

基于孟德尔随机化探索2型糖尿病与衰弱的因果关系

柳洪飞^{1,2*}, 戚林增³, 孙英杰¹, 栾晓嵘^{4#}

¹山东大学齐鲁医院老年内分泌科, 山东 济南

²山东大学护理与康复学院, 山东 济南

³山东大学齐鲁医院骨科, 山东 济南

⁴山东大学齐鲁医院感染管理处, 山东 济南

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月13日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

背景: 随着我国经济水平的持续发展和人口老龄化的不断加重, T2DM和衰弱的发病率持续增加。目的: 探究2型糖尿病与衰弱之间的因果关系, 为糖尿病与衰弱发病风险关联提供遗传学证据支持。方法: 研究采用MR-Egger回归法(MR-Egger regression)、加权中位数法(Weighted median, WME)、逆方差加权法(Inverse variance weighted, IVW)、简单估计法(Simple mode)、加权模型法及逆方差加权随机效应法(Inverse variance weighted random effects) 6种回归模型对2型糖尿病与衰弱的因果关系进行孟德尔随机化分析。结果: IVW模型显示糖尿病为衰弱的危险因素, IVW随机效应模型则显示2型糖尿病有统计学意义的影响因素; MR-Egger回归截距项 P 值均 >0.05 , 即筛选出的SNP不存在基因多效性, 因此孟德尔随机化在本研究中为因果推断的有效方法; 异质性检验结果 P 值均 <0.001 , 故应重点关注随机效应IVW模型。结论: 利用两样本孟德尔随机化方法排除混杂因素和反向因果关联后, 得到无偏估计的结果, 据此可以确定2型糖尿病与衰弱之间存在因果关系。

关键词

2型糖尿病, 衰弱, 因果推断, 孟德尔随机化, 欧洲人种

Causality between Type 2 Diabetes and Frailty Based on Mendelian Randomization

Hongfei Liu^{1,2*}, Linzeng Qi³, Yingjie Sun¹, Xiaorong Luan^{4#}

¹Department of Geriatric Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

²School of Nursing and Rehabilitation, Shandong University, Jinan Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 柳洪飞, 戚林增, 孙英杰, 栾晓嵘. 基于孟德尔随机化探索 2 型糖尿病与衰弱的因果关系[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1062-1070. DOI: 10.12677/acm.2024.1451526

³Department of Orthopaedics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

⁴Department of Infection Management, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 13th, 2024; published: May 20th, 2024

Abstract

Background: With the continuous development of China's economic level and the aging of the population, the incidence of T2DM and frailty continues to increase. **Objective:** To explore the causal relationship between type 2 diabetes and frailty and provide genetic evidence for the risk association between diabetes and frailty. **Methods:** This study employed six regression models, namely MR-Egger regression, weighted median (WME), inverse variance weighted (IVW), simple mode, weighted model, and inverse variance weighted random effects, to conduct Mendelian randomization analysis on the causal relationship between type 2 diabetes and frailty. **Results:** The IVW model showed that diabetes is a risk factor for frailty, while the IVW random effects model demonstrated a statistically significant impact of type 2 diabetes. The *P*-values for the intercept terms in the MR-Egger regression were all more than 0.05, indicating no genetic pleiotropy for the selected SNPs, thus confirming that Mendelian randomization is an effective method for causal inference in this study. The *P*-values for heterogeneity tests were all <0.001, highlighting the importance of the random effects IVW model. **Conclusion:** By employing the two-sample Mendelian randomization method to account for confounding factors and reverse causality, unbiased estimates were obtained, supporting the existence of a causal relationship between type 2 diabetes and frailty.

Keywords

Type 2 Diabetes, Frailty, Causality, Mendelian Randomization, European Race

Copyright © 2024 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

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病, 主要特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能减退, 导致血糖升高。T2DM 占糖尿病患者的大多数, 多发于中老年人, 其病程长, 初期可能没有任何明显症状, 但如果长期不加控制, 会导致各种并发症, 如心血管疾病[1]、神经病变[2]、视网膜病变[3]、肾病[4]等, 严重者甚至会威胁生命。据中国 T2DM 人群流行病学调查结果显示, 截至 2020 年, 我国成年人 T2DM 患病率已经达到 10.9%, 约有 1.17 亿人[5]。预计到 2030 年, 我国 T2DM 患者数量将增至 2 亿人以上, 居全球之首。

衰弱(Frailty)是指由于多种疾病或生理状态的影响[6], 导致机体的氧化抗氧化平衡失衡, 从而引发代谢和营养紊乱, 促使机体器官和功能逐渐减退, 体力、精神和健康状况逐渐下降的一种临床表现[7]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据显示, 全球约有超过 6000 万 65 岁及以上的人患有衰弱[8]。

既往研究表明, 血糖水平升高是导致 T2DM 患者出现衰弱症状的一个重要原因[9]。孟德尔随机化

(Mendelian randomization, MR)是一种重要的因果推断方法[10], 利用遗传变异位点, 如单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 作为工具变量(instrumental variable, IV), 分别研究 IV 与暴露因素、结局间的关联, 以推断暴露因素与结局间的因果关系。本研究将应用 MR 思想, 将多个 SNP 整合为 IV, 以探讨 T2DM 与衰弱之间的因果关系。

2. 数据与方法

2.1. 数据来源

本研究利用 T2DM 作为暴露因素, 与 T2DM 显著相关的 SNP 作为工具变量, 衰弱作为结局变量, 使用两样本 MR 分析的方法进行因果关联分析。T2DM 患者样本来自于英国生物样本库(UKBiobank)的全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS), 研究对象为欧洲人种, 包括 22,340 名 T2DM 患者和 439,238 名非 T2DM 患者, 共包含 9,851,867 个 SNP。衰弱患者样本来自于 2021 年发表于 Aging Cell 上的关于衰弱指数和大脑通路的 GWAS 研究[9], 可在 NHGRI-EBI 数据库下载。该研究队列共包括 175,226 人, 均为欧洲种族, 含 7,589,717 个 SNP。

我们从 T2DM SNP 中筛选出与 T2DM 有关的风险 SNP, 包括与 T2DM 关联性的 P 值小于 5×10^{-8} 、连锁不平衡($r^2 < 0.001$ 或遗传距离 $\leq 10,000$ kb)以及最小等位基因频率大于 0.01 的 SNP。随后, 我们提取了这些 SNP 的编号、有效等位基因、有效等位基因频率, 以及它们与 T2DM 和衰弱的效应值、标准误和 P 值。

2.2. 统计学方法

2.2.1. MR 的三个基本假设

MR 要求满足以下三个基本假设(图 1):

- 1) 工具变量 G 与中间变量 X 之间存在稳健的相关关系。
- 2) 工具变量 G 与混杂因素 C 相互独立。
- 3) 工具变量 G 仅通过中间变量 X 对结局 Y 产生作用, 即不存在多效性。

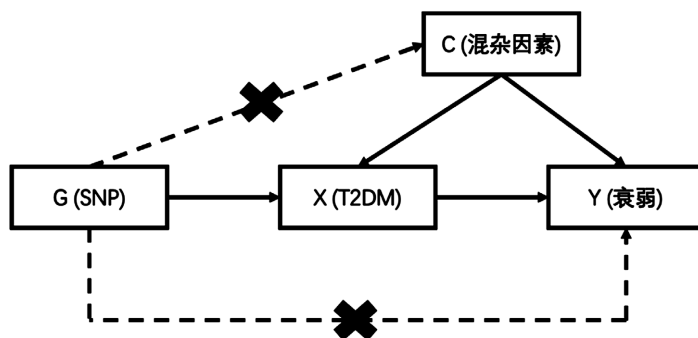


Figure 1. Directed acyclic graph of instrumental variables
图 1. 工具变量有向无环示意图

2.2.2. MR 因果关联计算方法

在本研究中所用的 MR 方法主要包括了:(1) MR-Egger 回归法: 该方法使用加权线性回归来估计 SNP-暴露对 SNP-结果的影响。回归截距检验多效性偏差, 较小的截距表示较少的基因多效性。(2) 加权中位数法(WME): 该方法通过计算个体 SNP 比率估计的经验分布函数的中位数来估计效应。(3) 逆方差加权法(IVW): 该方法通过使用一阶权重对个体变异的比率估计进行 IVW 平均值, 估计效应。它假定所有 SNP

都是有效的工具，并可与固定效应或随机效应一起使用。(4) 简单估计法：该方法使用 SNP-结果对 SNP-暴露的简单线性回归来估计效应。(5) 加权模型法：该方法类似于 IVW 方法，但使用效应估计的逆方差作为权重。(6) 逆方差加权随机效应法：若通过逆方差加权法分析结果显示工具变量存在明显的异致性，则使用逆方差加权随机效应法。

2.2.3. 敏感性分析

为了检测工具变量的平均多效性，可以使用 MR-Egger 方法[11]。如果回归方程的截距为 0，或者截距项的 P 值不显著，则可以判定不存在偏倚。Leave-one-out 法的原理是逐一剔除各个 SNP，计算剩余 SNP 的合并效应，以此来判断是否存在某个工具变量的主效作用导致暴露因素与结局变量之间的因果关联。

2.3. 分析软件

所有分析均采用双尾显著性阈值 0.05。我们使用 R 软件的 4.2.2 版本进行分析，并采用 TwoSampleMR 软件包进行 MR 分析。

3. 结果

3.1. SNP 信息

本研究所使用的样本 SNP 信息如表 1 所示，经过两组匹配后得到 68 个 SNP。在这些 SNP 中，有效等位基因与 T2DM 的 β 值范围为-0.0205539 到 0.0146745，其与衰弱的最大 $|\beta|$ 值为 0.0492。此外，这 68 个 SNP 的 F 统计量均大于 10，表明该整合工具变量不存在弱工具变量偏倚。

Table 1. The effect sizes of various SNP on T2DM and frailty

表 1. 各 SNP 对 T2DM 和衰弱的效应值

SNPs	染色体	位置	有效等位基因		T2DM			衰弱			F 统计量
			其他等位基因	β	SE	P	β	SE	P		
rs10195252	2	165513091	C/T	-0.0035322	0.00045299	6.30E-15	-0.004	0.0034	0.2306	60.8024755	
rs10421566	19	46159123	T/C	0.00377769	0.00049403	2.10E-14	0.0033	0.0037	0.3715	58.4726829	
rs1064173	6	32627480	A/G	0.00834518	0.00051552	6.10E-59	0.0144	0.0038	0.0001609	262.0467	
rs10811660	9	22134068	A/G	-0.0071013	0.00058755	1.20E-33	-0.0053	0.0044	0.2278	146.07775	
rs10830963	11	92708710	G/C	0.00478562	0.00049727	6.30E-22	0.0017	0.0037	0.6423	92.6165095	
rs10974438	9	4291928	C/A	0.00280019	0.00046601	1.90E-09	-0.0044	0.0035	0.2029	36.1059633	
rs11257655	10	12307894	T/C	0.00422685	0.00054714	1.10E-14	0.0075	0.0041	0.0642303	59.6813073	
rs112674299	3	63982670	T/C	-0.0037258	0.00065403	1.20E-08	-0.0141	0.0049	0.00386901	32.4511751	
rs114355928	6	32265881	T/G	0.0110325	0.0013364	1.50E-16	0.0492	0.0099	5.87E-07	68.1514246	
rs11658063	17	36103872	G/C	-0.0038931	0.00045816	1.90E-17	-0.0016	0.0034	0.6369	72.2034226	
rs1169299	12	121429194	C/T	0.00265339	0.00044735	3.00E-09	0.0064	0.0033	0.0524397	35.1812427	
rs11712037	3	12344730	G/C	-0.0045367	0.00068705	4.00E-11	0.0071	0.0051	0.1639	43.6014438	
rs11720108	3	123069058	T/C	-0.0040812	0.00051621	2.70E-15	-0.0015	0.0038	0.7038	62.5050147	
rs11759026	6	126792095	G/A	0.00393527	0.0005316	1.30E-13	-0.0114	0.004	0.00395503	54.80085	
rs1182395	7	157032924	G/T	0.00281587	0.00046713	1.70E-09	0.0028	0.0035	0.4156	36.3378293	
rs1215468	13	80707429	G/A	-0.0041615	0.0004918	2.60E-17	0.0048	0.0037	0.1927	71.6037478	

续表

rs1260326	2	27730940	C/T	0.0036418	0.00045401	1.00E-15	-0.0052	0.0034	0.123	64.3435728
rs12910361	15	77782335	G/A	0.00354186	0.00049084	5.40E-13	0.0039	0.0037	0.2895	52.0702862
rs13116313	4	96121988	G/A	-0.002755	0.0004997	3.50E-08	-0.006	0.0037	0.1064	30.3970289
rs1320164	8	95960767	A/G	-0.0026447	0.00044473	2.70E-09	-0.0043	0.0033	0.1895	35.3644711
rs13262861	8	41508577	A/C	-0.0044371	0.00059253	7.00E-14	-0.002	0.0044	0.646399	56.0767241
rs1333045	9	22119195	C/T	0.00249961	0.00044558	2.00E-08	0.0109	0.0033	0.00096701	31.4691731
rs13414381	2	43567218	C/T	-0.0053685	0.00066711	8.50E-16	0.0074	0.005	0.134	64.7606694
rs1496653	3	23454790	G/A	-0.003955	0.00055162	7.50E-13	0.0022	0.0041	0.597301	51.4044875
rs17168486	7	14898282	T/C	0.00322875	0.00058983	4.40E-08	0.0025	0.0044	0.5645	29.9652612
rs17753004	20	62445068	A/G	-0.0031065	0.00052413	3.10E-09	-0.0143	0.0039	0.0002616	35.1277376
rs1783541	11	65294799	T/C	0.00301673	0.00053932	2.20E-08	0.0086	0.004	0.03264	31.2886103
rs1800961	20	43042364	T/C	0.0087451	0.00128329	9.50E-12	0.0031	0.0093	0.736801	46.4386878
rs1810534	20	32437142	T/C	0.00272865	0.0004467	1.00E-09	-9.00E-04	0.0033	0.791899	37.3131416
rs2183237	14	38803756	A/G	-0.0028544	0.00051859	3.70E-08	-0.0093	0.0039	0.01583	30.2962905
rs2237895	11	2857194	C/A	0.00435582	0.00045028	3.90E-22	-0.0022	0.0033	0.5189	93.5785827
rs2258238	12	66221060	T/A	0.00528048	0.00072204	2.60E-13	5.00E-04	0.0054	0.925	53.4844948
rs2303700	19	7976529	C/T	-0.0029377	0.0004822	1.10E-09	-0.0037	0.0036	0.3069	37.1166002
rs231361	11	2691500	A/G	0.00368685	0.0005137	7.10E-13	0.0042	0.0038	0.2695	51.5110331
rs2793829	1	120461253	T/C	0.00447507	0.00071823	4.60E-10	0.0038	0.0053	0.4767	38.8212
rs2796441	9	84308948	A/G	-0.0034839	0.00044981	9.50E-15	-0.0033	0.0033	0.3285	59.9892109
rs2972144	2	227101411	G/A	0.00386474	0.00046492	9.30E-17	0.0069	0.0035	0.0461105	69.1024503
rs301043	12	95887021	G/A	0.00260062	0.00047158	3.50E-08	0.0073	0.0035	0.0383504	30.4123799
rs3383	6	143073041	C/T	0.00279938	0.00046252	1.40E-09	0.0014	0.0034	0.6844	36.6316974
rs34715063	15	38873115	C/T	0.00472233	0.00066837	1.60E-12	0.0052	0.005	0.2988	49.9203325
rs34744311	10	94467287	T/C	-0.0049677	0.0004594	3.00E-27	-0.0031	0.0034	0.3679	116.934671
rs34872471	10	114754071	C/T	0.0146745	0.00048948	1.80E-197	0.0135	0.0036	0.0002216	898.775859
rs35612982	6	20682622	C/T	0.00694287	0.00058089	6.30E-33	0.0025	0.0043	0.5598	142.851821
rs3798519	6	50788778	C/A	0.00351907	0.00057883	1.20E-09	-1.00E-04	0.0043	0.9741	36.9622372
rs3802177	8	118185025	A/G	-0.0045101	0.00048148	7.40E-21	1.00E-04	0.0036	0.9835	87.7440187
rs429358	19	45411941	C/T	-0.0033938	0.0006158	3.60E-08	0.0037	0.0046	0.4142	30.3744101
rs459193	5	55806751	G/A	0.00322651	0.00051003	2.50E-10	0.0091	0.0038	0.0169899	40.0197699
rs4660303	1	40060473	A/G	0.00352585	0.00053232	3.50E-11	0.0193	0.004	1.10E-06	43.8709665
rs4686471	3	187740899	C/T	0.00277132	0.00045772	1.40E-09	5.00E-04	0.0034	0.8866	36.6580854
rs4689394	4	6291003	G/C	0.00436989	0.00045469	7.20E-22	0.006	0.0034	0.0745899	92.3643702
rs4727554	7	102383690	A/C	0.00286534	0.00045518	3.10E-10	6.00E-04	0.0034	0.8631	39.6266985
rs5213	11	17408404	T/C	-0.0034532	0.00046814	1.60E-13	0.003	0.0035	0.3867	54.4124385

续表

rs58432198	1	51256091	T/C	-0.003943	0.00069593	1.50E-08	0.0104	0.0052	0.0433002	32.1004724
rs6567160	18	57829135	C/T	0.00376256	0.00052601	8.50E-13	0.003	0.0039	0.4484	51.1656938
rs6679677	1	114303808	A/C	0.00429112	0.00073711	5.80E-09	0.0171	0.0055	0.001736	33.8905853
rs6885132	5	14768092	G/C	-0.0048998	0.00075312	7.70E-11	-0.01	0.0056	0.0759906	42.3271942
rs7174878	15	90434888	G/A	-0.0033156	0.00050711	6.20E-11	0.0018	0.0038	0.630099	42.7477105
rs72802365	16	75246035	C/G	-0.0062551	0.00083109	5.20E-14	-0.0118	0.0062	0.0575904	56.6469117
rs74567345	5	102301358	C/T	0.00863228	0.00103112	5.70E-17	-0.0122	0.0077	0.1101	70.0862166
rs7615045	3	185521126	G/A	0.00538022	0.00047828	2.30E-29	0.012	0.0036	0.0007936	126.540685
rs76895963	12	4384844	G/T	-0.0205539	0.00172161	7.40E-33	-2.00E-04	0.0128	0.9886	142.534148
rs77464186	11	72460398	C/A	-0.0054715	0.00061258	4.20E-19	0.0042	0.0045	0.3487	79.7792311
rs7807512	7	130448914	T/C	0.00284072	0.00049051	7.00E-09	0.0029	0.0037	0.4277	33.5403978
rs79687284	1	214150821	C/G	0.00865526	0.00121422	1.00E-12	0.0116	0.0091	0.2014	50.8119044
rs860262	7	28194397	A/C	-0.0040552	0.0004445	7.30E-20	-0.0103	0.0033	0.001854	83.2306633
rs9271731	6	32593612	G/A	0.00559819	0.00056865	7.20E-23	0.0212	0.0042	4.34E-07	96.9171421
rs9379084	6	7231843	A/G	-0.0058525	0.00071623	3.10E-16	-0.0074	0.0054	0.1696	66.769808
rs9937354	16	53799847	A/G	0.00543965	0.00044979	1.10E-33	0.0043	0.0033	0.1936	146.260207

3.2. SNP 间异质性检验

通过 Cochran Q 方法进行 SNP 间的异质性检验,结果显示 SNP 间存在较显著的异质性($P < 0.001$, $Q = 181.028$)。

3.3. 敏感性分析

通过 MR-Egger 回归法进行敏感性分析,结果显示截距值小于 0.001,且 P 值不具有统计学意义($P = 0.799$),表明 MR 分析结果未受到多效性影响。

3.4. T2DM 与衰弱的 MR 分析

分析结果如图 2 所示,加权中位数法、逆方差加权法及加权模型法均提示结果具有统计学意义。虽然异质性检验提示 SNP 间存在明显的异质性,但逆方差加权随机效应法同样提示有统计学意义的结果($P < 0.001$, $OR = 2.49$, 95% CI: 1.78~3.48),即在整体人群中, T2DM 与衰弱之间存在正向的因果关系,因此我们的结论是可靠的。图 3 所展示为 T2DM 与衰弱的散点图。

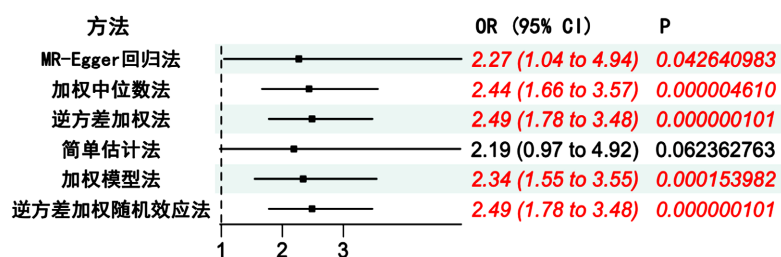


Figure 2. Forest plot showing the results of Mendelian randomization analysis
图 2. 森林图所示孟德尔随机化分析结果

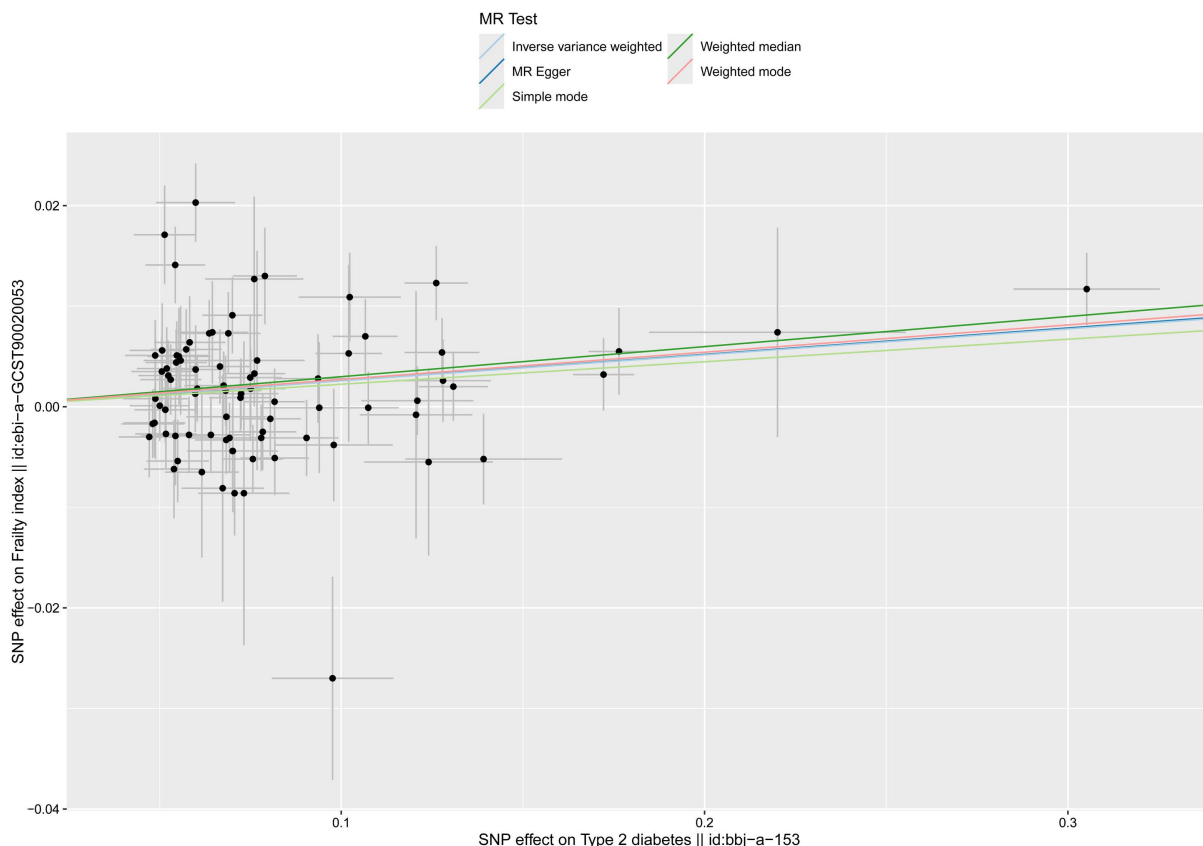


Figure 3. Scatter plot of T2DM and frailty

图 3. T2DM 与衰弱的散点图

4. 讨论

随着我国经济水平的持续发展和人口老龄化的不断加重，T2DM 和衰弱的发病率持续增加。目前的观点认为，衰弱是 T2DM 的一种新型并发症，T2DM 与衰弱存在相互作用，国内外许多学者通过流行病学研究证实了这一观点。Kong 等[12]的研究表明，中国社区老年 T2DM 患者合并衰弱及衰弱前期的总体患病率分别为 20.1%和 49.1%。与非 T2DM 老年人相比，老年 T2DM 患者更容易发生衰弱($OR = 1.61$, 95% CI: 1.47~1.77, $P < 0.001$)。北京老龄化纵向研究 II (BLSA-II) [13]的数据显示，老年 T2DM 患者的衰弱患病率和发病率明显高于非 T2DM 患者(分别为 19.32%比 11.92%和 12.32%比 7.04%)。国外的一项调查[14]发现，社区 60 岁以上 T2DM 患者的衰弱患病率约为 10%至 25%。

传统的观察性流行病学研究方法通常容易受到反向因果关联和潜在混杂因素的影响，从而削弱了研究结果对于病因假设的支持。相比之下，MR 分析则可以更好地用于研究因果关系效应，特别是在研究两种因素之间的因果关系时。本研究利用大规模的 GWAS 汇总数据，采用两样本 MR 分析方法研究了不同性别中的 T2DM 对于衰弱的影响。在遗传角度证实人群中 T2DM 会增加衰弱的发生风险。

T2DM 导致衰弱可能与多种因素相关，例如 HbA1c、血清白蛋白、胱抑素 C、体质量、营养不良、共病等[15]。在衰弱的情况下，低血糖所造成的相关风险增加，所以建议更高的 HbA1c 目标[16]。老年人肠道吸收功能差、食欲下降，易导致摄入的蛋白质减少，肌肉质量下降明显，会功能障碍[17]。血清白蛋白水平与老年人体质衰弱呈负相关，低蛋白血症也可由炎症和慢性疾病引起[18]，这些因素可能是独立的，也可能存在协同作用。胱抑素 C 可以通过抑制内源性或外源性半胱氨酸酶(包括肌肉细胞)来调

节衰老细胞免疫系统影响衰弱程度[19]。共病的存在使得老年人同时服用多种药物,导致药物不良反应增加。在衰弱方面,老年女性的衰弱患病率高于男性,这可能与老年女性肌肉质量、身体机能下降更多有关[20]。此外,不良的饮食和运动习惯也是影响衰弱的重要原因之一。研究表明,T2DM患者采用合理的饮食方式和早期生活方式干预可有效预防衰弱进展[21]。与并发急性心脑血管事件、严重代谢紊乱等相比,衰弱是增加老年T2DM患者死亡和残疾风险的非传统因素。衰弱还可能导致许多其他临床不良结局,如跌倒、骨折、移动能力下降、残疾、脑卒中和痴呆等[22]。因此,T2DM与衰弱的发病率高,危害大,通过识别和预防造成T2DM合并衰弱的潜在危险因素,依据衰弱级别合理用药,提供综合支持照护,营养方面如进行合理膳食、补充优质蛋白质,戒烟限酒;运动方面可以进行适度锻炼,抗阻训练联合有氧运动可以改善患者衰弱[7],其他方面如规律的生活起居,保持良好的健康态度,有效的检测血糖水平,均可以有效延缓T2DM患者的病程,减小合并症危害,降低住院率和死亡率[23]。

虽然本研究使用了T2DM显著相关的SNPs作为工具变量,并利用MR方法对T2D与衰弱进行因果关联,但该研究也存在一定局限性。首先,两样本MR分析使用的是GWAS的汇总数据,缺乏个体数据,无法解释暴露因素和疾病结局之间的非线性关系。其次,本研究缺乏详细的分组数据,无法探索T2DM前期以及不同年龄段的T2DM患者是否与衰弱也存在因果关联。此外,样本库数据来自于欧洲人群,缺乏我国人口的样本资料。

5. 结论

总之,本研究利用T2DM显著相关的SNPs作为工具变量,利用MR方法对T2DM与衰弱进行因果关联,在没有偏倚的情况下,结果表明T2DM会增加衰弱的发病风险。这也揭示着该类群体应该建立正确的饮食习惯及生活方式,积极监测控制血糖,预防T2DM及其并发症。

参考文献

- [1] Iwase, M., Ohkuma, T., Fujii, H., *et al.* (2023) Incidence and Risks of Coronary Heart Disease and Heart Failure in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **201**, Article ID: 110732. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110732>
- [2] Albariqi, M.M., Versteeg, S., Brakkee, E.M., *et al.* (2023) Human IAPP Is a Contributor to Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e156993. <https://doi.org/10.1172/JCI156993>
- [3] Maturi, R.K., Glassman, A.R., Josic, K., *et al.* (2023) Four-Year Visual Outcomes in the Protocol W Randomized Trial of Intravitreal Aflibercept for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy. *JAMA*, **329**, 376-385. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.25029>
- [4] Moller, M., Borg, R., Bressendorff, I., *et al.* (2023) Rationale and Design of a Prospective, Clinical Study of Kidney Biopsies in People with Type 2 Diabetes and Severely Increased Albuminuria (The PRIMETIME 2 Study). *BMJ Open*, **13**, e072216. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072216>
- [5] Shi, W., Wang, Q., Zhang, J., *et al.* (2021) Incidence Tendency Analysis on Type 2 Diabetes in 4 Asian Countries—China, Malaysia, Singapore, and Thailand, 1990-2019. *China CDC Weekly*, **3**, 1113-1117. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.268>
- [6] 淳雪丽, 彭春兰, 李茜, 等. 住院老年患者衰弱综合征与下肢运动功能的相关性分析[J]. *华西医学*, 2024, 39(1): 42-47.
- [7] 张圆圆, 张馨月, 陈长香. 不同年龄和衰弱状态下社区老年人身心健康轨迹分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(18): 3194-3199.
- [8] Ma, W., Wu, B., Gao, X., *et al.* (2022) Association between Frailty and Cognitive Function in Older Chinese People: A Moderated Mediation of Social Relationships and Depressive Symptoms. *Journal of Affective Disorders*, **316**, 223-232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.032>
- [9] Chi, C.Y., Wang, J., Lee, S.Y., *et al.* (2023) The Impact of Glucose-Lowering Strategy on the Risk of Increasing Frailty Severity among 49,519 Patients with Diabetes Mellitus: A Longitudinal Cohort Study. *Aging and Disease*, **14**, 1917-1926. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0225>

- [10] Dixon-Suen, S.C., Lewis, S.J., Martin, R.M., *et al.* (2022) Physical Activity, Sedentary Time and Breast Cancer Risk: A Mendelian Randomisation Study. *British Journal of Sports Medicine*, **56**, 1157-1170. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-105132>
- [11] Atkins, J.L., Jylhava, J., Pedersen, N.L., *et al.* (2021) A Genome-Wide Association Study of the Frailty Index Highlights Brain Pathways in Ageing. *Aging Cell*, **20**, E13459. <https://doi.org/10.1111/ace1.13459>
- [12] Kong, L.N., Lyu, Q., Yao, H.Y., *et al.* (2021) The Prevalence of Frailty among Community-Dwelling Older Adults with Diabetes: A Meta-Analysis. *International Journal of Nursing Studies*, **119**, Article ID: 103952. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.103952>
- [13] Lyu, Q., Guan, C.X., Kong, L.N., *et al.* (2023) Prevalence and Risk Factors of Cognitive Frailty in Community-Dwelling Older Adults with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetic Medicine*, **40**, e14935. <https://doi.org/10.1111/dme.14935>
- [14] Hanlon, P., Faure, I., Corcoran, N., *et al.* (2020) Frailty Measurement, Prevalence, Incidence, and Clinical Implications in People with Diabetes: A Systematic Review and Study-Level Meta-Analysis. *The Lancet Healthy Longevity*, **1**, E106-E116. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30014-3](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30014-3)
- [15] Lin, C.L., Yu, N.C., Wu, H.C., *et al.* (2022) Risk Factors Associated with Frailty in Older Adults with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Nursing*, **31**, 967-974. <https://doi.org/10.1111/jocn.15953>
- [16] 唐源, 邓暑芳, 何咏梅, 等. 老年 2 型糖尿病病人健康素养水平及其与衰弱的相关性[J]. 实用老年医学, 2024, 38(3): 255-259.
- [17] Issa, C.M. (2017) Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. In: Ahmad, S.I., Ed., *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*, Springer, Berlin, 193-205. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_16
- [18] Houston, D.K., Nicklas, B.J., Ding, J., *et al.* (2008) Dietary Protein Intake Is Associated with Lean Mass Change in Older, Community-Dwelling Adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **87**, 150-155. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.150>
- [19] Mussap, M. and Plebani, M. (2004) Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **41**, 467-550. <https://doi.org/10.1080/10408360490504934>
- [20] Kang, S., Oh, T.J., Cho, B.L., *et al.* (2021) Sex Differences in Sarcopenia and Frailty among Community-Dwelling Korean Older Adults with Diabetes: The Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 155-164. <https://doi.org/10.1111/jdi.13348>
- [21] Lopez-Garcia, E., Hagan, K.A., Fung, T.T., *et al.* (2018) Mediterranean Diet and Risk of Frailty Syndrome among Women with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **107**, 763-771. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy026>
- [22] Wang, X., Chen, Z., Li, Z., *et al.* (2020) Association between Frailty and Risk of Fall among Diabetic Patients. *Endocrine Connections*, **9**, 1057-1064. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0405>
- [23] 梁亚飞, 温宗闯, 孟宁, 等. 抗阻训练联合有氧运动在老年 2 型糖尿病患者中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(17): 166-168.