

# 衰弱与2型糖尿病的孟德尔随机化研究

崔彦泽, 张玲, 蒋璐, 李慧敏, 王硕

徐州医科大学护理学院, 江苏 徐州 221000

**摘要:** **目的** 采用双向两样本孟德尔随机化 (MR) 方法探究衰弱与2型糖尿病 (T2DM) 的关联, 为制定预防和干预策略提供依据。**方法** 衰弱状况采用Fried衰弱评分 (FFS) 评估, FFS汇总数据来自英国生物样本库的386 565个欧洲样本; T2DM资料选用糖尿病遗传复制和Meta分析联盟发布的去除英国生物样本库数据后的全基因组分析结果汇总, 包括455 313个欧洲样本。分别从FFS和T2DM汇总数据中筛选符合条件的单核苷酸多态性位点作为工具变量, 采用逆方差加权法进行双向MR分析。采用修正的Cochran Q检验异质性; 采用MR-Egger回归法检验工具变量的水平多效性; 采用留一法评价结果的稳健性; 采用漏斗图检验偏倚。**结果** 正向MR分析结果显示, FFS升高与T2DM患病风险增加存在统计学关联 ( $OR=2.280$ ,  $95\%CI: 1.169\sim4.447$ ); 反向MR分析结果显示, T2DM患病与FFS升高存在统计学关联 ( $\beta=0.026$ ,  $95\%CI: 0.012\sim0.041$ )。双向MR分析结果均具有稳健性, 不存在工具变量的水平多效性 (均 $P>0.05$ ), 漏斗图显示不存在偏倚。**结论** 本研究发现衰弱与T2DM存在双向因果关联。

**关键词:** 衰弱; Fried衰弱评分; 2型糖尿病; 孟德尔随机化

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2024) 09-0786-04

## Association between frailty and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization study

CUI Yanze, ZHANG Ling, JIANG Lu, LI Huimin, WANG Shuo

School of Nursing, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

**Abstract: Objective** To investigate the association between frailty and type 2 diabetes mellitus (T2DM) using a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) analysis, so as to provide the evidence for the prevention and control of frailty and T2DM. **Methods** Frailty status was assessed using the Fried Frailty Score (FFS), with aggregated data sourced from 386 565 European samples in the UK Biobank. The T2DM data were obtained from the summary results of genome-wide analysis published by the Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium, excluding the UK Biobank data, including 455 313 European samples. Eligible single nucleotide polymorphism site were selected from the FFS and T2DM summary data as instrumental variables. The bidirectional MR analysis was performed using the inverse-variance weighted method. The heterogeneity was assessed using the modified Cochran Q test. The horizontal pleiotropy of instrumental variables was examined using MR-Egger regression. The robustness of the results was evaluated using the leave-one-out method. The bias was tested using funnel plot. **Results** The forward MR analysis revealed a statistically significant association between increased FFS and an increased risk of T2DM ( $OR=2.280$ ,  $95\%CI: 1.169\sim4.447$ ). The reverse MR analysis showed a statistically significant association between T2DM and increased FFS ( $\beta=0.026$ ,  $95\%CI: 0.012\sim0.041$ ). Both bidirectional MR results were robust, with no horizontal pleiotropy of the instrumental variables was found (all  $P>0.5$ ); and the funnel plots did not show significant basis. **Conclusion** The study found a bidirectional causal association between frailty and T2DM.

**Keywords:** frailty; Fried Frailty Score; type 2 diabetes mellitus; Mendelian randomization

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.09.012

基金项目: 江苏省高等学校基础科学 (自然科学) 研究面上项目  
(22KJD320003)

作者简介: 崔彦泽, 硕士, 助理实验师, 主要从事老年慢性病护理工作

通信作者: 王硕, E-mail: 100002021013@xzhmu.edu.cn

衰弱是一种机体易损性增加的生理综合征，由于生理储备和功能下降，机体应对日常或急性应激的能力受损，可增加跌倒、认知障碍、抑郁和死亡等不良结局风险<sup>[1]</sup>。由于衰弱与2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）具有共同的病理基础，如低水平的睾酮和胰岛素样生长因子、炎症及维生素D缺乏，常见两者共病<sup>[2-4]</sup>。队列研究表明衰弱与T2DM存在统计学关联：VERONESE等<sup>[5]</sup>发现衰弱老年人发生T2DM的风险是非衰弱老年人的1.87倍；CHHETRI等<sup>[6]</sup>发现糖尿病患者发生衰弱的风险是非糖尿病患者的1.56倍。但由于观察性研究的局限性，尚不能明确两者的因果关联。本研究采用双向两样本方法分析衰弱与T2DM的关联，为制定预防和干预策略提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

衰弱状况采用Fried衰弱评分（Fried Frailty Score, FFS）<sup>[7]</sup>评估，FFS汇总数据来自英国生物样本库（ $n=502\ 618$ ），排除祖先非欧洲籍、缺失杂合子、性染色体非整倍体和撤回知情同意的样本，最终纳入386 565个欧洲样本<sup>[8]</sup>。为避免样本重复导致的偏差和I类错误率膨胀，T2DM资料选用糖尿病遗传复制和Meta分析联盟发布的去除英国生物样本库数据后的全基因组分析结果汇总，包括455 313个欧洲样本（55 005例病例和400 308名对照）<sup>[9]</sup>。本研究所用数据为公开发表，原始研究均已获得研究对象及家属知情同意。

### 1.2 研究设计

MR分析基于3个基本假设：（1）工具变量必须与暴露因素强相关；（2）工具变量不能与任何混杂因素相关；（3）工具变量必须通过暴露影响结局。本研究采用双向两样本MR设计，FFS和T2DM分别作为暴露，另一个作为结局，结合暴露和结局的汇总数据库筛选出合适的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）位点作为工具变量，分析FFS与T2DM的因果关联。

### 1.3 工具变量选择

为了满足假设（1），以 $5 \times 10^{-8}$ 为显著性阈值，从相应的全基因组关联研究中筛选显著相关的SNP作为初步工具变量。为确保与暴露相关的遗传变异的独立性，以欧洲千人全基因组信息作为参考，估算各SNP之间的连锁不平衡（linkage disequilibrium, LD），排除不满足LD（ $r^2 < 0.001$ ，遗传距离=10 000 kb）的SNP。结局数据中未提供的初始SNP被高LD（ $r^2 > 0.8$ ）且在暴露和结局的汇总数据库中均存在的

SNP替代。如果未找到替代基因，则将相应的工具变量排除。既往MR研究显示体质指数（body mass index, BMI）、出生体重与衰弱和T2DM均存在关联<sup>[10-12]</sup>，体脂率与BMI同为肥胖评估指标，因此为满足假设（2），在MR-Base数据库中检索所有SNP，去除与BMI、出生体重和体脂率等混杂因素相关（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）的SNP<sup>[13]</sup>，最终得到的SNP作为工具变量。

### 1.4 MR分析

本研究采用逆方差加权法（inverse-variance weighted, IVW）进行MR分析。采用修正的Cochran Q检验异质性， $P > 0.05$ 表示不存在异质性，采用固定效应模型的IVW分析，反之则采用随机效应模型的IVW分析。采用MR-Egger回归截距检验工具变量的水平多效性，截距接近于0（ $P > 0.05$ ）提示不存在多效性，即满足假设（3）。采用留一法估算每个SNP对总体效应的影响，若剔除每个SNP后得到的结果与总结果差异较小，说明MR分析具有稳健性。通过漏斗图检验是否存在偏倚。

### 1.5 统计分析

采用R 4.1.1软件和TwoSampleMR 0.5.6程序包统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 衰弱与T2DM的正向MR分析

以FFS为暴露，初步筛选出24个SNP，去除与混杂因素相关的14个SNP，最终得到10个SNP为工具变量。Cochran Q检验结果显示不存在异质性（ $P=0.057$ ），采用固定效应模型进行MR分析。IVW结果显示，FFS升高与T2DM患病风险增加存在统计学关联（ $OR=2.280$ ，95%CI: 1.169~4.447， $P=0.016$ ）。逐一剔除各个SNP后，结果无明显差异，具有稳健性，见图1。MR-Egger回归截距接近0（ $P=0.910$ ），提示工具变量不存在水平多效性。漏斗图显示不存在偏倚，见图2。

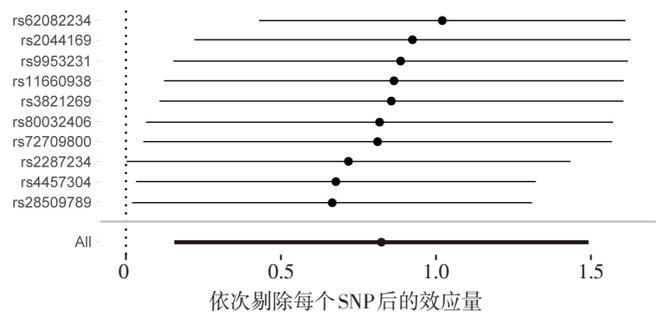


图1 衰弱与T2DM正向因果关联的留一法敏感性分析  
Figure 1 Leave-one-out sensitivity analysis of causal effect of frailty on T2DM

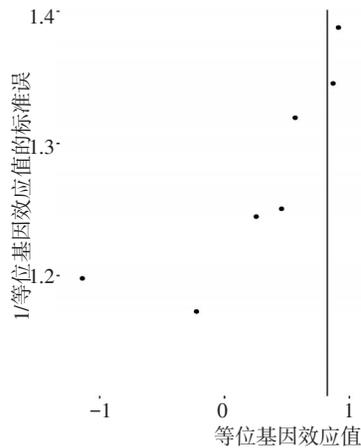


图2 衰弱与 T2DM 正向因果关联的漏斗图

Figure 2 Funnel plot of causal effect of frailty on T2DM

### 2.2 衰弱与 T2DM 的反向 MR 分析

以 T2DM 为暴露，初步筛选出 81 个 SNP，去除与混杂因素相关的 36 个 SNP，最终得到 45 个 SNP 为工具变量。Cochran *Q* 检验结果显示存在异质性 ( $P < 0.001$ )，采用随机效应模型进行 MR 分析。IVW 结果显示，T2DM 患病与 FFS 升高存在统计学关联 ( $\beta = 0.026$ , 95% CI: 0.012~0.041,  $P < 0.001$ )。逐一剔除各个 SNP 后，结果无明显差异，具有稳健性，见图 3。MR-Egger 回归截距接近 0 ( $P = 0.293$ )，提示工具变量不存在水平多效性。漏斗图显示不存在偏倚，见图 4。

### 3 讨论

本研究基于全基因组关联研究汇总数据，采用双向两样本 MR 分析发现，衰弱与 T2DM 存在双向因果关联，与 ZHU 等<sup>[14]</sup>的研究结论一致。不同的是，ZHU 等<sup>[14]</sup>通过 MR 方法验证了衰弱指数 (frailty index, FI) 与 T2DM 之间的双向因果关联，而本研究采用了 FFS 评估衰弱。FFS 与 FI 均为常用的衰弱评估工具，两者被认为可互补且不能相互替代<sup>[15]</sup>。FFS 通过不明原因体重下降、握力下降等症体征评估衰弱，操作简便，适用于大规模初筛；FI 通过累积缺陷的比例评估衰弱，包括 40 多个条目，耗时较长，可重复性较低<sup>[16]</sup>，但更加灵敏，适用于后期的临床评估。因此，本研究与 ZHU 等<sup>[14]</sup>的研究相互补充，较为全面地阐述了衰弱与 T2DM 之间的因果关联。

既往多项观察性流行病学研究支持衰弱与糖尿病相关。KONG 等<sup>[2]</sup>对 13 个横断面研究、17 个队列研究的基线数据和 2 个队列研究进行系统评价和 Meta 分析，结果表明社区老年糖尿病患者中合并衰弱者占 20.1%，比非糖尿病患者更容易出现衰弱 ( $OR =$

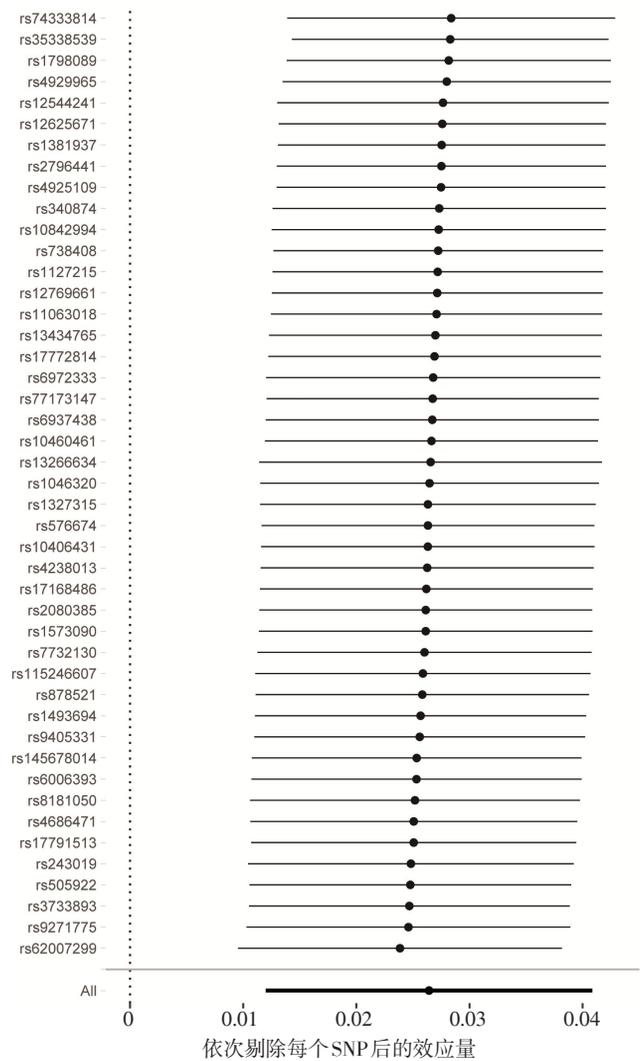


图3 衰弱与 T2DM 反向因果关联的留一法敏感性分析

Figure 3 Leave-one-out sensitivity analysis of causal effect of T2DM on frailty

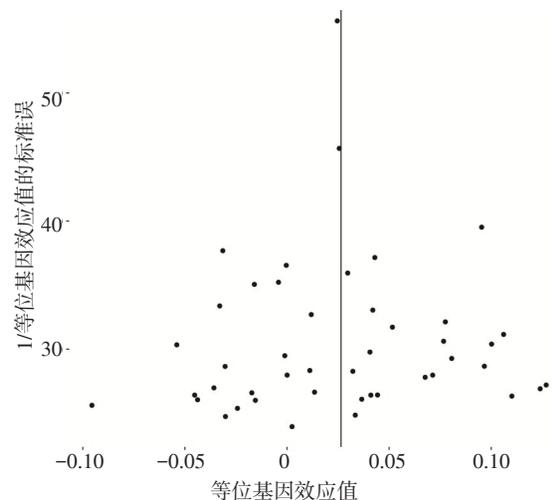


图4 衰弱与 T2DM 反向因果关联的漏斗图

Figure 4 Funnel plot of causal effect of T2DM on frailty

1.61, 95% CI: 1.47~1.77)。此外，衰弱可能增加糖尿病患者并发症发生风险<sup>[17]</sup>，衰弱与糖尿病共病会导致

更差的生活质量和更高的死亡风险<sup>[18]</sup>。因此,应注重衰弱人群中 T2DM 及 T2DM 患者中衰弱的预防、筛查、评估与管理,以减少衰弱、T2DM 发生。

衰弱与 T2DM 的关联机制尚不明确。T2DM 可能通过多个途径加速肌肉质量与力量的下降,增加衰弱风险。胰岛素抵抗可激活泛素-蛋白酶体途径,导致肌肉蛋白降解;慢性高血糖会增加晚期糖基化终末产物在骨骼肌和软骨中蓄积,增加糖尿病患者的肌肉僵硬,导致肌肉力量下降;糖尿病神经病变导致远端骨骼肌萎缩与无力;较高水平的肿瘤坏死因子、白介素-6 等炎性细胞因子会损害肌肉的质量与力量<sup>[19]</sup>。衰弱人群较高水平的氧化应激、DNA 损伤和循环促炎细胞因子,较短的端粒长度,较低水平的胰岛素样生长因子和睾酮均可增加 T2DM 患病风险<sup>[5]</sup>。

本研究基于遗传变异分析衰弱与 T2DM 的因果关联,能够排除混杂因素,避免反向因果关系。但本研究纳入的研究对象均为欧洲人群,研究结果在其他人群中的推广受到限制,且未能根据年龄、性别对结果进行亚组分析。今后应在不同人群中对该结论进行分层验证,进一步探索衰弱与 T2DM 的关联机制。

#### 参考文献

- [1] DOODY P, LORD J M, GREIG C A, et al. Frailty: pathophysiology, theoretical and operational definition (s), impact, prevalence, management and prevention, in an increasingly economically developed and ageing world [J]. *Gerontology*, 2023, 69 (8): 927-945.
- [2] KONG L N, LYU Q, YAO H Y, et al. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: a meta-analysis [J/OL]. *Int J Nurs Stud*, 2021, 119 [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.103952>.
- [3] 尚轶, 高倩倩, 陈飞, 等. 衰弱老年人糖尿病患病率的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (7): 825-831.
- [4] 王晓薇, 许艳岚. 老年 2 型糖尿病患者认知衰弱风险预测研究 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (12): 1037-1042.
- [5] VERONESE N, STUBBS B, FONTANA L, et al. Frailty is associated with an increased risk of incident type 2 diabetes in the elderly [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17 (10): 902-907.
- [6] CHHETRI J K, ZHENG Z, XU X T, et al. The prevalence and incidence of frailty in pre-diabetic and diabetic community-dwelling older population: results from Beijing Longitudinal Study of Aging II (BLSA-II) [J/OL]. *BMC Geriatr*, 2017, 17 (1) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0439-y>.
- [7] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56 (3): 146-157.
- [8] YE Y, NOCHE R B, SZEJKO N, et al. A genome-wide association study of frailty identifies significant genetic correlation with neuropsychiatric, cardiovascular, and inflammation pathways [J]. *Geroscience*, 2023, 45 (4): 2511-2523.
- [9] MAHAJAN A, TALIUN D, THURNER M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (11): 1505-1513.
- [10] LIU Q, PAN J, BERZUINI C, et al. Integrative analysis of Mendelian randomization and Bayesian colocalization highlights four genes with putative BMI-mediated causal pathways to diabetes [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64493-4>.
- [11] GU Y Z, LI Z Z, DANG A M, et al. Obesity, birth weight, and lifestyle factors for frailty: a Mendelian randomization study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (23): 14066-14085.
- [12] CAO L M, WEN Y H, FAN K Y, et al. Association of birth weight with type 2 diabetes mellitus and the mediating role of fatty acids traits: a two-step Mendelian randomization study [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23 (1) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02087-z>.
- [13] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J/OL]. *Elife*, 2018, 7 [2024-06-15]. <https://doi.org/10.7554/eLife.34408>.
- [14] ZHU J H, ZHOU D, WANG J, et al. Frailty and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study [J/OL]. *Age Ageing*, 2022, 51 (11) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac256>.
- [15] CESARI M, GAMBASSI G, VAN KAN G A, et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes [J]. *Age Ageing*, 2014, 43 (1): 10-12.
- [16] ATKINS J L, JYLHÄVÄ J, PEDERSEN N L, et al. A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing [J/OL]. *Aging Cell*, 2021, 20 (9) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1111/acel.13459>.
- [17] WU Y J, XIONG T, TAN X, et al. Frailty and risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study [J/OL]. *BMC Med*, 2022, 20 (1) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02675-9>.
- [18] O'DONOVAN M, SEZGIN D, O'CAOIMH R, et al. The impact of and interaction between diabetes and frailty on psychosocial well-being and mortality in Ireland [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (24) [2024-06-15]. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249535>.
- [19] JANG H C. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults [J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40 (3): 182-189.

收稿日期: 2024-03-28 修回日期: 2024-06-15 本文编辑: 徐文璐