

老年2型糖尿病合并冠心病患者发生衰弱的机制及干预措施

王芝兰¹, 杨青岩^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种常见的代谢综合征, 其中冠状动脉及外周粥样硬化是其常见的大血管并发症, 也是造成糖尿病相关发病率和死亡率的主要原因。衰弱是一种临床综合征, 其核心是老年人生理储备能力降低和多系统功能失调, 而老年糖尿病患者由于胰岛素抵抗及血糖控制不佳等, 造成骨骼肌细胞能量代谢障碍, 蛋白合成代谢反应下降, 较易引起骨骼肌减少症, 促进衰弱的发生, 另外共存疾病也是发生衰弱的一个重要危险因素, 所以2型糖尿病合并冠心病会加速机体衰弱的发生。本文就2型糖尿病合并冠心病患者发生衰弱的机制以及2型糖尿病合并冠心病患者发生衰弱时的干预措施进行综述。

关键词

老年2型糖尿病, 冠心病, 衰弱

The Mechanism and Intervention Measures of Senile Type 2 Diabetes Patients with Coronary Heart Disease

Zhilan Wang¹, Qingyan Yang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is a common metabolic syndrome, in which coronary artery and peripheral atherosclerotic arterIALIZATION are common macrovascular complications, and also the main reason for diabetes related incidence rate and mortality. Weakness is a clinical syndrome, the core of which is the reduction of the physiological reserve capacity of the elderly and the dysfunction of multiple systems. However, the elderly patients with diabetes suffer from insulin resistance and poor blood sugar control, resulting in energy metabolism disorders of skeletal muscle cells, decreased protein anabolism, which is more likely to cause sarcopenia and promote the occurrence of weakness. In addition, coexisting diseases are also an important risk factor for the occurrence of weakness, Therefore, type 2 diabetes combined with coronary heart disease will accelerate the occurrence of body weakness. This article reviews the mechanism of type 2 diabetes with coronary heart disease and the intervention measures for type 2 diabetes with coronary heart disease.

Keywords

Elderly Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, Frailty

Copyright © 2023 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)是老年人常见慢性病,近些年来因人们压力增大以及生活方式、饮食习惯改变,老年2型糖尿病发病率呈上升趋势。据推测,至2030年T2DM患病率约占全球人口的4.4% [1],预测至2040年60岁至79岁之间的群体将是T2DM患者年龄特异性最大的人群[2]。T2DM是一种以碳水化合物、脂质、蛋白质代谢异常为特征的代谢综合征,表现为持续的高血糖、视网膜病变、肾病、神经病等微血管并发症和冠状动脉及外周动脉粥样硬化的大血管并发症,其中冠心病也是糖尿病相关发病率和死亡率的主要原因[3]。在糖耐量减低阶段,即糖尿病前期,冠状动脉发病的风险就开始偏高[4],一方面由于患者机体长期处于高糖状态,导致活性氧产生增加、甘油二酯-蛋白激酶C途径激活等,致患者全身大小血管广泛损害,并共同参与糖尿病多种心血管疾病变的进展[5]。另一方面糖尿病患者的血脂主要表现为:HDL-C水平下降、TG水平升高、LDL-C轻度升高、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)颗粒增多。LDL-C水平升高,是冠心病发生与发展的必要条件,TG水平是冠心病风险的重要独立预测因子[6],TG每增加1 mmol/L,冠心病风险增加63% [4]。糖尿病患者血脂代谢异常是其罹患冠心病的重要起始因素,同时由于其自身胰岛素抵抗和全身炎症联合效应,更加剧了血脂异常,加速了冠状动脉病变的进展。综上所述,2型糖尿病患者患冠心病的风险更高。

冠心病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)是临床上发病率较高的一种心血管疾病,冠心病的发生发展的病理过程与炎症反应及促凝因子的增加有着一定的关系,血管壁的炎症改变可伴随出现凝血活性的异常[7],其机制可能一方面炎症反应造成血管内膜损伤及粥样斑块的不稳定、破裂、血管壁暴露,组织因子迅速激活血浆中的凝血因子,形成血栓病变,另一方面因炎症过程中产生的CRP本身具有促进单核细胞释放组织因子的能力,组织因子释放的增加加强局部血栓的形成;但有关炎症反应对促凝因素

的影响、促进血栓形成和动脉粥样硬化发生的机制,有待进一步探索。该病主要发生于中老年人群,患者发病后出现胸闷、胸痛等症状,严重危害其身心健康,随着病情进展,还易引发心力衰竭、心律失常等心血管病变,对患者生命安全构成严重威胁[8]。综上所述,T2DM及其并发症已成为威胁我国公共健康的重要疾病,其中以冠状动脉及外周动脉粥样硬化的大血管并发症病死率最高,T2DM患者患CHD的风险更高。

衰弱是一种临床综合征,是老年人身体功能逐渐减弱的一种特殊状态,其特点是机体生理功能下降导致的易损性增加和抗应激能力减退,其核心是老年人生理储备能力降低和多系统功能失调[9]。最新观点认为衰弱是一种多维老年综合征,即基于生物、遗传、心理、认知及社会等多领域维度间相互失衡的结果,更深层次地揭露了疾病本质[10]。衰弱的临床表现主要包括:肌少症、营养不良、运动能力和体力活动下降、认知障碍和抑郁。

2.2 型糖尿病合并冠心病患者发生衰弱的机制

2.1. 2型糖尿病患者衰弱的发病率是非糖尿病患者的3~5倍[11],目前有如下机制

2.1.1. 胰岛素抵抗

由于生活方式的改变,胰岛素抵抗随着年龄的增长而增加, β 细胞功能缺陷导致不同程度的胰岛素分泌缺乏和组织的胰岛素抵抗是T2DM发病的两个主要环节。胰岛素是一种分解代谢激素,可刺激包括肌肉在内的蛋白质合成减少和蛋白质降解增加,所以胰岛素抵抗会使肌肉质量减少[12],最终导致衰弱。

2.1.2. 炎症反应

多种炎症因子白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、C反应蛋白(CRP)被认为与T2DM密切相关。曾有学者提出,炎症是IR的触发因素(Inflammation \rightarrow IR \rightarrow T2DM) [13],而脂肪组织似乎是这些炎症生物标志物产生的主要部位。TNFRSF1A和TLR4通过激活Janus激酶阻断胰岛素信号,使IRS1和IRS2丝氨酸磷酸化,发生胰岛素抵抗。与年龄相关的慢性低度炎症认为在衰弱的发生中起着重要作用[14],TNF- α 和IL-6通过NF- κ B和STAT3发挥作用,NF- κ B是最重要的信号系统之一。骨骼肌中异常的NF- κ B激活可以阻止再生所必需的肌源性分化,并且增加肌肉蛋白降解的分子活性而导致肌肉萎缩[15],发生衰弱。

2.1.3. 胰岛素样生长因子-1缺乏

Morley等[16]对老年2型糖尿病病人体内胰岛素样生长因子-1变化进行了分析发现,随着胰岛素水平下降,胰岛素结合蛋白的增加,2型糖尿病病人体内胰岛素样生长因子-1会减少,而胰岛素样生长因子-1可促进肌肉生长和蛋白质合成,2型糖尿病病人胰岛素样生长因子-1水平的下降导致肌肉力量下降,蛋白质合成下降,导致老人的肌肉无力、疲乏和功能降低,造成衰弱。

2.1.4. 维生素D

维生素D (vitamin D, VitD)是一种脂溶性类固醇激素,其受体在胰腺 β 细胞中表达,具有维持正常钙稳态的功能,钙稳态在胰岛素分泌中起主要作用;同时,VitD可以激活 β 细胞钙依赖性内肽酶,促进胰岛素前体转化为胰岛素[17]。维生素D受体(VDR)也在肌肉细胞中表达,VitD通过与受体结合从而影响肌纤维相关蛋白合成和增殖分化,调节肌肉强度[18]。另外,VDR同样可以在免疫细胞(B细胞、T细胞和抗原递呈细胞)上表达,所以VitD在调节先天和适应性免疫中起着重要作用[19]。

2.1.5. 营养不良

一项meta分析显示[20],营养不良与衰弱显著相关,老年T2DM患者为了控制血糖,可能存在过度

控制饮食的情况, 老年人可能由于口腔和牙齿问题, 影响食物的进食及营养摄入, 另外, 一些降糖药物存在影响食欲、减重的效果, 最终导致营养不良。慢性营养不良状态与炎症相互作用, 营养不良既增加了炎症的风险和严重程度, 同样其也是炎症的结果。这种相互作用加速了肌肉萎缩, 导致衰弱。

2.1.6. 饮食

饮食可以通过几种机制导致全身炎症。例如: 高脂饮食可通过促进革兰氏阴性菌的发展而引起肠道微生物群变化, 革兰氏阴性菌会通过增加脂多糖(LPS)的产生和/或诱导牙周炎而引发全身性炎症[21], 饱和脂肪酸也具有促炎特性, 从而导致 T2DM。老年人可能存在能量、蛋白质、微量营养素摄入不足, 是导致衰弱发生和进展的原因[22]。

2.1.7. 氧化应激

氧化应激可以使 β 细胞功能障碍、产生炎症反应、GLUT-4 下调、线粒体功能障碍和正常胰岛素信号通路受损等[23]至少五种分子机制降低外周胰岛素敏感性, 促进 T2DM 进展。氧化应激与衰弱存在复杂的关系, 有综述表明[24]衰弱与较高的活性氧(OS)和较低的抗氧化参数有关。OS 促进蛋白酶体活性加速肌肉分解, 导致肌肉功能和力量下降。

2.2. CHD 患者与衰弱的发生也密切相关, 目前有如下机制

2.2.1. 炎症

冠心病患者发生衰弱最主要机制[25]就是慢性炎症, 如血清 C-反应蛋白、D-二聚体和纤维蛋白原等炎症指标在冠心病和衰弱患者都可不同程度的升高。炎症会促使血管中脂蛋白氧化和斑块相对不稳定, 进而增加冠心病发生的风险[26]。当然慢性炎症还可导致其他疾病的发生, 进而间接作用于衰弱的发生发展, 所以炎症因素在冠心病和衰弱患者中发挥着重要的作用。

2.2.2. 内皮功能障碍

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期标志, 是心血管事件的独立预测因子[27]。内皮依赖性血管舒张功能下降与衰弱有关, 衰弱程度越高, 动脉硬化程度越高, 另外研究发现[28], 运动可以改善内皮和血管平滑肌功能、减少全身炎症, 对衰弱和冠心病患者产生保护作用。

2.2.3. 激素水平变化

研究发现, 与同龄的健康人群相比, 冠心病和心力衰竭患者的睾酮值均显著降低。睾酮降低可导致肌肉质量减少及能量处理异常, 加重患者的心力衰竭症状。低水平的睾酮可以同时促进心血管疾病和衰弱的发生, 补充睾酮可以改善老年女性慢性心力衰竭患者的心功能、胰岛素抵抗和肌肉力量。

2.2.4. 脂质代谢

脂质代谢在动脉粥样硬化形成中起到了关键作用。研究表明, 在衰弱人群中高密度脂蛋白胆固醇与全因死亡率呈现负性相关, 这与其促进胆固醇的逆转运、抗凝、抗氧化及抗炎等作用密不可分, 老年人的高密度脂蛋白胆固醇降低往往伴有认知功能的下降, 进而与阿尔兹海默病、血管性痴呆等疾病的发生存在相关性, 加速衰弱程度的进展。

3. 衰弱发生的危险因素

3.1. 种族

衰弱的患病率在不同种族中是不一样的。如墨西哥裔美国人和欧洲裔美国人衰弱的发病率就不一样, 前者为 12.2%, 而后的发病率仅为 7.3%, 这表明衰弱的发生受种族基因的影响。Mekii 等[20]研究发现,

4 个基因的遗传变异与衰弱有关, 分别为白介素-18 (interleukin-18, IC-18)、IL-12、选择素-P (selectin-P, SELP)及低密度脂蛋白受体蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)。

3.2. 年龄

年龄是衰弱发生的独立危险因素, 衰弱发病率会随着年龄的增加而显著增高, 一项有关中国老年衰弱患者的荟萃分析对年龄进行了分层, 结果显示, 65~74 岁衰弱的总患病率为 6%、75~84 岁衰弱的总患病率为 15%和 85 岁的人群中衰弱的总患病率为 25%。高龄老年人群常合并有其他多种慢性基础疾病, 除此之外, 应对外界刺激能力也减退, 更易造成内分泌和免疫系统功能紊乱, 对全身各个器官都有影响, 尤其会加速肌肉萎缩, 导致衰弱发生。

3.3. 营养

适量的营养摄入对维持健康十分重要。低营养摄入(每日摄入热能 < 21 kcal/kg)会增加衰弱的风险。Yamada 等[29]研究显示, 在不引起营养不良的情况下适当限制热量对老年衰弱有积极影响。

3.4. 共存疾病

多种慢性疾病也会影响衰弱的患病率[30]。心脑血管疾病[28]、其他血管疾病、髓部骨折、慢性阻塞性肺病、糖尿病[31]、关节炎、恶性肿瘤、肾功能衰竭[32]、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染及手术均可促进衰弱发生。

3.5. 肌少症

肌少症是骨质量及肌力下降, 是衰弱的核心要素, Cesai 等[33]研究证实肌肉比例、脂肪面积和肌肉密度与衰弱有关。衰弱的发病机制目前尚无明确定论, 可能是低水平的激素合成、炎症或免疫系统改变、凝血功能活化及胰岛素抵抗等多种因素共同作用[34], 其中以炎症因子增高为特点的慢性炎症引起的炎性衰老在衰弱的发生和发展中发挥着重要作用[35]。

4. 干预措施

老年 2 型糖尿病合并冠心病患者发生衰弱的干预, 归根到底就是对老年 2 型糖尿病患者各方面的管理。

4.1. 个体化血糖管理

老年糖尿病患者存在高度异质性, 需对其进行个体化血糖管理, 包括血糖控制目标的调整及降糖方案的选择。通常糖尿病患者治疗的目标是将血糖控制在正常范围, 而相关循证研究[36]表明, 对老年糖尿病患者不应进行强化血糖控制, 应根据身体功能状态(包括衰弱)制订个体化血糖控制目标。英国的一项《老年 2 型糖尿病管理专家共识》[37]指出, 对于健康/轻度衰弱者, 糖化血红蛋白应控制在 6%~7.5%, 中度衰弱者在 7.5%~8%, 重度衰弱者在 8%~8.5%; 并指出衰弱是一个动态的发展过程, 血糖目标的设定应根据衰弱程度相应修改, 当环境改变、健康状况发生变化时, 以及进行某种干预后 3 个月应及时评估衰弱。降糖方案的选择要根据患者的健康状态、合并疾病、现有血糖情况等综合考虑, 以帮助患者安全有效地控制血糖, 从而减少并发症的发生, 减轻衰弱。

4.2. 运动干预

运动是增加肌肉力量、改善身体功能的有效措施, 是预防衰弱的基石[38]。张爽等[39]对 94 例社区

老年糖尿病合并衰弱的患者进行为期 12 周的综合运动训练, 包括热身训练、有氧运动、抗阻运动、平衡训练、伸展训练, 3 次/周, 40 min/次, 结果显示, 综合运动训练能够改善患者的衰弱状态和血糖水平, 提高其躯体功能。由此可见, 多组分运动在改善患者衰弱状态、提高躯体功能具有积极作用, 但是对于远期健康结局的影响尚缺乏足够证据。

4.3. 营养干预

饮食对于糖尿病患者至关重要, 已有研究[40]证明, 地中海饮食与老年女性糖尿病患者的衰弱风险降低有关, 支持了饮食模式在预防衰弱的潜在作用。地中海饮食是指地中海沿岸各国以蔬菜水果、鱼类、五谷杂粮、豆类和橄榄油为主的饮食风格, 由于各地饮食习惯及经济水平的不同, 一定程度上限制了在全球范围的推广。Rashidi 等[41]通过系统评价提出了一种更具有普适性的饮食模式来降低衰弱风险, 即以蔬菜、水果及全谷物高摄入量为主的健康膳食模式, 但是其在老年糖尿病人群中还需要进一步验证。饮食的多样性是另一种可以用来预防衰弱的方法。Hayakawa 等[42]的横断面研究发现饮食种类较少和糖尿病都与衰弱独立相关, 两者的结合增加衰弱的风险, 表明饮食多样化有助于老年糖尿病患者的衰弱预防。营养干预可以在一定程度上可以预防或改善糖尿病患者的衰弱状况, 目前针对老年糖尿病合并衰弱的营养干预性研究相对不足, 应进一步开展相关高质量研究。

4.4. 心理干预

良好的自我管理行为可有效改善老年糖尿病患者的生活方式, 控制血糖水平, 防止相关并发症的发生, 从而延缓衰弱的发生发展[43]。因此, 采用心理干预, 促进患者采取健康行为, 可能对减轻患者的衰弱有一定效果。Vaccaro 等[44]提出一种新型的激励策略: 即将健康信念模型与动机性访谈结合应用于老年糖尿病患者, 帮助其实现可持续的行为改变, 从而达到预防衰弱的目的, 但是这种新型激励策略的益处并未得到证实, 有待更多研究探索健康信念模型结合动机性访谈对老年糖尿病患者衰弱的影响。

4.5. 多领域联合干预

多领域联合干预是包括运动、营养、健康教育等方面的综合性干预方法, 相较于单领域干预而言, 综合性干预措施更有可能改善老年糖尿病患者的衰弱状况[38]。Izquierdo 等[45]对 52 例老年糖尿病合并衰弱的患者进行了 2 个为期 16 周的综合干预, 2 个阶段间隔 36 周, 包括阻力运动、营养教育课程以及对相关临床指标进行限制 HbA1c 的目标设定在 7%~8%; 血压目标设定 <150/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 结果证明多领域干预改善了糖尿病合并衰弱患者的肌肉力量和身体功能, 并且发现在停止干预几周后这些改善仍旧保持在基础水平之上。由于衰弱评估工具不一, 干预方法差异较大, 多领域联合干预措施对于糖尿病患者衰弱的效果仍需要进一步验证。

5. 总结

目前老年 2 型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者发生衰弱时的致死率和致残率均高于非衰弱老年人, 对家庭、社会造成沉重负担。深入探讨老年 T2DM 合并 CHD 患者发生衰弱的病因、发病机制及危险因素可以对患者发生衰弱提供预测指导, 为病人提供精准的衰弱干预方案, 扭转或延缓衰弱, 减轻社会压力。

参考文献

- [1] Kurra, S. and Siris, E. (2011) Diabetes and Bone Health: The Relationship between Diabetes and Osteoporosis-Associated Fractures. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **27**, 430-435. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1197>

- [2] Ogurtsova, K., Da, R.F.J., Huang, Y., *et al.* (2017) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **128**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [4] Kozakova, M., Morizzo, C., Fraser, A.G. and Palombo, C. (2017) Impact of Glycemic Control on Aortic Stiffness, Left Ventricular Mass and Diastolic Longitudinal Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0557-z>
- [5] 刘瑶霞, 陈树, 陈平, 等. 中国老年糖尿病患者血脂异常现况调查及影响因素分析(GDCR 研究基线 2) [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(8): 647-652.
- [6] Vergès, B. (2018) La réduction de l'hyperglycémie entraîne-t-elle un bénéfice cardiovasculaire? *La Presse Médicale*, **47**, 764-768. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.005>
- [7] 郭智慧, 李雨涵. 心脏彩超联合颈动脉超声对冠心病的诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(18): 106-109.
- [8] 潘志明, 罗立镇, 赵欣, 等. 双源 CT 冠状动脉成像在老年冠心病临床诊断中的应用分析[J]. 实用医学影像杂志, 2022, 23(1): 11-13.
- [9] Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., *et al.* (2020) Frailty in Elderly People. *The Lancet*, **381**, 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- [10] Abdelhafiz, A.H., Davies, P.C. and Sinclair, A.J. (2020) Triad of Impairment in Older People with Diabetes-Reciprocal Relations and Clinical Implications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **161**, Article ID: 108065. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108065>
- [11] 修双玲, 穆志静, 孙丽娜, 等. 老年 2 型糖尿病患者衰弱的危险因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(9): 646-649.
- [12] Yanase, T., Yanagita, I., Muta, K. and Nawata, H. (2018) Frailty in Elderly Diabetes Patients. *Endocrine Journal*, **65**, 1-11. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0390>
- [13] Lontchi-Yimagou, E., Sobngwi, E., Matsha, T.E. and Kengne, A.P. (2013) Diabetes Mellitus and Inflammation. *Current Diabetes Reports*, **13**, 435-444. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>
- [14] Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., *et al.* (2016) Inflammation and Frailty in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **31**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
- [15] Angulo, J., El Assar, M. and Rodríguez-Mañas, L. (2016) Frailty and Sarcopenia as the Basis for the Phenotypic Manifestation of Chronic Diseases in Older Adults. *Molecular Aspects of Medicine*, **50**, 1-32. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.06.001>
- [16] Morley, J.E., Kim, M.J. and Haren, M.T. (2005) Frailty and Hormones. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **6**, 101-108. <https://doi.org/10.1007/s11154-005-6722-9>
- [17] Husemoen, L.L.N., Skaaby, T., Thuesen, B.H., *et al.* (2012) Serum 25(OH)D and Incident Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, **66**, 1309-1314. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.134>
- [18] Pfeifer, M., Begerow, B. and Minne, H.W. (2002) Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporosis International*, **13**, 187-194. <https://doi.org/10.1007/s001980200012>
- [19] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* (2011) Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [20] Mekli, K., Marshall, A., Nazroo, J., *et al.* (2015) Genetic Variant of Interleukin-18 Gene Is Associated with the Frailty Index in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*, **44**, 938-942. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv122>
- [21] Blasco-Baque, V., Serino, M., Vergnes, J., *et al.* (2012) High-Fat Diet Induces Periodontitis in Mice through Lipopolysaccharides (LPS) Receptor Signaling: Protective Action of Estrogens. *PLOS ONE*, **7**, e48220. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048220>
- [22] Alaghehband, F.R., Erkkilä, A.T., Rikkinen, T., *et al.* (2021) Association of Baltic Sea and Mediterranean Diets with Frailty Phenotype in Older Women, Kuopio OSTPRE-FPS Study. *European Journal of Nutrition*, **60**, 821-831. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02290-5>
- [23] Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S.L., *et al.* (2020) Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- [24] Soysal, P., Isik, A.T., Carvalho, A.F., *et al.* (2017) Oxidative Stress and Frailty: A Systematic Review and Synthesis of the Best Evidence. *Maturitas*, **99**, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.006>

- [25] Alie, N., Eldib, M., Fayad, Z.A. and Mani, V. (2014) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: PET/CT for the Evaluation of Atherosclerosis and Inflammation. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, **8**, 13-21. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17063>
- [26] Hansson, G.K. (2005) Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 1685-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- [27] Davignon, J. and Ganz, P. (2004) Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, **109**, I27-I32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
- [28] 马丽娜. 衰弱与老年人心血管病的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(4): 384-387.
- [29] Yamada, Y., Kemnitz, J.W., Weindruch, R., et al. (2018) Caloric Restriction and Healthy Life Span: Frail Phenotype of Nonhuman Primates in the Wisconsin National Primate Research Center Caloric Restriction Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, **73**, 273-278. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx059>
- [30] McPhail, S. (2016) Multimorbidity in Chronic Disease: Impact on Health Care Resources and Costs. *Risk Management and Healthcare Policy*, **9**, 143-156. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S97248>
- [31] 徐洁琼, 李维辛. 老年糖尿病相关性衰弱、肌少症发病机制及干预的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 109-112.
- [32] 李言洵, 刘倩, 胡志灏, 等. 老年人衰弱特征及肾功能对衰弱的影响研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(1): 41-45.
- [33] Cesari, M., Leeuwenburgh, C., Lauretani, F., et al. (2006) Frailty Syndrome and Skeletal Muscle: Results from the Invecchiare in Chianti Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, 1142-1148. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1142>
- [34] 宁晓暄, 欧阳敏, 冷晓. 老年衰弱综合征的评估和管理[J]. 保健医苑, 2015(12): 14-15.
- [35] Leng, S., Chen, X. and Mao, G. (2014) Frailty Syndrome: An Overview. *Clinical Interventions in Aging*, **9**, 433-441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45300>
- [36] Sinclair, A.J., Abdelhafiz, A.H., Forbes, A., et al. (2019) Evidence-Based Diabetes Care for Older People with Type 2 Diabetes: A Critical Review. *Diabetic Medicine*, **36**, 399-413. <https://doi.org/10.1111/dme.13859>
- [37] Strain, W.D., Down, S., Brown, P., Puttanna, A. and Sinclair, A. (2021) Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*, **12**, 1227-1247. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01035-9>
- [38] Assar, M.E., Laosa, O. and Rodríguez Mañas, L. (2019) Diabetes and Frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **22**, 52-57. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000535>
- [39] 张爽. 社区老年糖尿病合并衰弱患者多组分运动训练方案的构建及应用研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [40] Lopez-Garcia, E., Hagan, K.A., Fung, T.T., Hu, F.B. and Rodríguez-Artalejo, F. (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>
- [41] Rashidi Pour Fard, N., Amirabdollahian, F. and Haghghatdoost, F. (2019) Dietary Patterns and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition Reviews*, **77**, 498-513. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz007>
- [42] Hayakawa, M., Motokawa, K., Mikami, Y., et al. (2021) Low Dietary Variety and Diabetes Mellitus Are Associated with Frailty among Community-Dwelling Older Japanese Adults: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, **13**, Article 641. <https://doi.org/10.3390/nu13020641>
- [43] 贾文文, 赵慧楠, 戴付敏, 等. 老年糖尿病患者衰弱现状及影响因素研究[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(2): 188-193.
- [44] Vaccaro, J.A., Gaillard, T., Huffman, F.G. and Vieira, E.R. (2019) Motivational Strategies to Prevent Frailty in Older Adults with Diabetes: A Focused Review. *Journal of Aging Research*, **2019**, Article ID: 3582679. <https://doi.org/10.1155/2019/3582679>
- [45] Izquierdo, M., Laosa, O., Cadore, E.L., et al. (2021) Two-Year Follow-Up of a Multimodal Intervention on Functional Capacity and Muscle Power in Frail Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*, **22**, 1906-1911. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.06.022>