

· 临床研究 ·

老年 2 型糖尿病患者衰弱的危险因素

修双玲*, 穆志静, 孙丽娜, 韩青, 赵蕾, 付俊玲

(首都医科大学宣武医院内分泌科, 北京 100053)

【摘要】 **目的** 探索老年 2 型糖尿病(T2DM)患者衰弱的危险因素。**方法** 纳入首都医科大学宣武医院内分泌科住院的老年 T2DM 患者 310 例,测定患者的空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、血脂及 25 羟基维生素 D₃(25-OHD₃)水平,记录患者的既往史。采用微型营养量表(MNA)进行营养状态评估。采用 FRAIL 量表评估患者的衰弱状态,并分成 3 组。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、方差分析、LSD 检验和秩和检验。**结果** 衰弱组患者 45 例、衰弱前期组患者 132 例及正常组患者 133 例。衰弱组的年龄、有营养不良风险、合并脑卒中比例显著高于正常组,而肾小球滤过率、25-OHD₃ 水平显著低于正常组($P < 0.05$)。多元 logistic 回归分析显示,有营养不良风险、合并脑卒中是老年 T2DM 患者衰弱的独立危险因素($OR = 3.80, 2.38; P < 0.05$),25-OHD₃ 水平为衰弱的保护因素($OR = 0.91, P = 0.001$)。**结论** 营养不良风险及合并脑卒中增加老年 T2DM 患者衰弱的风险,25-OHD₃ 水平高可降低衰弱风险。

【关键词】 老年人;衰弱;2 型糖尿病;危险因素

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.09.135

Risk factors of frailty in the elderly with type 2 diabetes mellitus

XIU Shuang-Ling*, MU Zhi-Jing, SUN Li-Na, HAN Qing, ZHAO Lei, FU Jun-Ling

(Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the risk factors of frailty in the elderly with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 310 elderly T2DM patients who admitted to the Department of Endocrinology, XuanWu Hospital of Capital Medical University, were included in the study. The levels of fasting glucose, fasting insulin, glycosylated hemoglobin (HBA1c), blood lipid and 25-hydroxyvitamin D₃(25-OHD₃) were measured, and the past histories were recorded. The mini-nutritional scale (MNA) for nutritional status assessment was used to assess the nutritional status, and the FRAIL scale to assess frailty. The patients were divided into three groups based on frailty. SPSS statistics 20.0 was used for data analysis. Depending on the data type, χ^2 test, Fisher exact probability method, analysis of variance, LSD test and rank sum test were used for comparison between groups. **Results** There were 45 patients in the frail group, 132 in the pre-frail group, and 133 in the normal group. Age, risk of malnutrition and stroke in the frail group were significantly higher than those in the normal group, but the glomerular filtration rate and 25-OHD₃ levels were significantly lower ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that having risk of malnutrition and stroke were independent risk factors of frailty in the elderly with T2DM ($OR = 3.80, 2.38; P < 0.05$), and 25-OHD₃ level was a protective factor of frailty ($OR = 0.91, P = 0.001$). **Conclusions** Having risk of malnutrition and stroke increases the risk of frailty in the elderly with T2DM, and high 25-OHD₃ level decreases the risk of frailty.

【Key words】 aged; frailty; type 2 diabetes mellitus; risk factors

This work was supported by Beijing Municipal Hospitals Incubating Program (PX2020034).

Corresponding author: XIU Shuang-Ling, E-mail: xiushuangling@126.com

衰弱是指机体由于储备减少或多种功能异常导致机体抗应激能力减退的一种状态,是一种常见的老年综合征,并可引起多种不良预后^[1]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是影响全身多系统及多器官的老年常见病,随着疾病的进展,可导致

衰弱的发生与发展。老年糖尿病发生衰弱是无糖尿病者的 3~5 倍^[2],并且衰弱与老年糖尿病患者不良健康结局发生较高密切相关^[3,4]。因此,在老年 T2DM 患者中早期筛查识别衰弱并采取干预措施,对于避免或延缓衰弱,进而改善老年 T2DM 患者的

收稿日期: 2021-01-01; 接受日期: 2021-02-05

基金项目: 北京市属医院科研培育计划(PX2020034)

通信作者: 修双玲, E-mail: xiushuangling@126.com

不良结局有重要意义。本研究旨在探索老年 T2DM 患者衰弱的相关危险因素,以利于 T2DM 患者衰弱的早期筛查和治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

采用方便抽样法,纳入首都医科大学宣武医院 2017 年 6 月至 2019 年 10 月内分泌科住院的 T2DM 患者 310 例。根据 FRAIL 量表将患者分成 3 组。纳入标准:(1)年龄 60~89 岁;(2)符合 2020 年中国 2 型糖尿病防治指南糖尿病诊断标准。排除标准:(1)1 型糖尿病及特殊类型糖尿病;(2)糖尿病急性并发症、严重肝肾功能不全和心力衰竭;(3)重症感染;(4)恶性肿瘤;(5)不能与调查者有效沟通;(6)不能站立测量身高及体质量。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 测定患者的身高和体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。空腹 > 8 h 采集静脉血测定血液指标,包括空腹血糖(fasting plasm glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。用慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。电化学发光法检测 25 羟基维生素 D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25-OHD₃)。放射免疫分析法测定空腹胰岛素、空腹 C 肽,并计算胰岛素抵抗指数:HOMA-IR=FPG×FINS/22.5。

营养状况评估:选择微型营养评估表(mini-nutritional assessment, MNA)评估营养状况,<24 分为有营养不良风险,≥24 分为正常。脑卒中病史为患者自述。

1.2.2 衰弱综合征诊断标准 采用 FRAIL 量表进行衰弱患者筛选。FRAIL 量表^[5]包含 5 个项目:自诉疲乏、近 1 年体质量下降超过 5%、耐力情况、步行能力和是否合并 ≥5 种慢性病。每个项目的比例为 1 分,得分 ≥3 分为衰弱患者;得分 1~2 分为衰弱前期患者;得分为 0 分表示无衰弱状态。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。资料的正态分布情况应用 Kolmogrov-Smirnov 进行检验,符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组比较采用方差分析,组间比较采用 LSD 检

验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(Q_1, Q_3)$] 表示,组间比较用秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用多因素 logistic 回归分析 T2DM 衰弱的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般数据资料比较

本研究入组 T2DM 患者 310 例,年龄 60~89 (68.78±6.83) 岁。衰弱组患者 45 例、衰弱前期组患者 132 例及正常组患者 133 例。3 组患者性别、年龄、25-OHD₃、eGFR 水平、有营养不良风险及合并脑卒中比例比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);3 组患者的糖尿病病程、BMI、HOMA-IR、C 肽、HbA1c、血脂、糖尿病伴发高血压、高血脂、冠心病比例及糖尿病慢性并发症等,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1)。

2.2 老年 T2DM 患者衰弱综合征的多元 logistic 回归分析

以是否衰弱为因变量,定义正常及衰弱前期=0,衰弱=1,将年龄、性别、25-OHD₃、eGFR、有营养不良风险及合并脑卒中作为自变量,采用二元 logistic 回归进行分析。结果显示有营养不良风险、脑卒中是衰弱危险因素,25-OHD₃ 为衰弱的保护因素(表 2)。

3 讨论

本研究结果显示老年 T2DM 患者衰弱的比例为 14.5%(45/310),衰弱前期的比例为 42.6%(132/310)。关于 T2DM 衰弱的患病率,由于场所、人群及诊断标准不同,结果有所差异。最新的一项社区人群研究显示,T2DM 患者衰弱的患病率为 5.1%,衰弱前期患病率为 41.4%^[6]。Li 等^[7]对老年糖尿病住院患者进行衰弱筛查,结果发现衰弱患病率为 15.1%,衰弱前期患病率为 37.7%,与本研究结果类似。

糖尿病是一种老年常见慢性疾病,随着疾病进展,多个器官功能逐渐受损,更易出现衰弱状态^[8]。衰弱和糖尿病存在共同的病理生理机制,包括内分泌、神经激素、血管和肌肉功能失调,并且二者有共同的危险因素如胰岛素抵抗、活动减少及肥胖等^[9]。一项前瞻性队列研究显示^[10],胰岛素抵抗与衰弱密切相关。胰岛素抵抗对衰弱的影响可能主要由于其对骨骼肌的影响,导致不同类型肌纤维含量

表1 3组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data among three groups

Item	Normal group (n=133)	Pre-frail group (n=132)	Frail group (n=45)	P value
Gender (male/female, n/n)	77/56	61/71	15/30*	0.011
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	67.69±6.03	69.34±7.32*	71.21±7.20*	0.007
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.72±3.24	25.76±3.64	25.06±4.24	0.491
Duration of diabetes mellitus (years, $\bar{x}\pm s$)	13.86±7.60	15.77±9.09	12.31±9.80	0.208
FPG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.37±3.13	9.51±3.93	9.26±4.07	0.911
HOMA-IR [M(Q ₁ , Q ₃)]	5.00(2.79, 7.59)	4.84(2.33, 9.24)	5.43(3.26, 8.86)	0.744
C-peptide [ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.38(1.68, 3.22)	2.28(1.61, 3.31)	2.53(1.46, 3.53)	0.757
HbA1c (% , $\bar{x}\pm s$)	8.32±2.06	8.57±2.26	8.76±2.00	0.425
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.32±0.99	4.42±1.13	4.25±1.14	0.590
TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.32(0.98, 2.02)	1.45(0.99, 2.22)	1.52(1.00, 2.23)	0.343
HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.20±0.33	1.21±0.40	1.16±0.46	0.716
LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.66±0.82	2.67±0.99	2.44±1.00	0.324
eGFR [ml/(min · 1.73 m ²), $\bar{x}\pm s$]	93.59±27.97	85.80±29.58*	73.91±28.21*#	<0.001
25-OHD ₃ (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	18.15±6.78	19.05±8.70	14.41±7.91*#	0.003
Hypertension [n(%)]	94(70.7)	96(72.7)	37(82.2)	0.314
Cardiovascular disease [n(%)]	44(33.1)	41(31.1)	22(48.9)	0.085
Stroke [n(%)]	11(8.3)	36(27.3)*	17(37.8)*	<0.001
Nephrology [n(%)]	18(13.5)	20(15.2)	10(22.2)	0.376
Retinopathy [n(%)]	36(27.1)	41(31.1)	13(28.9)	0.774
Neuropathy [n(%)]	42(31.6)	58(43.9)	19(42.2)	0.100
Metabolic syndrome [n(%)]	80(60.2)	86(65.2)	33(73.3)	0.268
Risk of malnutrition [n(%)]	14(10.5)	33(25.0)*	29(64.4)*#	<0.001

BMI: body mass index; FPG: fasting plasm glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; Hb: hemoglobin; 25-OHD₃: 25-hydroxyvitamin D₃. Compared with normal group, *P<0.05; compared with pre-frail group, #P<0.05.

表2 老年 T2DM 患者衰弱影响因素的多元 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis for risk factors associated with frailty in older people with type 2 diabetes

Item	B	SE	χ^2	OR(95%CI)	P value
Female	0.28	0.39	0.51	1.32(0.62-2.84)	1.320
Age					
60-69 years	-	-	-	1.0(Reference)	-
70-79 years	0.20	0.64	0.10	1.22(0.35-4.24)	0.758
≥80 years	0.93	0.68	1.87	2.54(0.67-9.61)	0.171
25-OHD ₃	-0.09	0.03	10.43	0.91(0.86-0.96)	0.001
Stroke	0.87	0.41	4.47	2.38(1.07-5.30)	0.034
Risk of malnutrition	2.08	0.38	30.24	3.80(7.96-16.68)	<0.001

T2DM: type 2 diabetes mellitus; 25-OHD₃: 25-hydroxyvitamin D₃; -: no data.

的改变以及肌肉脂肪的浸润等^[11]。本研究未发现胰岛素抵抗与衰弱的相关性,考虑与样本量小及研究人群与既往研究不同有关系。

众多研究发现衰弱的发生与营养不良相关。一项 meta 分析显示^[12],营养不良与衰弱显著相关,68%营养不良的老年人存在衰弱。本研究发现衰弱

组营养不良风险的发生率为 64.4%,明显高于另外 2 组。校正多项影响因素后,营养不良仍是衰弱的独立危险因素。营养不良导致衰弱的原因可能有以下几点。(1)老年 T2DM 患者为了控制血糖,可能存在过度控制饮食的情况;另外,一些降糖药物存在影响食欲、减重的效果。(2)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^[13],这种相互作用加速了肌肉萎缩,导致衰弱。(3)老年人由于口腔和牙齿问题,影响食物的进食及营养摄入^[14]。

老年人尤其老年 T2DM 患者卒中发生很常见。有脑卒中病史者衰弱的发生显著增加^[15],有研究显示衰弱能预测卒中患者短期的生存率^[16]。Katie 等^[17]的一项系统分析显示卒中患者衰弱前期及衰弱的患病率分别为 49%和 22%。卒中患者与非卒中患者相比,衰弱的风险增加 2 倍。本研究亦发现脑卒中是衰弱的独立危险因素。但由于本研究为横断面研究,不能确定卒中与衰弱的因果关系。

本研究发现高的 25-OHD₃ 水平是衰弱的保护因素。既往研究显示低水平的 25-OHD₃ 与衰弱独立相关,还与衰弱表型中的缓慢、虚弱、低体力活动及疲乏有关^[18]。低的 25-OHD₃ 水平影响衰弱的可能机制:(1)维生素 D 影响肌肉的功能与身体活动能力;(2)维生素 D 与慢性疾病相关,如高血压和糖尿病等,这些慢性疾病本身就可促进衰弱的发生和发展^[19]。但本研究未校正季节因素对维生素 D 的影响,可能对结果有一定影响。

综上,对于有营养不良风险、合并脑卒中和维生素 D 水平低的 T2DM 患者,要注意早期筛查衰弱综合征,从而对衰弱进行早期的干预及管理。

【参考文献】

[1] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.

[2] Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants [J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(7): e323-e332. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4.

[3] Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(9): 846-851. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.07.007.

[4] Castro-Rodriguez M, Carnicero JA, Garcia-Garcia FJ, et al. Frailty as a major factor in the increased risk of death and disability in older people with diabetes [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(10): 949-955. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.07.013.

[5] 邓祺丹,杨逸辉,吴培,等. 糖尿病患者衰弱评估工具预测效能的系统评价 [J]. *中华老年多器官杂志*, 2020, 19(8): 566-570. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.08.133.

Deng QD, Yang YH, Wu P, et al. Predictive validity of frailty assessment instrument in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2020, 19(8): 566-570. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.08.133.

[6] 侯利莎,邓传瑶,彭旭超,等. 2型糖尿病病人衰弱的相关影响因素分析 [J]. *实用老年医学*, 2020, 34(4): 323-326. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.04.005.

Hou LS, Deng CY, Peng XC, et al. Analysis of risk factors of frailty in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pract Geriatr*, 2020, 34(4): 323-326. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.04.005.

[7] Li Y, Zou YP, Wang S, et al. A pilot study of the FRAIL scale on predicting outcomes in Chinese elderly people with type 2 diabetes [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(8): 714.e7-714.e12. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.05.019.

[8] 马彩莉,张孟喜.老年糖尿病合并衰弱的研究进展 [J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(10): 1209-1211. DOI: 10.3760/

cma.j.issn.1674-2907.2019.10.005.

Ma CL, Zhang MX. Research progress on elderly diabetes mellitus combined with frailty [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2019, 25(10): 1209-1211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.10.005.

[9] El Assar M, Laosa O, Mañas LR, et al. Diabetes and frailty [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(1): 52-57. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000535.

[10] Perez-Tasigchana RF, Leon-Munoz LM, Lopez-Garcia E, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study [J]. *Age Ageing*, 2017, 46(5): 807-812. DOI: 10.1093/ageing/afx023.

[11] Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Theron L, et al. Skeletal muscle lipid content and oxidative activity in relation to muscle fiber type in aging and metabolic syndrome [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(5): 566-576. DOI: 10.1093/gerona/glu086.

[12] Verlaan S, Ligthart-Melis GC, Wijers SLJ, et al. High prevalence of physical frailty among community-dwelling malnourished older adults — a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(5): 374-382. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.074.

[13] Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(10): 1582-1588. DOI: 10.1086/587658.

[14] Ramsay SE, Papachristou E, Watt RG, et al. Influence of poor oral health on physical frailty: a population-based cohort study of older British men [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(3): 473-479. DOI: 10.1111/jgs.15175.

[15] Llibre Rodriguez JJ, Prina AM, Acosta D, et al. The prevalence and correlates of frailty in urban and rural populations in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based survey [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2018, 19(4): 287-295. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.09.026.

[16] Winovich DT, Longstreth WT, Arnold AM, et al. Factors associated with ischemic stroke survival and recovery in older adults [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1818-1826. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016726.

[17] Palmer K, Vetrano DL, Padua L, et al. Frailty syndromes in persons with cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1255. DOI: 10.3389/fneur.2019.01255.

[18] Tajar A, Lee DM, Pye SR, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men [J]. *Age Ageing*, 2013, 42(3): 352-359. DOI: 10.1093/ageing/afs162.

[19] 孙凯旋,刘永兵,薛瑾,等.维生素 D 与老年衰弱综合征的关系 [J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(5): 798-801. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.05.019.

Sun KX, Liu YB, Xue J, et al. Relationship between vitamin D and frailty syndrome [J/OL]. *Chin J Clinicians (Electron Ed)*, 2017, 11(5): 798-801. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.05.019.