2 型糖尿病住院患者的研究显示,VFA 预测 DPN 存在的最佳截断值为 50.5 cm²,低于此值时 DPN 风险显著增加[3]。另一项研究同样识别出低 VFA 状态与风险升高相关,呈现出 J 型关联[2]。这些发现提示,低 VFA 状态可能包含两种不同的生物学表型:功能良好的“健康型低 VFA”与伴随代谢紊乱的“消耗性低 VFA”。理解这一区别需要关注脂肪组织的功能质量。

脂肪组织功能质量的下降可能是低 VFA 状态下神经损伤加剧的重要驱动因素。内脏脂肪是一个活跃

的内分泌器官,其分泌的脂肪因子谱可调控全身炎症反应、胰岛素敏感性和神经功能。在“消耗性低VFA”状态下,尽管脂肪量减少,其内分泌功能仍可能出现紊乱。例如“脂联素悖论”现象,即在非肥胖或低VFA的2型糖尿病患者中,脂联素水平反而代偿性升高,而这种升高却与DPN风险增加并存[3]。这一现象提示,低VFA状态下的脂联素升高可能并非功能正常的标志,而更像是脂肪组织在代谢应激下的一种代偿反应,此时脂联素受体信号通路可能存在障碍,导致其抗炎、抗氧化及神经保护作用难以有效发挥。此外,抵抗素等其他有益脂肪因子的分泌减少也可能削弱对神经细胞的营养支持,影响轴突生长和抗凋亡能力。

营养不良与肌少症是低VFA状态下的另一条风险路径,常与脂肪组织功能紊乱相互交织。能量储备不足可导致ATP生成减少,氨基酸和必需脂肪酸的缺乏可能干扰神经递质合成与细胞膜结构完整性,而蛋白质和脂质合成不足则可能直接损害轴突发芽与延伸[3]。在低VFA的糖尿病患者中,以骨骼肌质量、力量和功能下降为特征的肌肉减少症发生率较高,并与DPN风险形成恶性循环[27]。肌肉减少使得胰岛素介导的葡萄糖摄取主要场所减少,全身胰岛素抵抗可能进一步加剧,同时肌肉分泌的脑源性神经生长因子(BDNF)等肌源性因子减少,对神经元的营养支持被削弱。而DPN本身引发的疼痛和平衡障碍又可能加速肌肉萎缩,由此形成神经病变、活动减少、肌肉减少、代谢恶化直至神经病变加重的闭环[27][28]。

炎症与氧化应激的异常激活也是“消耗性低VFA”区别于“健康型低VFA”的特征之一。研究发现,低VFA的DPN患者白细胞计数较高,而具有抗氧化潜力的总胆红素与血清白蛋白水平则较低[3]。这一模式提示,在长期高血糖和代谢紊乱的背景下,即使脂肪总量偏低,残余的脂肪组织仍可能处于一种低度激活的促炎状态。这种慢性炎症与氧化应激可能相互促进,共同损伤神经细胞和滋养神经的微血管。

4.6. 体成分交互作用与“神经-骨轴”调控的新视角

DPN的发病机制不仅与VFA的非线性关系相关,更涉及内脏脂肪、肌肉质量、骨密度等体成分指标间的复杂相互作用网络。在2型糖尿病患者中,内脏、肢体和躯干脂肪的增加以及骨骼肌指数的降低,均与DPN显著相关[29]。这种多组分相互作用模式,可能与VFA所呈现的非线性关系存在内在联系。

神经-骨轴概念强调了神经系统与骨骼系统之间的双向调控关系。糖尿病自主神经病变可损害骨骼的自主神经系统,直接影响骨再生过程[30]。交感神经系统通过 β 肾上腺素能受体信号通路调节骨代谢,其激活会抑制骨形成并促进骨吸收。在糖尿病状态下,自主神经病变可能破坏这一调控平衡,导致骨代谢异常,并通过反馈环路加剧神经损伤[30]。神经肽的失调是连接DPN与骨代谢异常的关键分子桥梁,在2型糖尿病动物模型中已观察到神经肽Y(NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平的显著缺陷,被认为是导致区域性骨量减少的关键因素[31]。临床研究也显示,循环中的神经肽前体即前神经降压素(proNT)水平升高,与2型糖尿病绝经后妇女的骨矿化受损及骨密度下降显著相关[32]。

基于现有证据,可构建一个整合体成分、神经系统和骨骼系统的DPN发病机制模型。内脏脂肪通路方面,过高或过低的VFA通过诱发慢性低度炎症和胰岛素抵抗导致神经损伤,而自主神经病变则引起交感神经系统失调进而引发骨代谢异常。肌肉减少通路方面,肌肉质量减少导致基础代谢率下降,加剧胰岛素抵抗,同时减少施加于骨骼的机械负荷。骨代谢反馈通路方面,骨密度降低导致骨钙素等骨源性因子分泌改变,削弱对神经系统的保护。神经-骨轴核心通路方面,神经肽的失调直接导致神经-骨轴失衡,同时加剧骨代谢异常和神经损伤[33][34]。

5. 非线性关系的临床转化与应用价值: 未来研究方向

5.1. 风险分层与筛查策略的优化方向

非线性关系的发现为未来优化DPN风险分层提供了潜在的量化参考框架。有研究者提出,可尝试根

据 VFA 测量结果将 2 型糖尿病患者划分为低 VFA 组(如低于 100 cm²)、中等 VFA 组(如 100 至 133 cm²)以及高 VFA 组(高于 133 cm²) [1] [2]。对于高 VFA 患者, 可能需要关注慢性低度炎症、胰岛素抵抗和氧化应激等多重病理生理机制的协同作用。对于低 VFA 患者, 则有必要进一步探讨营养不良、肌肉减少症及神经营养因子缺乏等风险因素的作用[3] [4]。

建立动态监测体系是一个值得探索的方向。研究显示, VFA 每增加 10 cm², 异常振动感知阈值的风险可增加 22% [2], 这提示定期监测 VFA 的变化趋势可能比单次测量提供更多预警信息。未来的研究可尝试将 VFA 评估整合到现有的 DPN 筛查流程中, 探讨其与神经传导检查、振动觉测试等手段相结合能否提升早期诊断的敏感性与特异性。

5.2. 体成分管理靶向干预目标的探索

基于风险分层的干预策略尚处于探索阶段, 其有效性需要更多临床研究加以检验。对于高 VFA (如高于 133 cm²)患者, 一个潜在的研究方向是评估减少内脏脂肪堆积并阻断其下游有害通路的干预效果。生活方式干预方面, 有氧运动与抗阻训练相结合的策略被观察到可能有助于减少内脏脂肪并改善胰岛素敏感性[14]。药物治疗方面, 未来研究可探讨优先使用具有改善代谢和抗炎潜力的降糖药物(如 GLP-1 受体激动剂与 SGLT2 抑制剂)是否能为这类患者带来额外获益[14]。针对慢性炎症状态, 在严密监测下探索特定抗炎策略的可行性, 以及补充 α -硫辛酸等抗氧化剂的效果, 也是值得关注的课题[14]。

对于低 VFA (如低于 100 cm²)患者, 干预研究的重点可能在于纠正营养不良和预防肌肉减少症。未来的临床试验可评估以下策略的有效性: 保证充足的能量与优质蛋白质摄入(例如每日摄入量达 1.2 至 1.5 g/kg 体重), 并结合规律抗阻训练以维持或增加骨骼肌质量[33]。营养支持方案中纳入 B 族维生素、 ω -3 脂肪酸等可能具有神经营养作用的营养素, 同时避免不合理的过度饮食限制, 这一组合策略的效果也有待研究验证。

5.3. 提升 DPN 临床预测模型精准度的前景

传统 DPN 预测模型多基于 BMI、血糖、病程等线性变量, 对 VFA 的非线性效应关注不足, 这可能导致模型拟合欠佳及预测效能下降。将非线性项如 VFA²、分段函数或限制性立方样条纳入预测模型, 理论上可能有助于更准确地刻画 VFA 与 DPN 之间的真实剂量反应关系, 进而提升模型的预测精度。未来研究的一个重要方向是开发整合 VFA 非线性效应的临床预测工具, 并通过外部验证评估其推广价值。这一领域的进展将有助于判断非线性关系是否真正改善了现有预测模型的临床效用。

5.4. 骨代谢风险的整合评估: 跌倒与骨折的联合预警

DPN 患者因感觉减退、平衡障碍及肌肉力量下降, 其跌倒与骨折风险可能显著增高。VFA 的非线性关系与骨代谢之间可能存在复杂的交互作用。高 VFA 患者因炎症和胰岛素抵抗可能伴随骨质量下降, 低 VFA 患者则因营养不良与肌少症同样面临骨质疏松风险[33] [34]。未来的综合管理研究可尝试将骨密度评估与跌倒风险筛查相整合, 并对高风险患者探索联合干预策略, 如补充钙剂与维生素 D、开展抗阻训练与平衡训练, 以及采取必要的防跌倒措施。这种整合骨代谢风险的联合预警策略能否真正实现从单一并发症管理向多系统协同管理的转变, 仍有待前瞻性研究的检验。

6. 当前研究的主要局限与挑战

当前 VFA 与 DPN 非线性关系的证据主要源于横断面研究和回顾性队列研究, 这类设计难以确认因果关系, 尽管孟德尔随机化研究为内脏脂肪与 DPN 的关联提供了部分因果支持, 但针对非线性效应的因果推断仍缺乏高质量证据。与此同时, 非线性关系的关键阈值缺乏跨人群一致性, 虽然多项研究报道了

VFA 阈值约 133 cm² 及低 VFA 阈值约 50.5 cm², 但不同种族、性别、年龄、糖尿病类型及病程的患者其阈值可能存在差异, 研究人群的异质性如住院患者与社区人群的区别、DPN 诊断标准的不同以及混杂因素调整程度的差异, 也进一步影响了阈值估计的准确性。VFA 测量技术的非标准化问题同样不可忽视, CT 及 MRI 作为金标准成本高且操作复杂, 难以在常规临床实践中普及, 而 BIA 等替代方法虽便捷, 但其准确性受设备算法及患者状态等多种因素制约, 目前缺乏统一的测量标准化方案与质控体系, 严重限制了研究结果的可比性与临床转化。此外, 目前尚无基于 VFA 阈值的随机对照试验来验证针对不同 VFA 分层的干预策略对 DPN 预防及进展的影响, 生活方式干预、药物治疗或减重手术对 VFA 的改善能否真正转化为 DPN 风险的降低, 其效应是否在特定 VFA 区间最为显著, 均有待高质量干预研究予以回答。

7. 总结与展望

VFA 与 DPN 之间存在的 U 型、J 型或阈值效应等非线性关联, 是糖尿病并发症研究领域一次重要的范式转变。这一关系突破了传统线性思维的局限, 揭示了内脏脂肪组织在 DPN 发病中的双刃剑效应。适度的内脏脂肪可能通过能量储备与神经营养支持等机制发挥保护作用, 而过低或过高的 VFA 则经由截然不同却又相互交织的病理生理通路最终导致神经损伤, 其中高 VFA 侧以慢性炎症、胰岛素抵抗、氧化应激及微血管损伤为主导, 低 VFA 侧则以营养不良、肌少症和能量代谢障碍为特征。基于非线性关系的临床转化, 为 DPN 的精准防治开辟了新路径。通过 VFA 测量进行风险分层, 对高 VFA 患者实施减重与抗炎干预, 对低 VFA 患者强化营养支持与肌肉保护, 同时整合骨代谢风险评估, 构建多维度的个体化管理策略。

展望未来, 该领域亟需在几个方向取得突破。开展大规模多中心前瞻性队列研究, 明确不同人群 VFA 与 DPN 非线性关系的特异性阈值。深入探索非线性关系的分子机制, 特别是低 VFA 状态下的营养不良肌少症神经损伤通路以及神经-骨轴在其中的调控作用。设计基于 VFA 阈值的随机对照试验, 验证分层干预策略的有效性与安全性。推动 VFA 测量技术的标准化与普及化, 开发经济便捷的 VFA 评估工具。建立整合非线性效应的 DPN 风险预测模型, 并通过多学科协作实现临床转化。

深入理解 VFA 与 DPN 的非线性关系, 有助于推动糖尿病并发症防治从一刀切模式走向精准医学。这要求临床医生超越对 BMI 的单一关注, 以更精细的体成分视角评估患者风险, 制定个体化的预防与治疗策略, 最终改善糖尿病患者的长期健康结局。

参考文献

- [1] Li, X.H., Wang, Y.X., Feng, X.T., Mao, L., Ke, J. and Zhao, D. (2025) U-Shaped Association of Visceral Fat Area with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2025**, Article ID: 3291418. <https://doi.org/10.1155/jdr/3291418>
- [2] Wu, Y., Wan, Q., Xu, Y., Li, J., Li, K., Zhang, Z., et al. (2022) Lower Visceral Fat Area in Patients with Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **15**, 3639-3654. <https://doi.org/10.2147/dmso.s388330>
- [3] Tang, D., Gu, X., Xuan, Y., Liu, Q. and Lu, L. (2025) J-Shaped Relationship between Visceral Fat Area and Large-Nerve Fiber Dysfunction Estimated by Vibration Perception Threshold in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 2935-2943. <https://doi.org/10.2147/dmso.s535989>
- [4] 郁静嘉, 李学毓, 李佳霖, 等. 2 型糖尿病患者内脏脂肪面积与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(3): 195-200.
- [5] Zhang, F. and Li, W. (2025) Association of Visceral Adiposity with Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Data from Chinese and US Cohorts. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 1925-1937. <https://doi.org/10.2147/dmso.s516687>
- [6] Wu, R.L., Chen, N.Y., Chen, Y.N., Wu, X., Ko, C. and Chen, X. (2024) Visceral Adiposity as an Independent Risk Factor for Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Study. *Journal of Diabetes Research*, **2024**, Article ID: 9912907. <https://doi.org/10.1155/2024/9912907>

- [7] Yadav, U., Kumar, N. and Sarvottam, K. (2023) Role of Obesity Related Inflammation in Pathogenesis of Peripheral Artery Disease in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **22**, 175-188. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01221-5>
- [8] Bochkareva, L.A., Nedosugova, L.V., Petunina, N.A., Telnova, M.E. and Goncharova, E.V. (2021) Some Mechanisms of Inflammation Development in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*, **24**, 334-341. <https://doi.org/10.14341/dm12746>
- [9] Duthel, F., Gordon, B.A., Naughton, G., Crendal, E., Courteix, D., Chaplais, E., *et al.* (2018) Cardiovascular Risk of Adipokines: A Review. *Journal of International Medical Research*, **46**, 2082-2095. <https://doi.org/10.1177/0300060517706578>
- [10] Orliaguet, L., Ejlalmanesh, T. and Alzaid, F. (2020) Metabolic and Molecular Mechanisms of Macrophage Polarisation and Adipose Tissue Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5731. <https://doi.org/10.3390/ijms21165731>
- [11] Sam, S. and Mazzone, T. (2011) Reducing the Risk of Macrovascular Complications of Diabetes: Focus on Visceral Fat. *Diabetes Management*, **1**, 439-449. <https://doi.org/10.2217/dmt.11.22>
- [12] Dhokte, S. and Czaja, K. (2024) Visceral Adipose Tissue: The Hidden Culprit for Type 2 Diabetes. *Nutrients*, **16**, Article No. 1015. <https://doi.org/10.3390/nu16071015>
- [13] Eid, S.A., Rumora, A.E., Beirowski, B., Bennett, D.L., Hur, J., Savelieff, M.G., *et al.* (2023) New Perspectives in Diabetic Neuropathy. *Neuron*, **111**, 2623-2641. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.003>
- [14] Teodoro, J.S., Nunes, S., Rolo, A.P., Reis, F. and Palmeira, C.M. (2019) Therapeutic Options Targeting Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Inflammation to Hinder the Progression of Vascular Complications of Diabetes. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 1857. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01857>
- [15] Marino, F., Petrella, L., Cimmino, F., Pizzella, A., Monda, A., Allocca, S., *et al.* (2025) From Obesity to Mitochondrial Dysfunction in Peripheral Tissues and in the Central Nervous System. *Biomolecules*, **15**, Article No. 638. <https://doi.org/10.3390/biom15050638>
- [16] Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M.P., Salvatore, T., *et al.* (2023) Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current Issues in Molecular Biology*, **45**, 6651-6666. <https://doi.org/10.3390/cimb45080420>
- [17] Chen, S., Li, Q., Shi, H., Li, F., Duan, Y. and Guo, Q. (2024) New Insights into the Role of Mitochondrial Dynamics in Oxidative Stress-Induced Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **178**, Article ID: 117084. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117084>
- [18] Wang, X., Li, Q., Han, X., Gong, M., Yu, Z. and Xu, B. (2021) Electroacupuncture Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating Glycolipid-Related GLO/AGEs/RAGE Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 655591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.655591>
- [19] Dimitriadis, G., Boutati, E. and Raptis, S.A. (2005) The Lipotoxicity and Glucotoxicity Hypothesis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. In: Serrano Ríos, M., Caro, J.F., Carraro, R., *et al.*, Eds., *The Metabolic Syndrome at the Beginning of the XXI Century*, Elsevier, 271-282. <https://doi.org/10.1016/b978-84-8174-892-5.50016-4>
- [20] Sampath Kumar, A., Arun Maiya, G., Shastry, B.A., Vaishali, K., Maiya, S. and Umakanth, S. (2019) Correlation between Basal Metabolic Rate, Visceral Fat and Insulin Resistance among Type 2 Diabetes Mellitus with Peripheral Neuropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.005>
- [21] Feng, L., Gao, Q., Hu, K., Wu, M., Wang, Z., Chen, F., *et al.* (2022) Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1470-1483. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab884>
- [22] Zhang, Z., Huang, Q., Zhao, D., Lian, F., Li, X. and Qi, W. (2023) The Impact of Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction on Diabetic Microvascular Complications. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1112363. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1112363>
- [23] Kurozumi, A., Okada, Y., Arai, T. and Tanaka, Y. (2016) Excess Visceral Adipose Tissue Worsens the Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, **55**, 3091-3095. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6940>
- [24] Eringa, E.C., Serne, E.H., Meijer, R.I., Schalkwijk, C.G., Houben, A.J.H.M., Stehouwer, C.D.A., *et al.* (2013) Endothelial Dysfunction in (Pre)diabetes: Characteristics, Causative Mechanisms and Pathogenic Role in Type 2 Diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **14**, 39-48. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9239-7>
- [25] Bakker, W., Eringa, E.C., Sipkema, P. and van Hinsbergh, V.W.M. (2009) Endothelial Dysfunction and Diabetes: Roles of Hyperglycemia, Impaired Insulin Signaling and Obesity. *Cell and Tissue Research*, **335**, 165-189. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0685-6>

-
- [26] Ward, J.D. (1993) Abnormal Microvasculature in Diabetic Neuropathy. *Eye*, **7**, 223-226. <https://doi.org/10.1038/eye.1993.53>
- [27] Nukada, H. (1986) Increased Susceptibility to Ischemic Damage in Steptozocin-Diabetic Nerve. *Diabetes*, **35**, 1058-1061. <https://doi.org/10.2337/diab.35.9.1058>
- [28] Barazzoni, R., Sievenpiper, J.L., Genton, L., Kendall, C.W., Ballesteros-Pomar, M.D., Giosuè, A., *et al.* (2025) Sarcopenic Diabetes Is an Under-Recognized and Unmet Clinical Priority. A Call for Action from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and the Diabetes Nutrition Study Group. *Clinical Nutrition*, **55**, 208-218. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.10.007>
- [29] Pérez, M.F.G., Macías, J.E.S., Cantú, A.G., Garza-Silva, A., Sánchez, M.Á.S. and Romero-Ibarguengoitia, M.E. (2025) A Cross-Sectional Study to Determinate the Relationship between Body Composition & Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology—Endocrinology Reports*, **11**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s40842-025-00216-w>
- [30] Wagner, J.M., Wallner, C., Becerikli, M., Reinkemeier, F., von Glinski, M., Sogorski, A., *et al.* (2022) Role of Autonomous Neuropathy in Diabetic Bone Regeneration. *Cells*, **11**, Article No. 612. <https://doi.org/10.3390/cells11040612>
- [31] Ahmad, T., Ugarph-Morawski, A., Li, J., Bileviciute-Ljungar, I., Finn, A., Östenson, C., *et al.* (2004) Bone and Joint Neuropathy in Rats with Type-2 Diabetes. *Regulatory Peptides*, **119**, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.12.008>
- [32] Barchetta, I., Dule, S., Cimini, F.A., Sentinelli, F., Oldani, A., Passarella, G., *et al.* (2025) Circulating Proneurotensin Levels Predict Impaired Bone Mineralisation in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **41**, e70018. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70018>
- [33] 龙域丰, 朱古力, 易伟宏, 等. 神经肽类物质在骨代谢与骨再生中的调控作用[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(11): 2131-2136.
- [34] Beeve, A.T., Brazill, J.M. and Scheller, E.L. (2019) Peripheral Neuropathy as a Component of Skeletal Disease in Diabetes. *Current Osteoporosis Reports*, **17**, 256-269. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00528-8>