

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

Association between Type 2 Diabetes and Dementia Risk  
Stratified by BMI Classifications

赵皓岚

MSc in Computer Science

University of Bristol

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

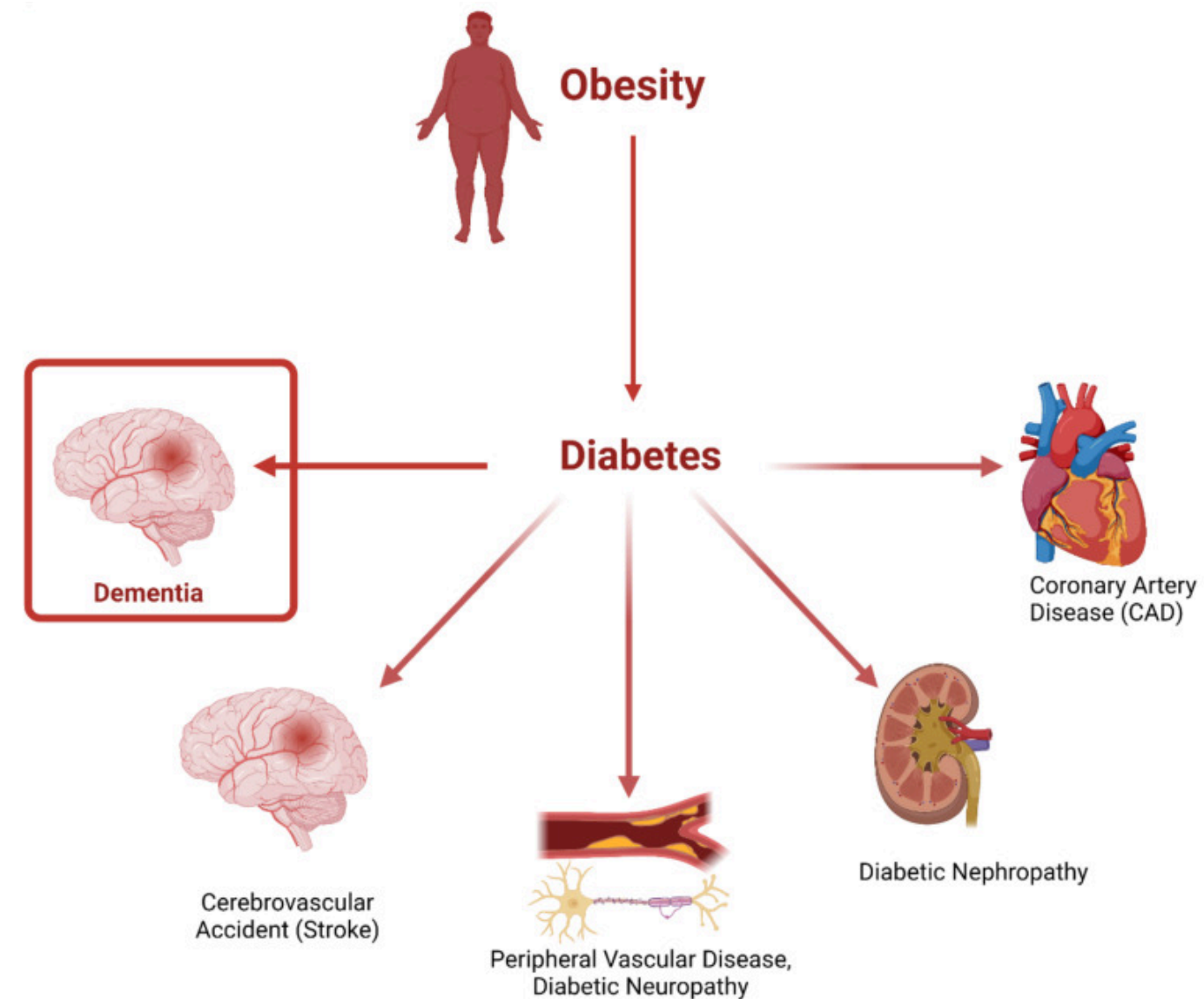
## 1.研究目的和背景

## 2.研究方法

## 3.研究结果

## 4.研究局限与未来展望

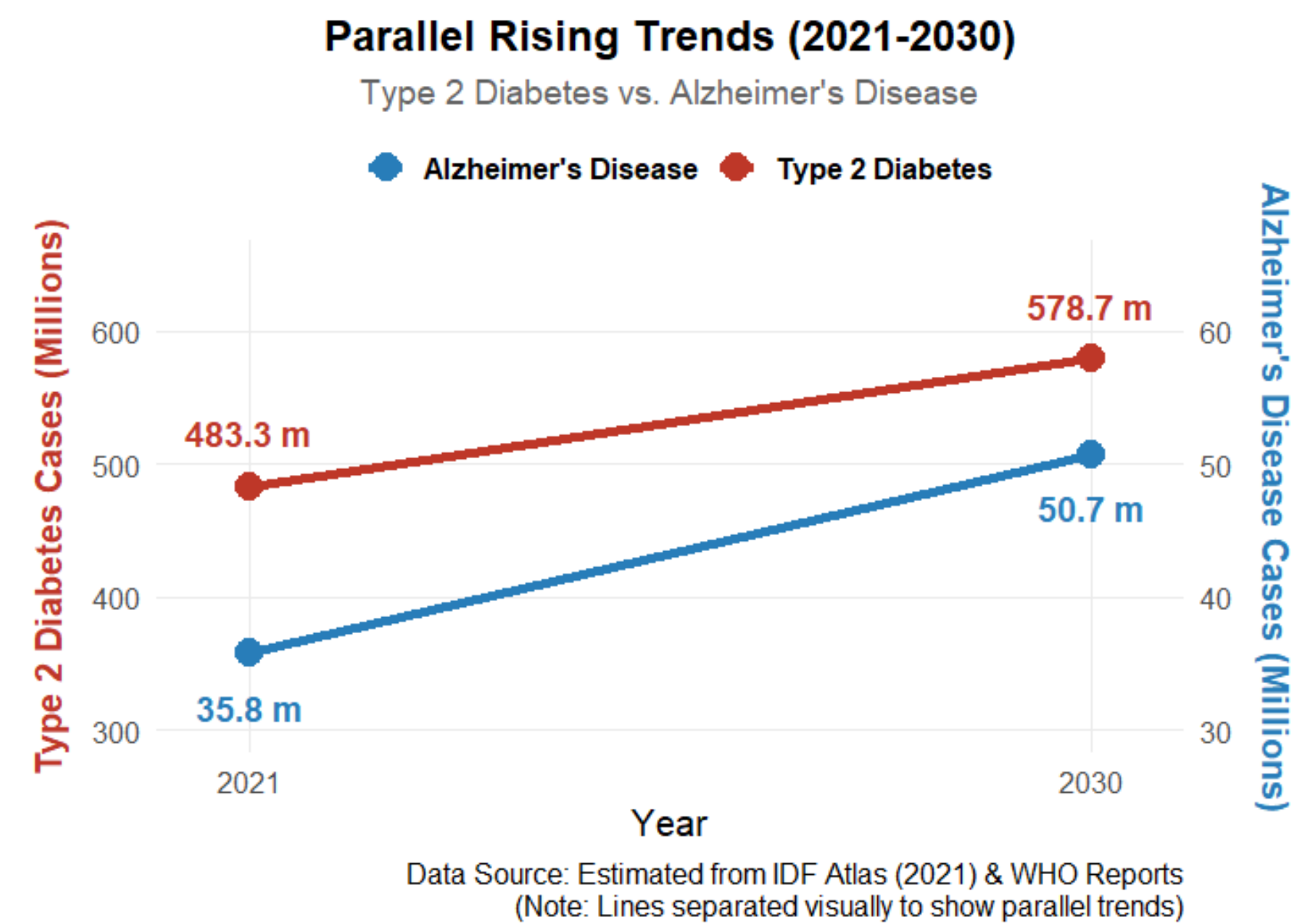
## 5.研究总结



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 1.研究背景和目的

### 1.1研究背景



Ott et al. (The Rotterdam Study): 糖尿病与阿尔茨海默病（AD）及血管性痴呆之间的强关联，指出糖尿病患者的痴呆风险几乎翻倍。

(Citation: Ott A, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology, 1999)

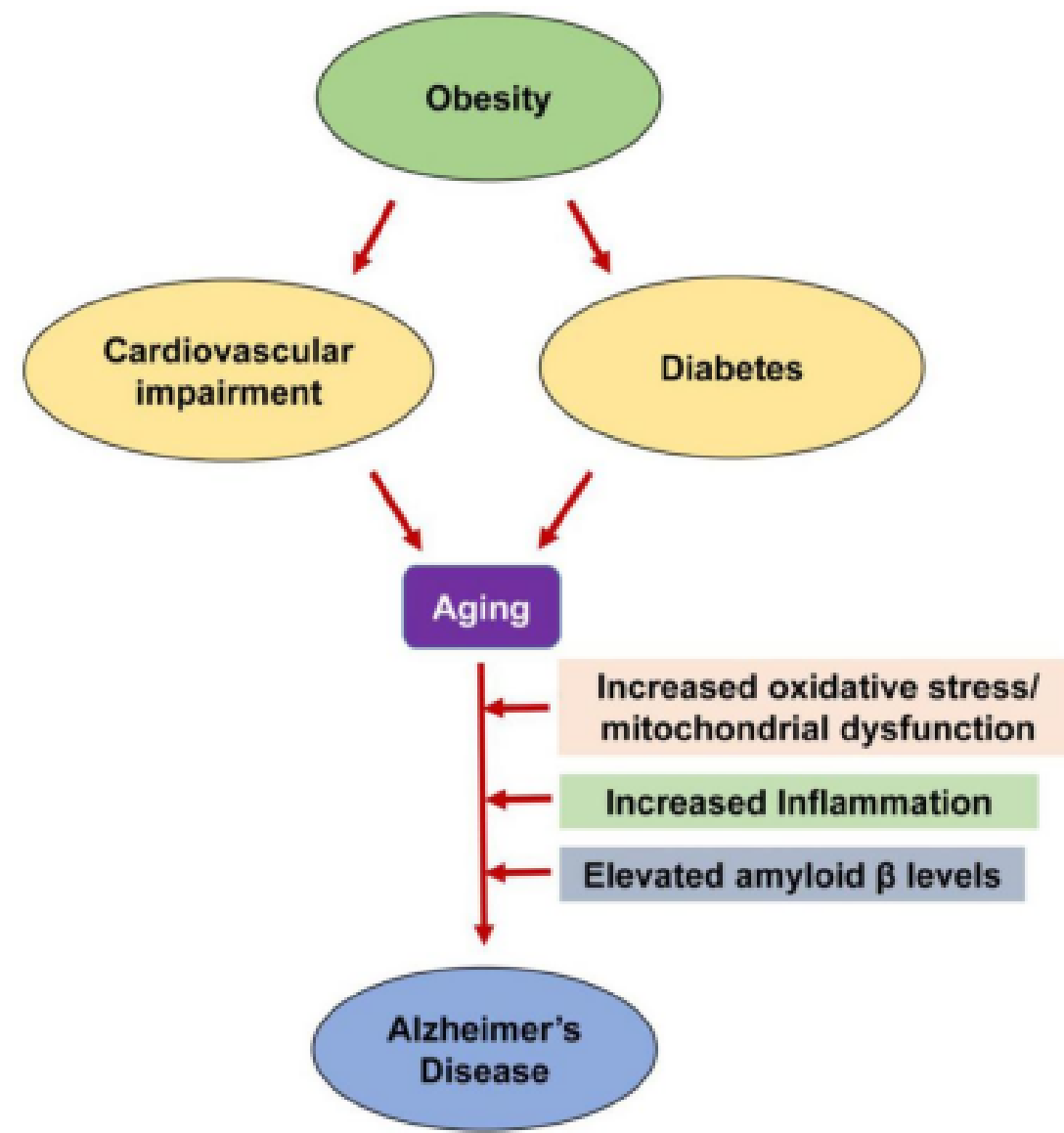
Fan et al. (JAMA, 2021): 基于 45万 人的 UK Biobank 队列，研究团队证实2型糖尿病不仅显著增加全因痴呆风险（HR=1.61），且发病年龄越早，风险越高。

(Citation: Fan Y, et al. Association of Type 2 Diabetes With Risk of Dementia. JAMA, 2021)

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 1.研究背景和目的

### 1.1研究背景



### 1.1.1 糖尿病和老年痴呆相关性

- 共享病理基础
- 阿尔兹海默症：外周的胰岛素抵抗会导致大脑胰岛素信号受损，进而促进 beta-淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白磷酸化 (*Pugazhenthil S et al., 2016*)

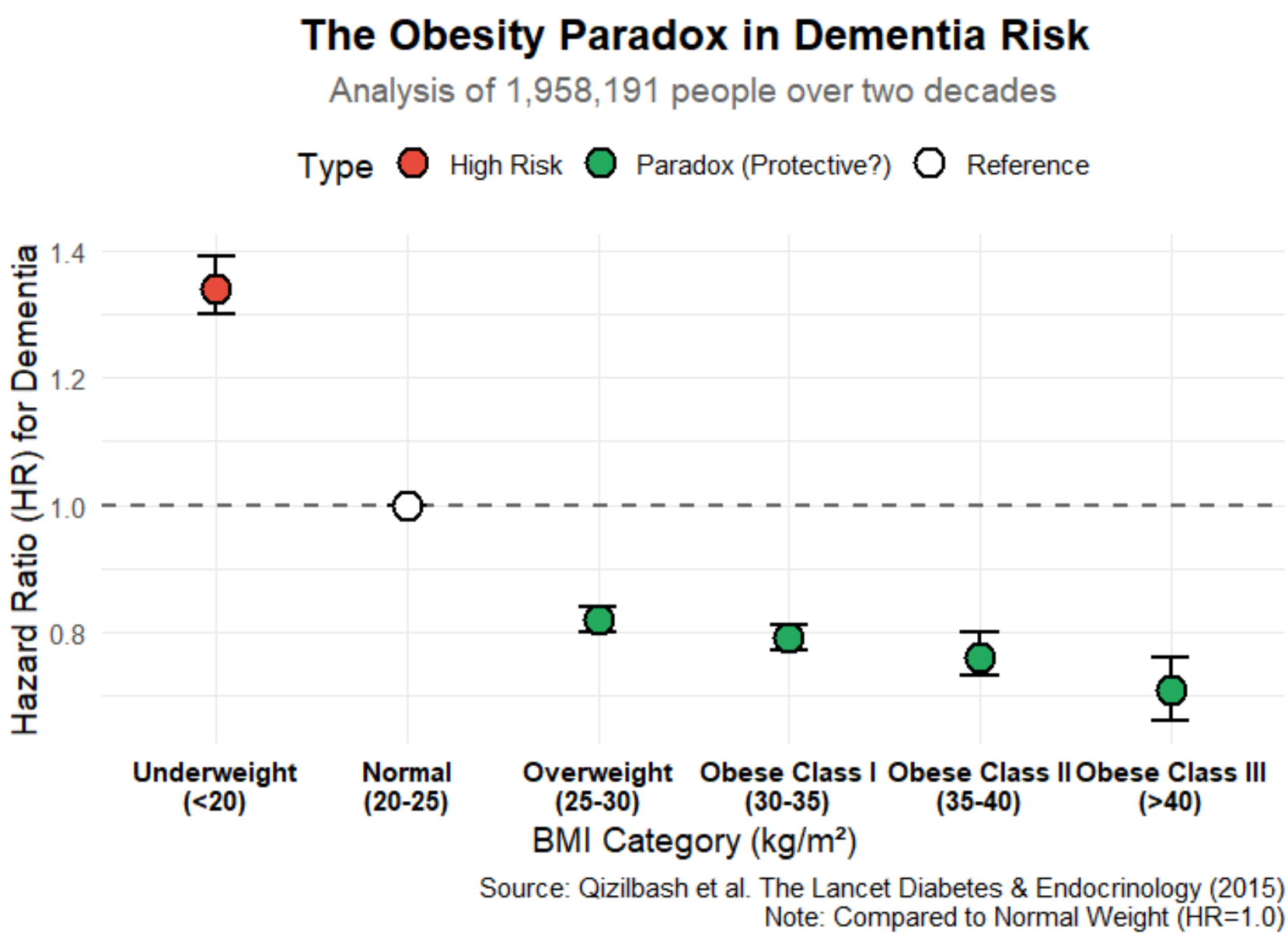
### 1.1.2 肥胖和糖尿病的相关性

- 炎症假说、脂质溢出假说、脂肪因子假说 (*Selman, A et al., 2022*)

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 1.研究背景和目的

### 1.1研究背景



Qizilbash N, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades.  
The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015. (Sample size: N = 1,958,191)

### 1.1.3 “肥胖悖论”

- 糖尿病（X）明确增加老年痴呆（Y）的风险。

肥胖合并2型糖尿病患者的的大脑和认知功能出现叠加性缺陷  
(Alosco ML et al., 2014)

- 肥胖悖论：在老年人中，较高的体重（BMI）似乎能降低老年痴呆的风险。

晚年肥胖是预防痴呆症和降低痴呆症相关死亡率的保护因素。  
(Natale G et al., 2023)

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 1.研究背景和目的

### 1.2 研究目的与核心问题

探究和对比在不同肥胖等级人群中，2型糖尿病与老年痴呆相关性的差异。

### 1.3 拟解决的问题

肥胖是否改变了糖尿病与痴呆的关联强度？

哪类糖尿病人患老年痴呆风险较高？

在糖尿病患者群体中，高BMI是否能抑制患老年痴呆？

在肥胖人群中，这种相关性是否依然显著，还是会减弱？

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 1.研究背景和目的

### 1.4 研究假设

Hypothesis 1: 不同肥胖等级下，2型糖尿病与老年痴呆均显著相关

Hypothesis 2: 在老年T2D患者中，相比于正常体重或低体重人群，超重或肥胖可能与较低的痴呆风险相关

*晚年肥胖是预防2型糖尿病患者痴呆症和降低痴呆症相关死亡率的保护因素。(Natale G et al., 2023)*

*老年时期体重过轻的糖尿病患者会增加未来二十年患痴呆症的风险。(Qizilbash et al., 2015)*

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.1数据清洗与基线描述

#### 2.1.1原始数据结构分析

样本量：共计 400,000 条观测记录  
变量数：共有 9 个变量（列）

#### 2.1.2 极端值分析和处理

无缺失、暂保留极端值

"Most extreme BMI values in large epidemiological datasets represent true biological variation rather than data entry errors."  
*Reference: Freedman DS, et al. Validity of the WHO cutoffs for biologically implausible values of weight, height, and BMI. Am J Clin Nutr. 2015.*

Table 1: Baseline Characteristics of the Study Population (N=400,000)			
	Total Population (N=400000)	No (N=395483)	Yes (N=4517)
Age (Years)			
Mean (SD)	56.5 (8.09)	56.4 (8.07)	64.1 (4.94)
Median [Min, Max]	58.0 [38.0, 73.0]	58.0 [38.0, 73.0]	65.0 [40.0, 70.0]
sex			
Female	217363 (54.3%)	215266 (54.4%)	2097 (46.4%)
Male	182637 (45.7%)	180217 (45.6%)	2420 (53.6%)
BMI (kg/m²)			
Mean (SD)	27.4 (4.78)	27.4 (4.77)	27.8 (5.04)
Median [Min, Max]	26.7 [12.1, 74.7]	26.7 [12.1, 74.7]	27.1 [15.8, 56.5]
education			
Low Education	223440 (55.9%)	220283 (55.7%)	3157 (69.9%)
High Education	176560 (44.1%)	175200 (44.3%)	1360 (30.1%)
smoking			
No smoking	357978 (89.5%)	353928 (89.5%)	4050 (89.7%)
Current smoking	42022 (10.5%)	41555 (10.5%)	467 (10.3%)
Diabetes Status			
no diabetes	379464 (94.9%)	375591 (95.0%)	3873 (85.7%)
diabetes	20536 (5.1%)	19892 (5.0%)	644 (14.3%)



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.1原始数据结构分析

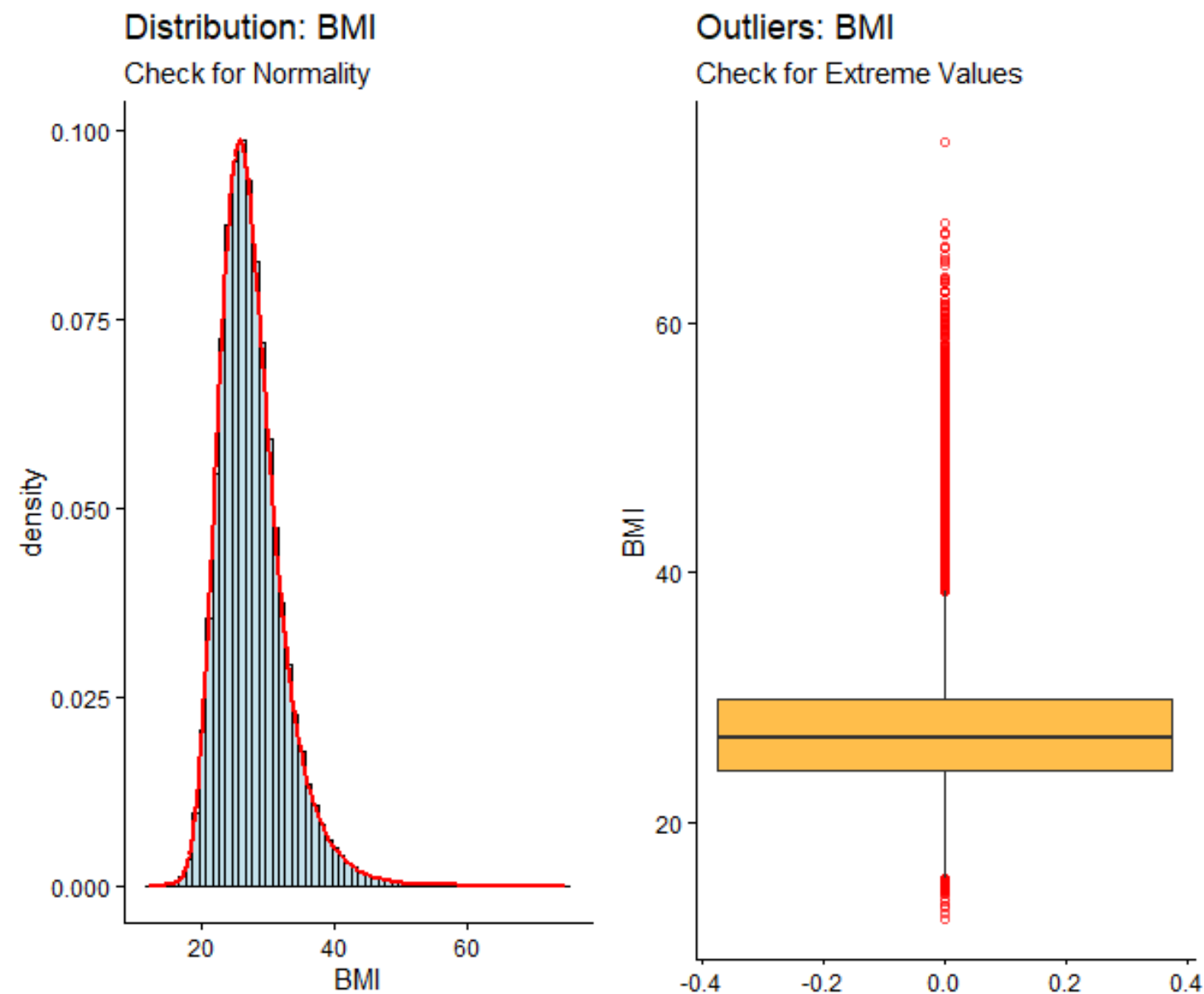
#### 2.1.1 BMI

##### 2.1.1.1 BMI原始数据分析

Min: 12.12 (29人 < 15)

Max: 74.68 (41人 > 60)

BMI 在流行病学中是右偏分布  
(Right-skewed) 的

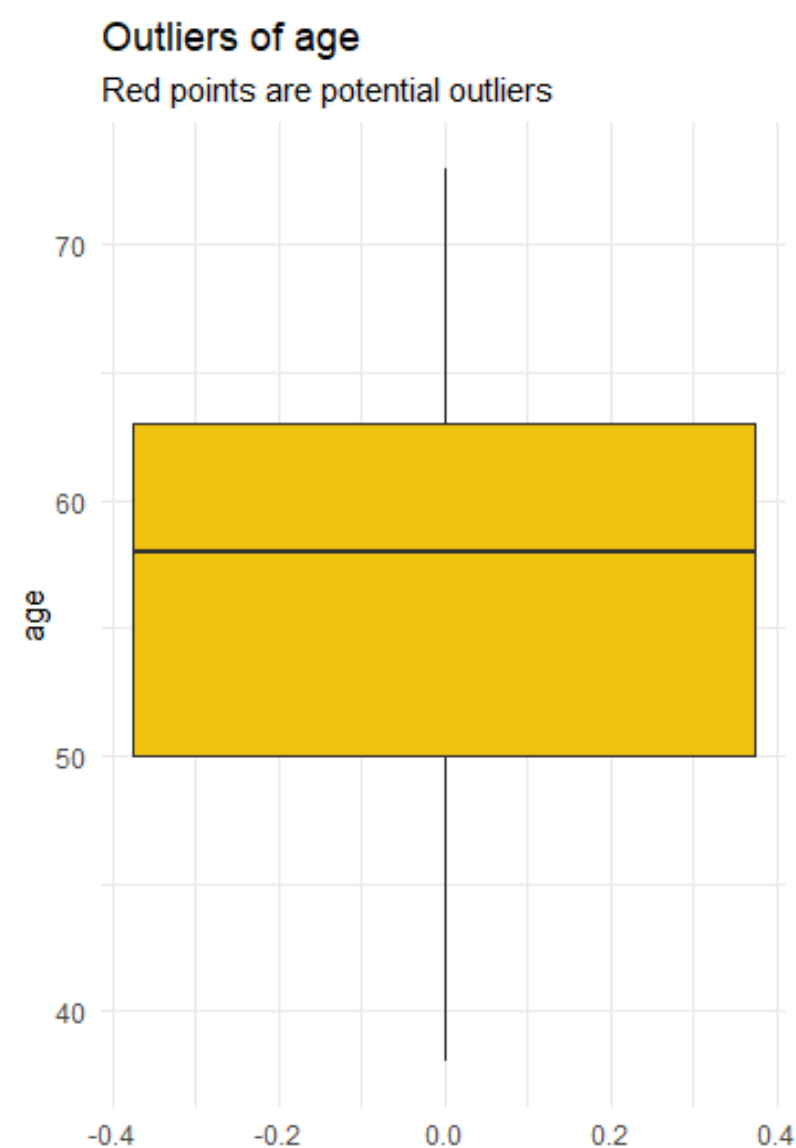
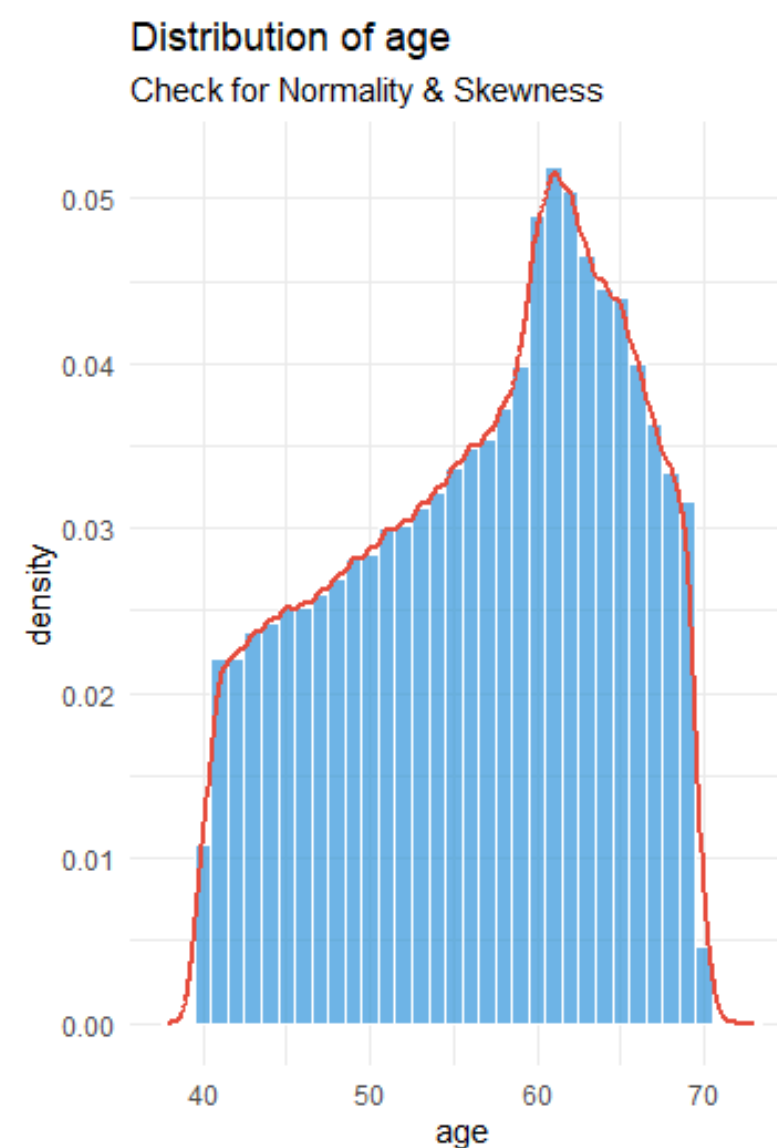


# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.1原始数据结构分析

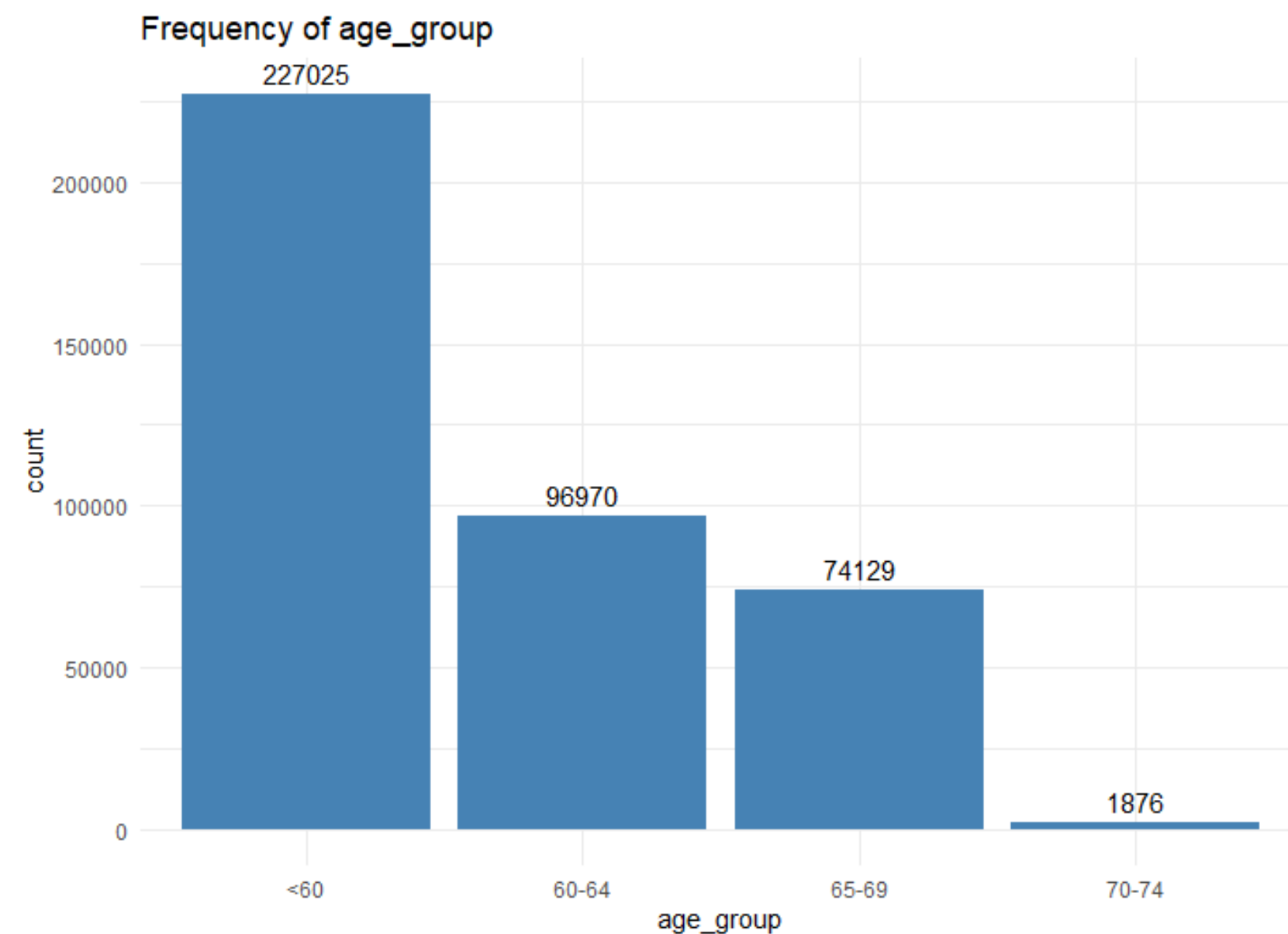
#### 2.1.2 Age



Range: 38 - 73岁。

分组：<60岁 占比最高 (56%)，70-74岁 占比最低 (1876人)。

#### 2.1.3 Age\_group

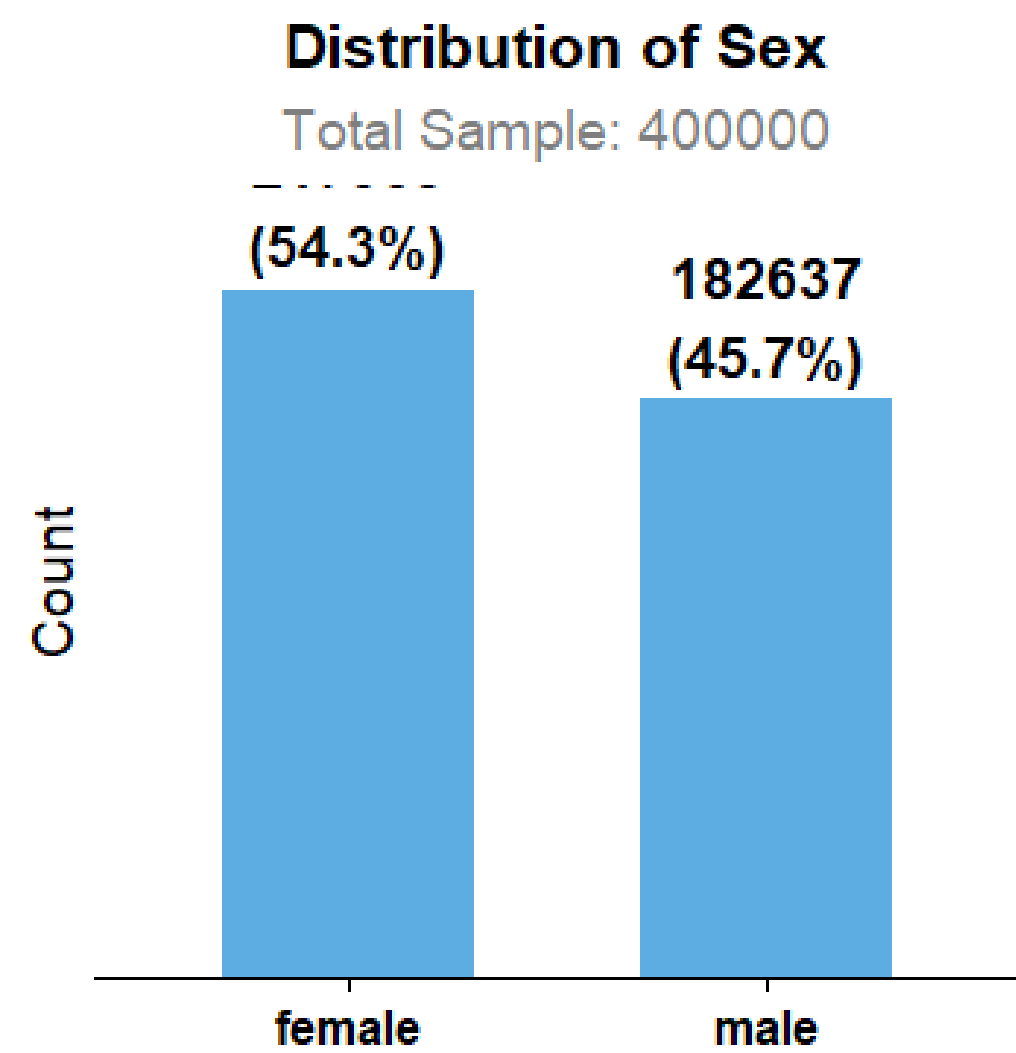


# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

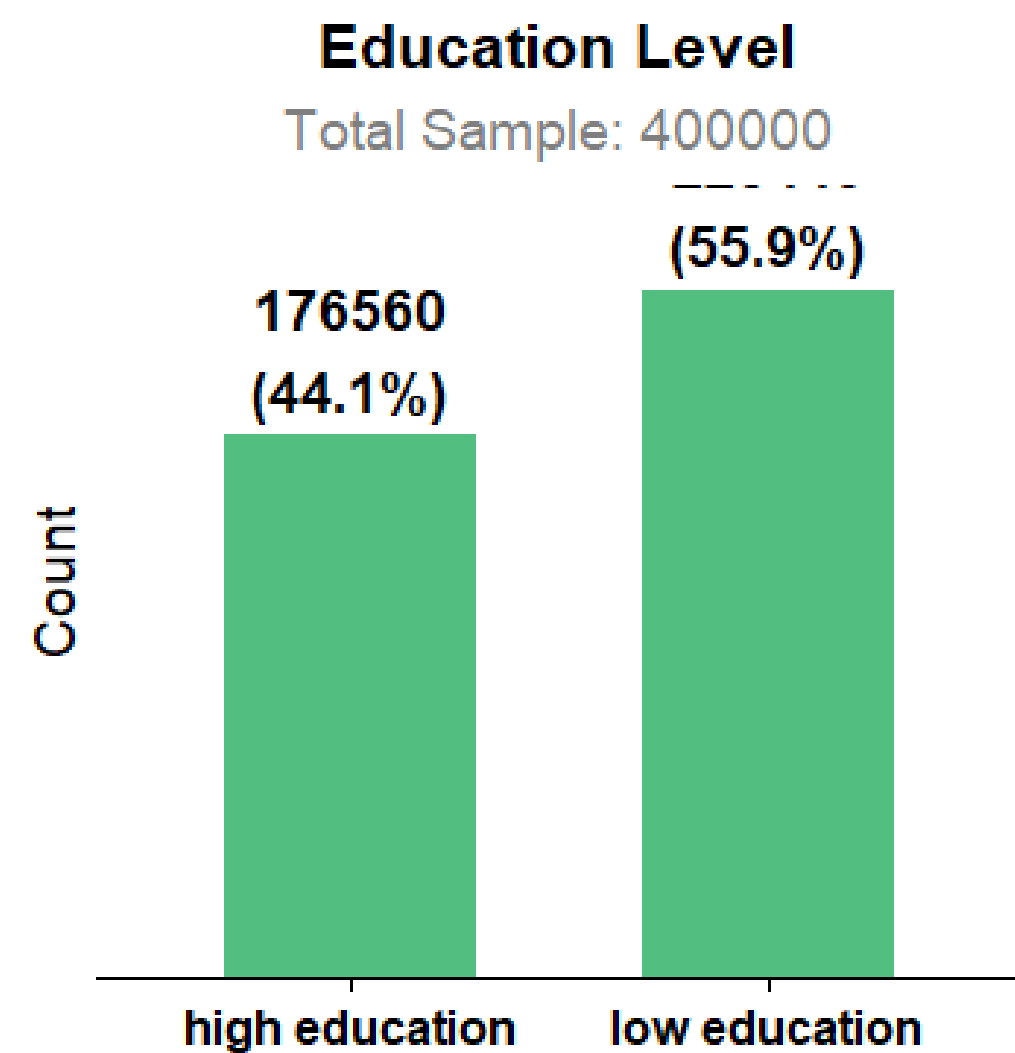
## 2.研究方法

### 2.1原始数据结构分析

#### 2.1.4 sex



#### 2.1.5 education

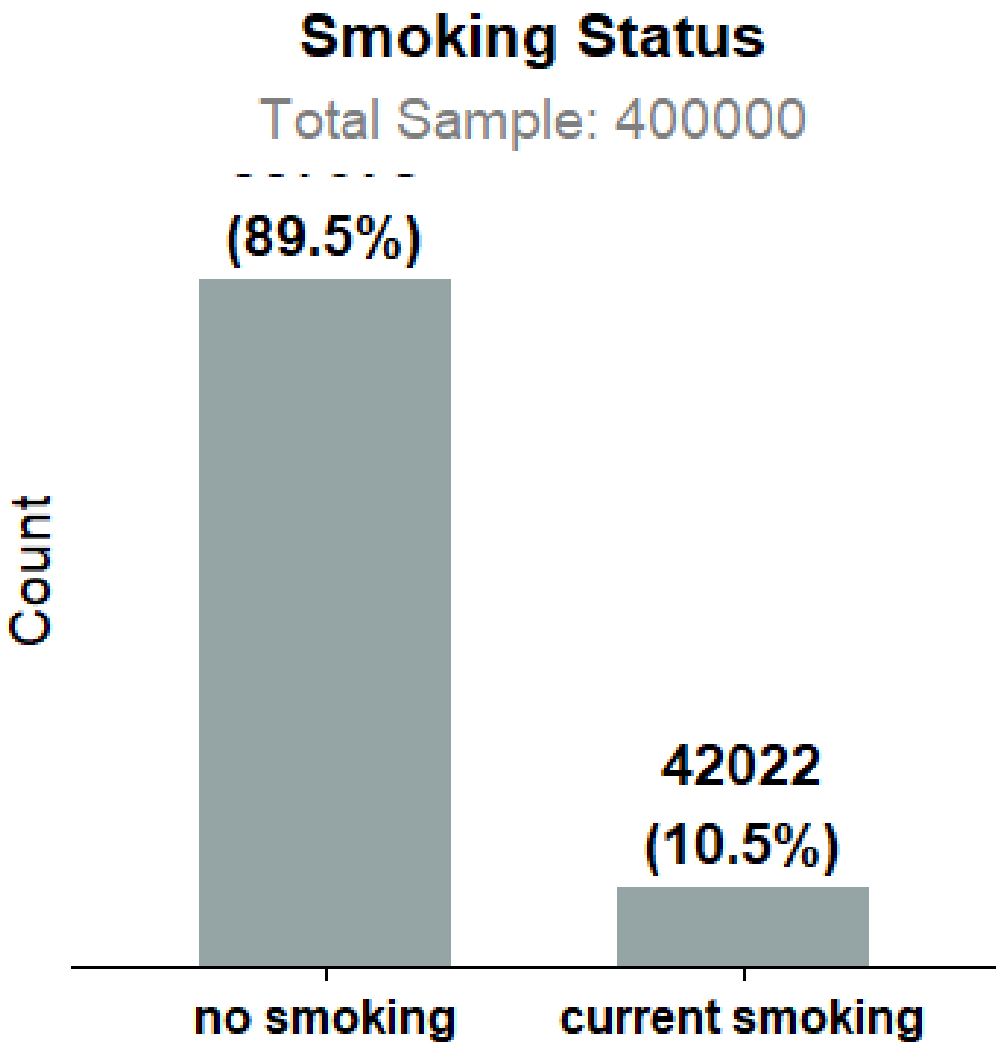


# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

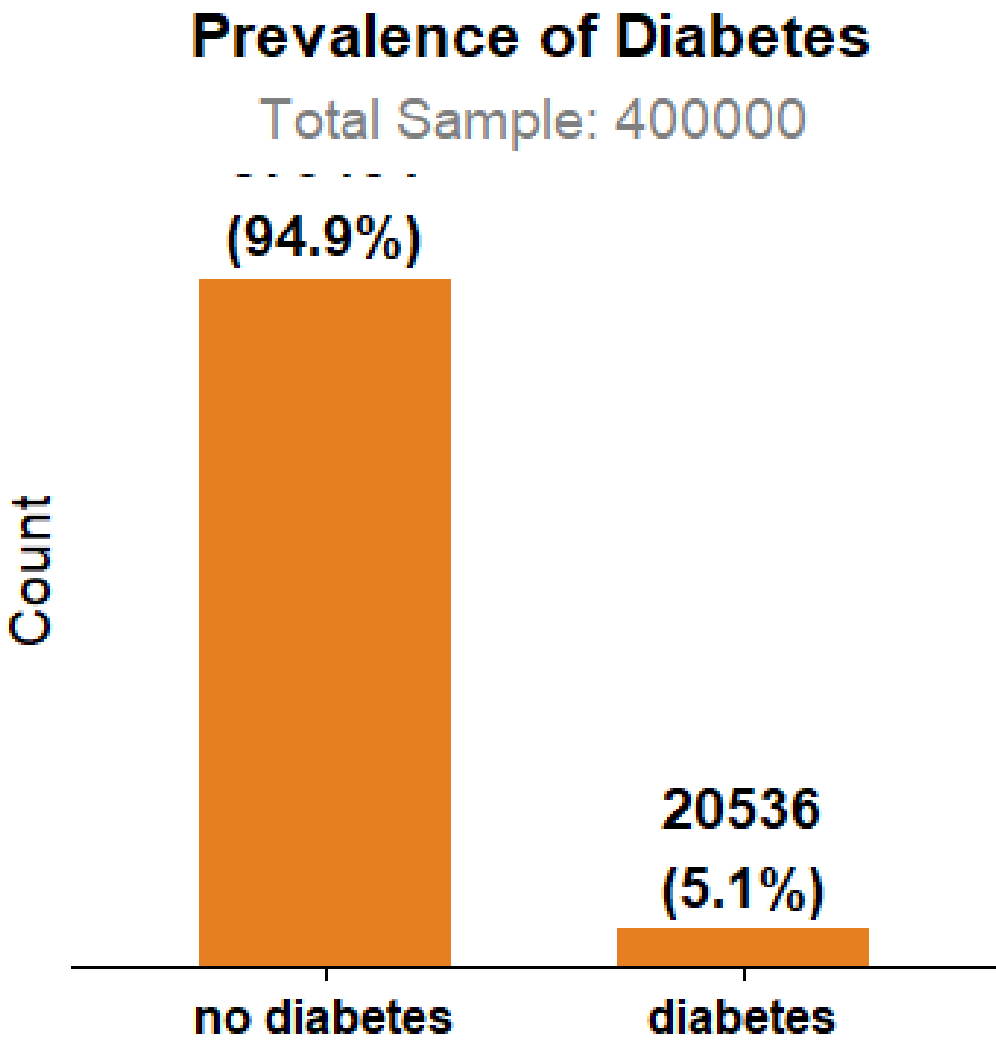
## 2.研究方法

### 2.1原始数据结构分析

#### 2.1.6 Smoking



#### 2.1.7 Diabetes

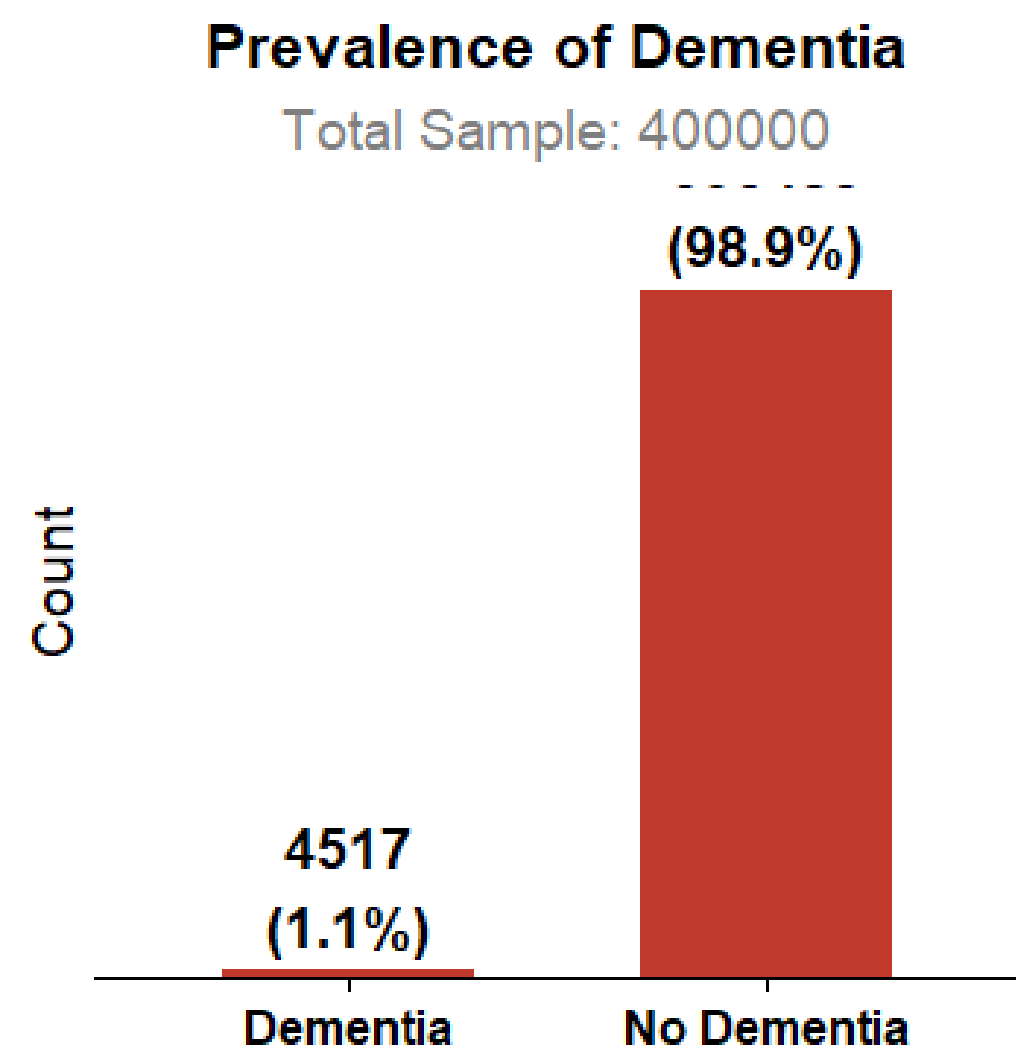


# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.1原始数据结构分析

#### 2.1.8 Dementia



## 2.2 BMI分组标准

### 2.2.1 国际标准（WHO）

Overweight (超重): BMI > 25.0

Obesity (肥胖): BMI > 30.0

### 2.2.2 亚洲标准（WGOC）

Overweight (超重): BMI > 24.0

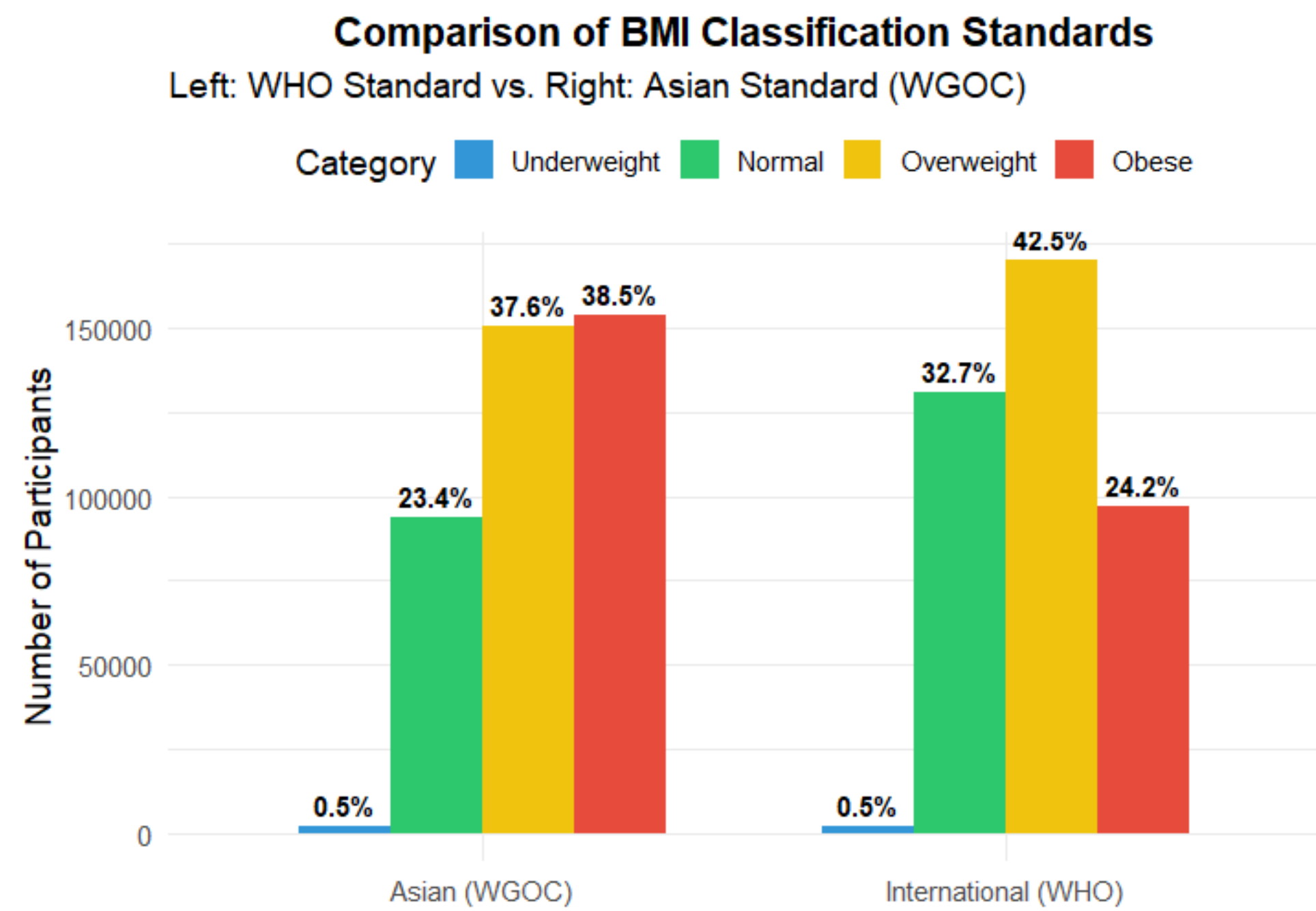
Obesity (肥胖): BMI > 28.0

*Zhou BF, et al. Biomed Environ Sci. 2002;15(1):83-96.*

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.2 BMI分组标准



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.3 数据预处理与变量标准化

```
31 final_data <- df %>%
32   # --- 清洗 ---
33   filter(BMI > 10 & BMI < 100) %>%
34   filter(age >= 5 & age <= 100) %>%
35   na.omit() %>%
36   mutate(
37     dementia = factor(dementia, levels = c(0, 1), labels = c("No", "Yes")),
38     diabetes = factor(diabetes, levels = c("no diabetes", "diabetes")),
39     sex = factor(sex, levels = c("female", "male")),
40     education = factor(education, levels = c("low education", "high education")),
41     smoking = factor(smoking, levels = c("no smoking", "current smoking")),
42
43     # --- 标准 A: WHO ---
44     Group_WHO = case_when(
45       BMI < 18.5 ~ "Underweight",
46       BMI >= 18.5 & BMI < 25 ~ "Normal",
47       BMI >= 25 & BMI < 30 ~ "Overweight",
48       BMI >= 30 ~ "Obese"
49     ),
50     Group_WHO = factor(Group_WHO, levels = c("Normal", "Underweight", "Overweight", "Obese")),
51
52     # --- 标准 B: Asian ---
53     Group_Asian = case_when(
54       BMI < 18.5 ~ "Underweight",
55       BMI >= 18.5 & BMI < 24 ~ "Normal",
56       BMI >= 24 & BMI < 28 ~ "Overweight",
57       BMI >= 28 ~ "Obese"
58     ),
59     Group_Asian = factor(Group_Asian, levels = c("Normal", "Underweight", "Overweight", "Obese"))
60   )
```

数据清洗：再次确保剔除极端年龄与极端BMI

双重标准定义：1) WHO标准 2) 亚洲标准 (WGOC)

关键步骤：因子化 -> 确立“参照组”

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.4 统计建模

Model: 多变量逻辑回归

Outcome: Dementia (Yes/No)

Measure: Odds Ratios (OR) with 95% CI

#### 2.4.1 粗模型

$$\ln \left( \frac{P}{1-P} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Diabetes + \beta_2 \cdot BMI\_Group$$

不考虑任何混杂因素时，糖尿病对痴呆的原始效应

$Y$ : 结局变量 (Dementia, 1=Yes, 0=No)

$P(Y=1)$ : 患痴呆的概率

$\beta_1$ : 未调整的风险比值比 (Unadjusted Log-Odds)

#### 2.4.2 全调整模型

Covariates Adjusted: Age, Sex, Education, Smoking

$$\ln \left( \frac{P}{1-P} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Diabetes + \beta_2 \cdot BMI\_Group + \gamma \cdot Z$$

(其中  $Z$  代表协变量向量：年龄、性别、教育和吸烟。)

#### Education

认知储备假说 (Cognitive Reserve Hypothesis)

*Stern Y. (2012): Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease..*

*Livingston et al. (2020): Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission.*

#### Smoking

血管性痴呆风险显著相关

*Zhong et al. (2015): Smoking and the risk of dementia: a meta-analysis.*



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.4 统计建模

Model: 多变量逻辑回归

Outcome: Dementia (Yes/No)

Measure: Odds Ratios (OR) with 95% CI

#### 2.4.1 粗模型

$$\ln \left( \frac{P}{1-P} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Diabetes + \beta_2 \cdot BMI\_Group$$

不考虑任何混杂因素时，糖尿病对痴呆的原始效应

$Y$ : 结局变量 (Dementia, 1=Yes, 0=No)

$P(Y=1)$ : 患痴呆的概率

$\beta_1$ : 未调整的风险比值比 (Unadjusted Log-Odds)

#### 2.4.2 全调整模型

Covariates Adjusted: Age, Sex, Education, Smoking

$$\ln \left( \frac{P}{1-P} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Diabetes + \beta_2 \cdot BMI\_Group + \gamma \cdot Z$$

(其中  $Z$ 代表协变量向量：年龄、性别、教育和吸烟。)

Age and sex

已有文献明确指出了痴呆发病率与年龄和性别显著相关。

*GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022):  
Estimation of the global prevalence of dementia in 2019  
and forecasted prevalence in 2050. (Lancet Public Health).*

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.4 统计建模

#### 2.4.3 全调整交互项模型

$$\ln \left( \frac{P}{1-P} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Diabetes + \beta_2 \cdot BMI\_Group + \beta_3 (Diabetes \times BMI\_Group) + \gamma \cdot Z$$

其中 $Diabetes \times BMI\_Group$ 是交互项； $Z$ 代表协变量向量：年龄、性别、教育和吸烟

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 2.研究方法

### 2.4 统计分析策略

#### "两步" 分析策略

Step 1: 利用全调整模型分层分析 -> 每一组的具体风险值。

Step 2: 利用全调整交互模型检验 -> 将BMI分组作为交互项，判断 T2D 的危害是否因此而异

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 3.研究结果

### 3.1 全调整模型分层分析结果

在WHO标准下的分层分析结果

Table 5: Stratified Association (WHO )

Subgroup	OR (95% CI)	P Value
Underweight	3.84 (0.58 - 14.73)	0.0875
Normal	1.97 (1.54 - 2.49)	<0.001
<u>Overweight</u>	<u>2.21 (1.91 - 2.54)</u>	<0.001
Obese	2.14 (1.88 - 2.44)	<0.001

在亚洲标准下的分层分析结果

Table 3: Stratified Association (WGOC)

Subgroup	OR (95% CI)	P Value
Underweight	3.84 (0.58 - 14.73)	0.0875
Normal	2.31 (1.73 - 3.04)	<0.001
<u>Overweight</u>	<u>1.97 (1.64 - 2.35)</u>	<0.001
Obese	2.23 (1.99 - 2.48)	<0.001

在WGOC标准下，支持假说2

Hypothesis 2: 在老年T2D患者中，相比于正常体重或低体重人群，超重或肥胖可能与较低的痴呆风险相关

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 3.研究结果

### 3.2 全调整交互模型分析结果

在WHO标准下的交互模型分析结果

Table 4: Interaction Analysis (WHO)

Interaction Variable		P Value
Diabetes	Underweight	0.340
Diabetes	Overweight	0.615
Diabetes	Obese	0.791

No Statistically Significant Interaction

结果均支持假说1

Hypothesis 1: 提出不同肥胖等级下，2型糖尿病与老年痴呆均显著相关

在亚洲标准下的交互模型分析结果

Table 2: Interaction Analysis (WGOC)

Interaction Variable		P Value
Diabetes	Underweight	0.457
Diabetes	Overweight	0.266
Diabetes	Obese	0.542

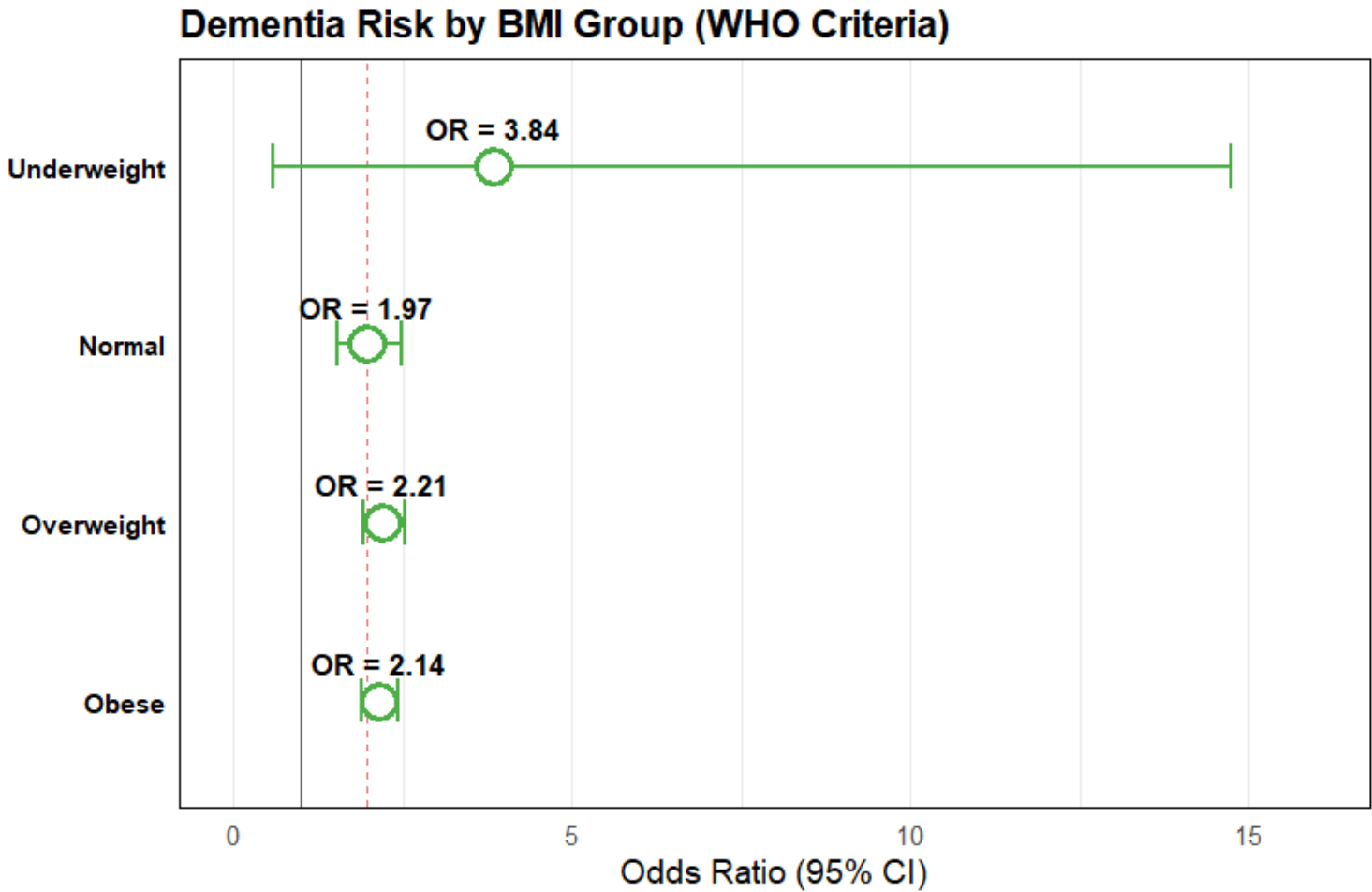
No Statistically Significant Interaction

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

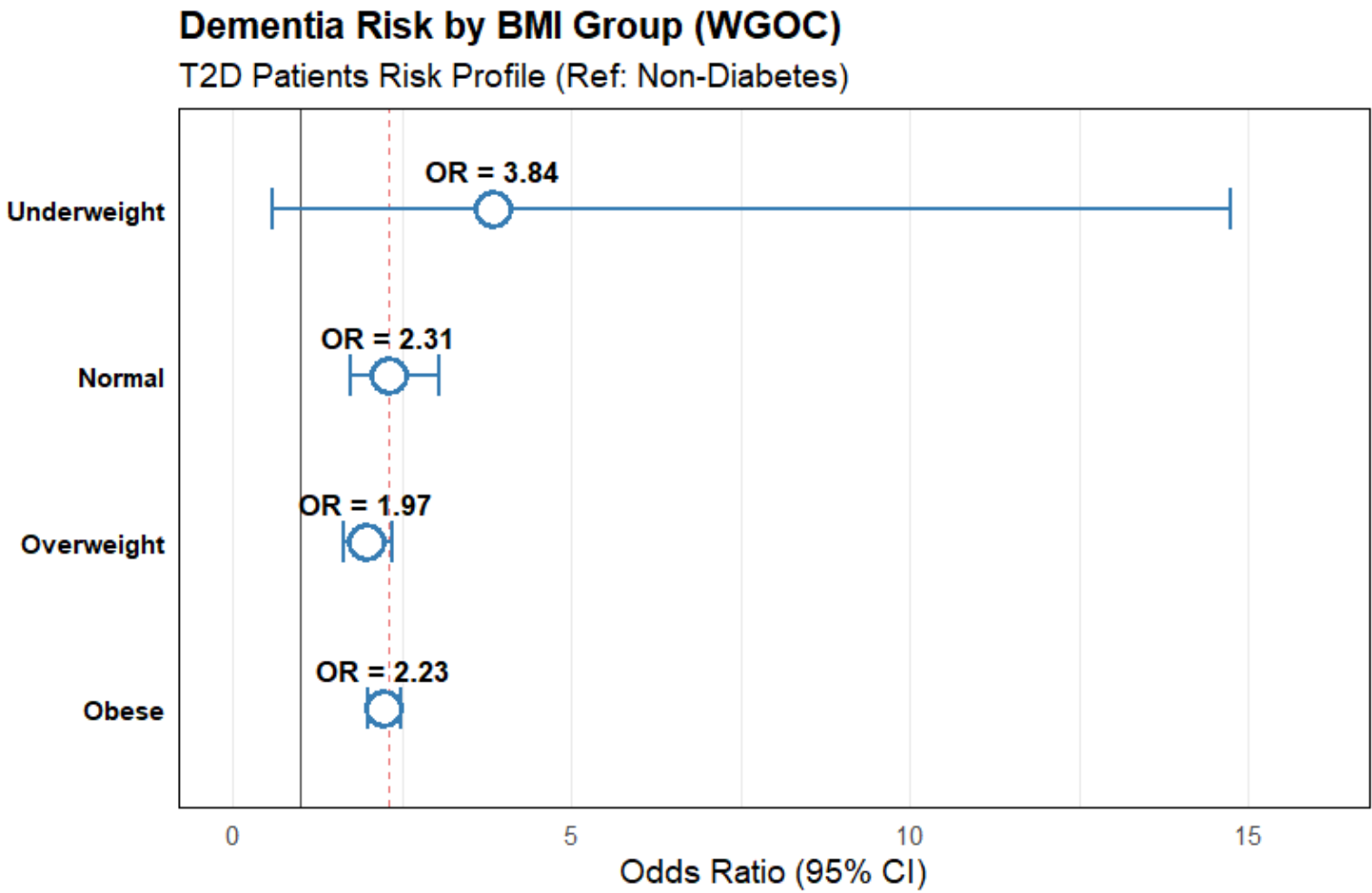
## 3.研究结果

### 3.3 可视化验证与趋势总结

在WHO标准下的标准森林图



在亚洲标准下的交互模型分析结果



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 4. 研究局限与未来展望

### 4.1 研究局限

#### 4.1.1 因果倒置风险

痴呆诊断前存在长期的体重下降轨迹，横断面研究容易高估消瘦的风险。

*Singh-Manoux A, et al. Alzheimers Dement. 2018;14(2):178-186.*

#### 4.1.2 消瘦组的统计效能

样本量不足会导致效应量估算过高或置信区间过宽。

*Button KS, et al. Nature Reviews Neuroscience. 2013.*

#### 4.1.3 残余混杂因素

尽管使用全调整模型控制了年龄、性别等关键变量，但仍存在未测量的混杂因素，如遗传因素

*Liu CC, et al. Nat Rev Neurol. 2013;9(2):106-118.*

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 4. 研究局限与未来展望

### 4.1 研究局限

#### 4.1.4 BMI 指标的局限

BMI 无法区分脂肪组织和肌肉质量，从而可能掩盖真正的代谢风险

*Zamboni M, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(5):388-395.*



# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 4. 研究局限与未来展望

### 4.2 未来展望

#### 4.2.1 数据从横断面走向纵向

展开纵向队列研究，追踪体重的动态变化轨迹

#### 4.2.2 从 BMI 走向体成分

肥胖保护性趋势，究竟是来自有益的代谢储备（肌肉），还是有害的内脏脂肪？

#### 4.2.3 多组学机制探索

结合多组学数据：通过检测炎症因子（如 IL-6）、胰岛素水平以及 APOE 基因型，构建一个更精细的风险预测模型，因人而异地提供精准医疗方案。

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## 5. 研究总结

### 5.1 回应假设1

Hypothesis 1: 不同肥胖等级下，2型糖尿病与老年痴呆均显著相关

结果验证：成立 (交互作用  $P > 0.05$ )。

糖尿病对大脑的危害具有高度的普遍性。

### 5.1 回应假设2

Hypothesis 2: 在T2D患者中，相比于正常体重或低体重人群，超重或肥胖可能与较低的痴呆风险相关

结果验证：成立 (基于亚洲标准  $OR\ 1.97 > 2.31$ )。

在糖尿病患者中，超重或肥胖可能降低老年痴呆的风险

# 不同肥胖等级下2型糖尿病与老年痴呆相关性研究

## Q&A

### 问题 1：肥胖是否改变了糖尿病与老年痴呆的关联强度？

从统计学交互检验来看，肥胖并没有改变关联的‘方向’（交互项  $P > 0.05$ ），即糖尿病的危害在各组中普遍存在。但存在降低风险的趋势。

### 问题 2：哪类糖尿病患者患老年痴呆风险较高？

Underweight组（远高于其他组）；但也存在数据误差。

### 问题 3：在糖尿病患者群体中，高BMI是否能抑制患老年痴呆？

取决于如何定义高 BMI，本研究中的亚洲标准下超重组确实表现出了某种抑制作用。但对于极度肥胖，这种保护效应并未进一步增强。

### 问题 4：在肥胖人群中，这种相关性是否依然显著，还是会减弱？

依然显著（ $OR > 1$ ），但相比其他组有减弱的趋势。

1.研究目的和背景

2.研究方法

3.研究结果

4.局限

5.总结