

网络出版时间: 2025-06-30 13:39:57 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250629.2054.003>

LE8 评分与糖尿病的关系及甲基丙二酸 的中介效应分析

凌炳睿^{1,2}, 黄琪惠^{1,2}, 华天凤^{1,2}, 杨 旻^{1,2}, 唐伦先^{1,3}(安徽医科大学第二附属医院¹ 重症医学科二病区、² 心肺复苏与危重症医学实验室, 合肥 230601;³ 同济大学附属东方医院急诊内科, 上海 200120)

摘要 目的 评估生命八要素(LE8)评分与糖尿病(DM)之间的关联,并探讨甲基丙二酸(MMA)的中介效应。方法 基于2011—2014年美国国家健康与营养调查的横断面数据,采用加权多变量 Logistic 回归分析 LE8 评分与 DM 的关联,并构建中介模型评估 MMA 的中介作用。结果 加权多变量 Logistic 回归分析显示 LE8 评分与 DM 风险呈显著负相关,调整混杂因素后,LE8 每增加 1 分,DM 风险降低 7% ($OR = 0.93$, 95% $CI: 0.92 \sim 0.93$, $P = 0.0001$);循环 MMA 水平与 DM 之间无相关性 ($OR = 0.99$, 95% $CI: 0.89 \sim 1.10$, $P = 0.8868$)。进一步亚组分析发现,60 岁以下人群中,循环 MMA 水平与 DM 呈正相关 ($OR = 1.39$, 95% $CI: 1.19 \sim 1.62$, $P < 0.0001$);中介分析表明循环 MMA 水平在 LE8 与 DM 之间存在中介作用,中介比率为 1.5% ($P < 0.0001$)。结论 LE8 高分能显著降低 DM 风险,循环 MMA 水平可能在其中发挥作用,尤其对特定人群(<60 岁个体)更为敏感。

关键词 糖尿病;生命八要素;甲基丙二酸;中介分析;加权多变量 Logistic 回归;美国国家健康与营养调查

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)07-1305-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.020

近年来,糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率持续上升,已成为全球性的重大公共卫生挑战,其中,心血管疾病是其最常见且致死率最高的并发症之一。研究^[1-2]表明,DM 患者发生心血管事件的风险显著高于非 DM 人群,表明在 DM 防控中强化心血管健康的早期干预具有重要意义。美国心脏协会提出的“生命八要素”(life's essential 8, LE8)作为评估心血管健康的新标准,融合了生活行为与临床指标,较原有的“生命简单七项”更为全面和科学。已有研究^[3]显示,LE8 评分与心血管疾病的发生风险呈显著负相关,但其与 DM 发病风险之间的关系尚不明确,相关机制亦未被充分阐明。近年来,甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)作为维生素 B₁₂ 营养状态及线粒体功能的敏感生物标志物,已引起广泛关注^[4]。研究^[5]提示,维生素 B₁₂ 缺乏可能与 DM 和心血管风险密切相关。而 MMA 升高可能通过影响能量代谢、诱导氧化应激等机制,参与代谢相关疾病的发生发展^[6]。然而, MMA 是否在 LE8 评

分与 DM 风险之间发挥中介作用,当前尚缺乏系统性的研究证据。因此,该研究旨在探讨 LE8 评分与 DM 发病风险之间的关联,并进一步评估 MMA 在其中可能发挥的中介作用,为预防 DM 提供新思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究基于美国国家健康与营养调查(national health and nutrition examination survey, NHANES)数据,涵盖了非机构化的美国平民,每两年发布一次调查结果。调查包括问卷、体检和生物样本分析,设计经美国国家健康统计中心伦理审查委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。纳入标准:20 岁及以上,非孕妇,具备完整的需评估协变量信息[婚姻状况、贫困收入比(poverty income ratio, PIR)、教育、饮酒等]以及存在 LE8 评分与 DM 信息的个体。本研究使用了 2011—2014 年两周周期的数据,共 19 931 例参与者。首先,排除 <20 岁($n = 8\ 602$)和孕妇($n = 122$),因缺少 LE8 评分排除 3 412 例,最终因其他数据缺失(婚姻状况、PIR、教育、饮酒)排除 882 例,最终纳入分析的参与者共 6 913 例(图 1)。

1.2 方法

1.2.1 DM、LE8 和 MMA 在 2011—2014 年 NHANES

2025-03-15 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82072134)

作者简介:凌炳睿,女,硕士研究生;

唐伦先,女,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: 456tlix@163.com

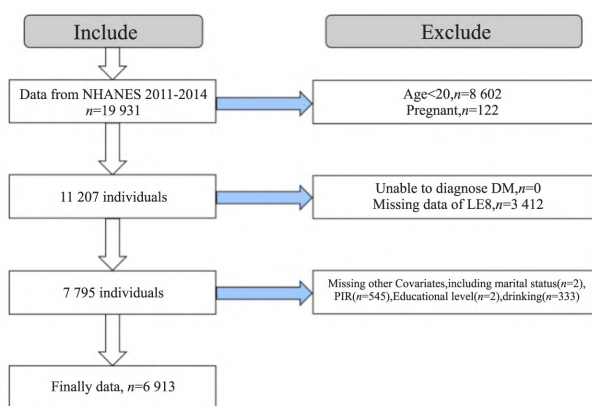


图1 参与者纳入和排除流程图

Fig. 1 Flowchart of participant inclusion and exclusion

队列中,DM定义和LE8评分的特定算法已经发布^[7]。根据LE8总评分,心血管健康水平被分为三类:高水平(80~100分)、中等水平(50~<80分)和低水平(0~<50分)。自2011年起,血清MMA水平通过标准化的液相色谱-串联质谱法进行评估,详细说明可在NHANES网站上查阅(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>)。目前,尚无标准化的MMA水平分类。因此,本研究参考既往文献^[8]将MMA水平分为4个等级:极低(<120 μmol/L)、低(120~<175 μmol/L)、中等(175~<250 μmol/L)和高(≥250 μmol/L)。

1.2.2 协变量评估 本研究纳入了以下协变量:年龄、性别、种族、教育水平、婚姻状况、饮酒状况、PIR、维生素B₁₂水平,相关信息通过NHANES问卷调查与实验室检测获得。体质指数(body mass index, BMI)由体检测量获得。种族分类包括墨西哥裔美国人、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、其他西班牙裔以及其他种族。教育水平分为高中以下、高中毕业及高中以上三类。

饮酒状况作为重要的行为学协变量,依据NHANES中的分类标准,将参与者分为五类:①重度饮酒者:女性每日饮酒≥3个标准杯,男性每日饮酒≥4个标准杯,或每月有5 d及以上的暴饮行为;②中度饮酒者:女性每日饮酒≥2个标准杯,男性每日饮酒≥3个标准杯,或每月有2 d及以上的暴饮行为;③轻度饮酒者:女性每日饮酒≤1个标准杯,男性每日饮酒≤2个标准杯;④既往饮酒者:一生中曾饮酒≥12个标准杯,但在过去1年内未饮酒,或终生饮酒≥12个标准杯但在过去1年中未饮酒;⑤从不饮酒者:一生中饮酒量<12个标准杯。

健康饮食指数(healthy eating index, HEI)是衡量饮食质量的重要工具,基于美国膳食指南评估参与者的膳食健康状况,分数越高表示饮食越健康。HEI包括13个饮食成分,如蔬菜、水果、全谷物、蛋白质等,通过综合得分反映个人饮食的健康水平。

1.3 统计学处理 数据分析遵循NHANES的分析指南,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以 $n(\%)$ 表示。对DM和非DM参与者的基线特征进行比较,连续变量比较使用 t 检验,分类变量比较使用 χ^2 检验。采用加权多变量Logistic回归模型,探讨LE8与DM、MMA与DM之间的关联,并调整了潜在的混杂因素。采用限制性立方样条模型分析潜在的非线性关系。采用中介分析评估MMA在LE8与DM之间的效应比例。所有分析均使用SAS 9.4和R 4.2.1版软件进行,统计显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究人群的基线特征 在6 913例参与者中有1 121例(16.2%)的参与者被诊断为DM。DM组与非DM组在年龄、PIR、血清MMA、种族、教育水平、饮酒情况、LE8评分、身体活动、睡眠质量、BMI、血脂水平、血糖及血压评分等方面差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与非DM组比较,DM组参与者年龄更大,PIR更低,受教育程度更低。饮酒模式方面,DM组中既往饮酒者比例更高,重度和中度饮酒者比例更低。此外,DM组的血清MMA水平更高。在LE8的组成部分中,DM组的身体活动评分、睡眠评分、BMI、血脂、血糖及血压评分均低于非DM组。饮食评分及尼古丁暴露在两组之间差异无统计学意义。见表1。

2.2 LE8与DM关联 DM组与非DM组的LE8评分存在显著差异。加权Logistic回归进一步明确了LE8评分与DM之间的关系。在未调整模型中,LE8评分每增加1分,DM风险降低7% ($OR = 0.93$, 95% CI : 0.92~0.93, $P = 0.0001$)。提示LE8评分与DM风险之间存在显著负相关关系。在调整混杂因素后,该相关性依然显著,与低LE8评分组比较,中等LE8评分组参与者的DM风险下降了76% ($OR = 0.24$, 95% CI : 0.20~0.29, $P = 0.0001$),高LE8评分组参与者的DM风险显著降低了97% ($OR = 0.03$, 95% CI : 0.02~0.05, $P = 0.0001$)。多因素校正模型分析显示,LE8评分升高与DM发病风险降低存在显著关联,该关联强度在调整人口

学特征、代谢指标及生活方式等潜在混杂因素后仍保持统计学意义($P < 0.0001$),见表 2。

2.3 MMA 与 DM 关联 加权多变量 Logistic 回归分析显示,在未调整模型中,血清 MMA 水平与 DM

表 1 研究人群的基线特征 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]Tab. 1 Baseline characteristics of the study population by diabetes status [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

Variables	Total($n = 6\,913$)	Non-DM($n = 5\,792$)	DM($n = 1\,121$)	<i>P</i> value
Age (year)	47.95 $\pm$ 0.51	46.24 $\pm$ 0.52	60.01 $\pm$ 0.53	<0.000 1
PIR	3.01 $\pm$ 0.08	3.06 $\pm$ 0.08	2.63 $\pm$ 0.07	<0.000 1
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	453.43 $\pm$ 6.52	450.00 $\pm$ 7.17	477.69 $\pm$ 12.03	0.060 0
MMA	169.45 $\pm$ 2.18	165.73 $\pm$ 2.41	195.86 $\pm$ 5.21	<0.000 1
Log MMA	7.23 $\pm$ 0.01	7.21 $\pm$ 0.02	7.40 $\pm$ 0.03	<0.000 1
Gender				0.460 0
Male	3 396 (48.95)	2 833 (48.75)	563 (50.35)	
Female	3 517 (51.05)	2 959 (51.25)	558 (49.65)	
Race				0.004 0
Mexican American	754 (7.53)	605 (7.38)	149 (8.60)	
Non-Hispanic Black	1 519 (10.01)	1 210 (9.53)	309 (13.39)	
Non-Hispanic White	3 094 (70.41)	2 647 (71.01)	447 (66.12)	
Other Hispanic	610 (5.31)	502 (5.30)	108 (5.45)	
Other Race	936 (6.74)	828 (6.79)	108 (6.44)	
Marital Status				0.900 0
Non-single	4 030 (63.06)	3 371 (63.03)	659 (63.28)	
Single	2 883 (36.94)	2 421 (36.97)	462 (36.72)	
Education				< 0.000 1
< High school	429 (3.69)	281 (3.07)	148 (8.11)	
High school	2 358 (30.23)	1 915 (28.95)	443 (39.34)	
> High school	4 126 (66.08)	3 596 (67.99)	530 (52.56)	
Drinking				<0.000 1
Never	909 (10.35)	725 (9.89)	184 (13.55)	
Former	1 187 (14.31)	846 (12.59)	341 (26.47)	
Mild	2 406 (37.16)	2 047 (37.16)	359 (37.15)	
Moderate	1 087 (17.79)	992 (19.03)	95 (8.99)	
Heavy	1 324 (20.40)	1 182 (21.32)	142 (13.84)	
LE8	68.74 $\pm$ 0.42	70.71 $\pm$ 0.38	54.87 $\pm$ 0.68	<0.000 1
LE8 factors				
HEI-2015 diet score	39.77 $\pm$ 0.72	39.75 $\pm$ 0.82	39.94 $\pm$ 1.31	0.910 0
Physical activity score	73.38 $\pm$ 0.86	75.89 $\pm$ 0.84	55.69 $\pm$ 2.11	<0.000 1
Nicotine exposure score	72.20 $\pm$ 0.92	72.19 $\pm$ 1.03	72.26 $\pm$ 1.41	0.960 0
Sleep health score	82.87 $\pm$ 0.51	83.20 $\pm$ 0.54	80.54 $\pm$ 1.02	0.020 0
Body mass index score	60.86 $\pm$ 0.70	63.69 $\pm$ 0.67	40.78 $\pm$ 1.30	<0.000 1
Blood lipids score	64.69 $\pm$ 0.69	65.28 $\pm$ 0.72	60.49 $\pm$ 1.35	0.002 0
Blood glucose score	86.06 $\pm$ 0.41	92.74 $\pm$ 0.25	38.80 $\pm$ 0.81	<0.000 1
Blood pressure score	70.11 $\pm$ 0.64	72.89 $\pm$ 0.65	50.47 $\pm$ 1.25	<0.000 1

表 2 LE8 与 DM 之间的关联

Tab. 2 Association between LE8 and DM

DM	Crude model ^a		Model 1 ^b		Model 2 ^c	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
LE8	0.93 (0.92 – 0.93)	0.000 1	0.93 (0.93 – 0.94)	0.000 1	0.93 (0.93 – 0.94)	0.000 1
LE8						
0 – <50	Ref		Ref		Ref	
50 – <80	0.20 (0.19 – 0.25)	0.000 1	0.21 (0.19 – 0.27)	0.000 1	0.24 (0.20 – 0.29)	0.000 1
80 – 100	0.02 (0.01 – 0.03)	0.000 1	0.03 (0.02 – 0.04)	0.000 1	0.03 (0.02 – 0.05)	0.000 1
<i>P</i> for trend	<0.000 1		<0.000 1		<0.000 1	

^aCrude model: No adjustments; ^bModel 1: Adjusted for age, sex, and race; ^cModel 2: Adjusted for marital status, education level, PIR, and alcohol consumption in addition to the adjustments in Model 1.

风险存在显著关联。MMA 每增加 1 个单位,DM 风险增加 44% ($OR = 1.44$, 95% CI : 1.32 ~ 1.57, $P = 0.0001$)。当 MMA 水平按四分位分组分析时,与极低水平组,中等水平组和高水平组的 DM 风险分别增加 46% ($OR = 1.46$, 95% CI : 1.21 ~ 1.75, $P = 0.0001$) 和 108% ($OR = 2.08$, 95% CI : 1.71 ~ 2.54, $P = 0.0001$)。然而在调整潜在混杂因素后, MMA 与 DM 的关联强度明显减弱,未达到统计学意义。见表 3。

2.4 亚组分析 为了进一步探索这种关系在不同人群特征中的稳健性,本研究进行了亚组分析。在年龄亚组分析中,发现 60 岁以下人群中, MMA 与 DM 呈正相关($OR = 1.39$, 95% CI : 1.19 ~ 1.62, $P < 0.0001$)。在性别亚组分析中,尽管男性和女性组均未达到统计学显著性,但男性组中 MMA 与 DM 呈负相关,而女性组则呈正相关($OR = 1.14$,

95% CI : 0.98 ~ 1.32, $P = 0.0926$)。亚组分析表明, MMA 与 DM 的关联因不同人群特征而异,尤其是在 60 岁以下人群中观察到显著的交互作用($P < 0.05$),见图 2。

此外,采用平滑曲线拟合来识别 LE8、MMA 与 DM 之间的非线性关联。LE8 评分与 DM 风险显著相关,较高的 LE8 评分与较低的 DM 发生率相关(图 3A)。限制性立方样条模型进一步证实了这一非线性关系(非线性 $P = 0.0002$),表明较高的 LE8 评分可能显著降低 DM 的风险(图 3B)。随着 MMA 水平的升高,DM 的发生风险增加(图 3C)。在较低的水平下,DM 的发生概率相对稳定,但一旦 MMA 值超过某一临界点,DM 风险急剧上升,提示 MMA 水平升高可能与 DM 的高发病率相关。年龄分层分析显示,在 60 岁以下人群中, MMA 水平升高与 DM 风险增加相关(图 3D)。

表 3 MMA 与 DM 的关联
Tab. 3 Association between MMA and DM

DM	Crude model ^a		Model 1 ^b		Model 2 ^c	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
MMA	1.44 (1.32 ~ 1.57)	0.0001	1.04 (0.94 ~ 1.15)	0.4894	0.99 (0.89 ~ 1.10)	0.8868
MMA						
< 120 $\mu\text{mol/L}$	Ref		Ref		Ref	
120 ~ < 175 $\mu\text{mol/L}$	1.04 (0.88 ~ 1.22)	0.6635	0.80 (0.67 ~ 0.96)	0.0143	0.80 (0.67 ~ 0.96)	0.0153
175 ~ < 250 $\mu\text{mol/L}$	1.46 (1.21 ~ 1.75)	0.0001	0.88 (0.72 ~ 1.09)	0.2449	0.84 (0.68 ~ 1.04)	0.1150
≥ 250 $\mu\text{mol/L}$	2.08 (1.71 ~ 2.54)	0.0001	1.02 (0.81 ~ 1.28)	0.8701	0.93 (0.73 ~ 1.18)	0.5378
P for trend	< 0.0001		0.4894		0.8868	

^aCrude model: No adjustments; ^bModel 1: Adjusted for age, sex, and race; ^cModel 2: Adjusted for marital status, education level, PIR, and alcohol consumption in addition to the adjustments in Model 1.

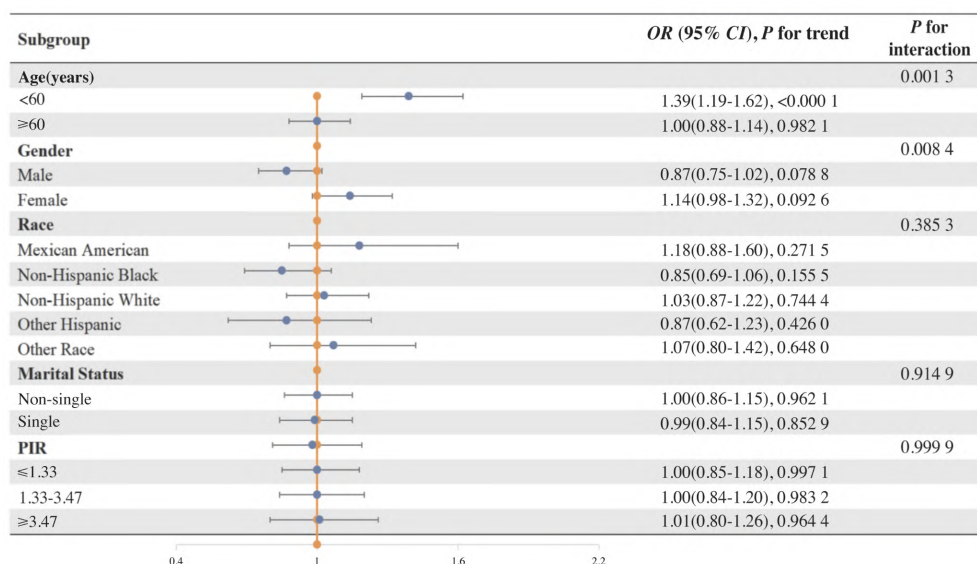


图 2 亚组分析 MMA 与 DM 的相关性

Fig. 2 Subgroup analysis of the association between MMA and DM

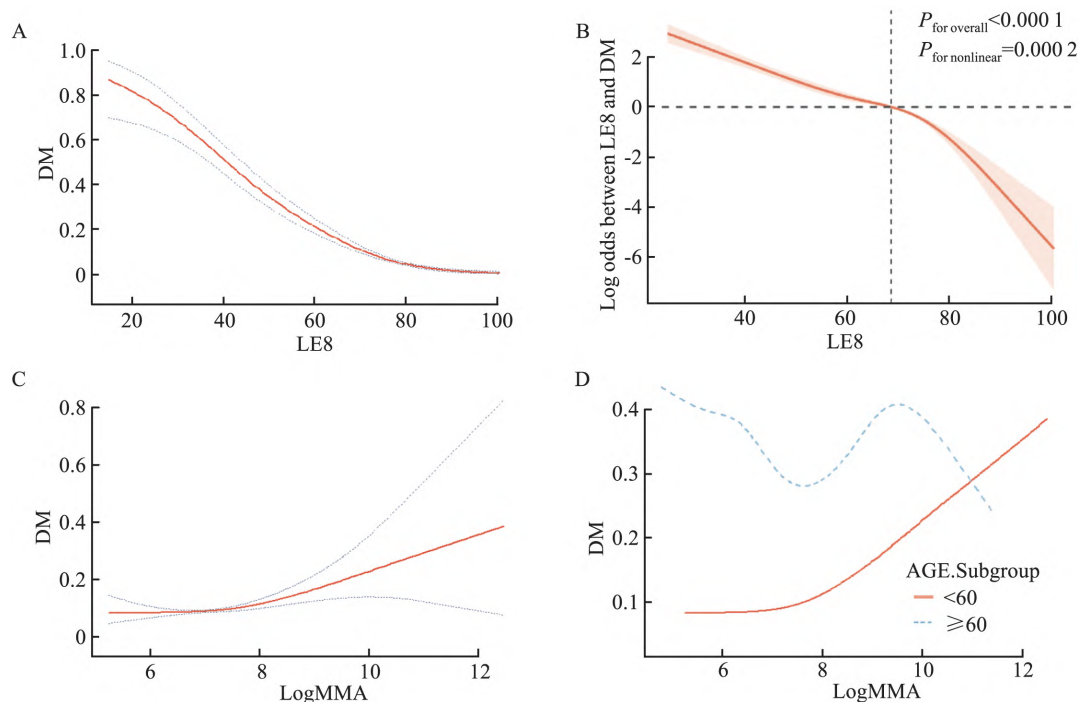


图3 LE8、MMA 和 DM 的平滑曲线分析

Fig. 3 Smoothed curve analysis of LE8 , MMA and DM

A: LE8 score and DM risk; B: Nonlinear relationship between LE8 score and DM; C: LogMMA and DM risk; D: Positive association between LogMMA and DM.

表4 MMA 在 LE8 和 DM 之间的中介分析

Tab. 4 Mediation analysis of MMA between LE8 and DM

Effect type	Estimate	95% CI lower	95% CI upper	P value
Total effect	-0.168 793	-0.180 243	-0.157 194	<0.000 1
Mediation effect (average)	-0.002 539	-0.003 932	-0.001 375	<0.000 1
Direct effect (average)	-0.166 254	-0.177 677	-0.154 864	<0.000 1
Proportion mediated (average)	0.015 042	0.008 150	0.023 125	<0.000 1

2.5 中介分析 在调整了潜在的混杂因素后,中介分析表明循环中 MMA 水平在 LE8 与 DM 之间的关系中起到了显著的中介作用,中介比率为 1.5% ($P < 0.000 1$)。这提示 LE8 评分可能通过影响循环中的 MMA 水平,进而导致 DM 风险的变化,见表 4。

3 讨论

本研究发现,LE8 评分与 DM 风险呈显著负相关,且存在非线性特点;较高的 LE8 评分与更低的 DM 发生率相关,强调了健康生活方式在 DM 防控中的重要作用。此外,MMA 水平与 DM 风险呈正相关,且在不同年龄组中呈现异质性,特别是在 60 岁以下人群中,MMA 水平升高与 DM 风险显著增加相关。

LE8 评分作为一种综合性心血管健康评估工

具,不仅反映了生活方式,也能较好地捕捉代谢状态。本研究结果与既往研究一致^[9],支持了健康生活方式在降低 DM 及其并发症风险方面的保护作用。无论是否调整混杂因素,较高 LE8 评分均与 DM 风险降低相关,进一步强调了饮食、运动、戒烟及体质量管理等行为干预的综合效果。值得注意的是,即便 LE8 评分较高,部分人群仍可能存在 DM 相关并发症风险,如血管病变和肾损伤^[10]。这提示健康行为虽能显著降低风险,但不能完全消除遗留风险,需长期、多维度干预。

本研究在未调整模型中观察到 MMA 水平与 DM 风险呈正向关系,但在调整多项混杂因素后,该关联减弱并失去统计学意义。进一步的分层分析提示该关联具有年龄特异性:在 60 岁以下人群中,MMA 水平升高与 DM 风险增加显著相关,而在 60 岁及以上人群中,MMA 与 DM 风险的关系则表现出

非线性趋势。MMA 作为线粒体代谢功能及维生素 B₁₂ 状态的敏感生物标志物,其升高提示潜在的代谢紊乱、氧化应激增加及胰岛素抵抗,这可能是 DM 风险增加的重要机制^[11]。中介分析进一步揭示,MMA 在 LE8 评分与 DM 风险之间发挥了部分中介作用,尽管中介效应比例较低(1.5%),但差异有统计学意义。这提示 LE8 评分通过改善线粒体代谢功能、降低 MMA 水平,从而部分影响 DM 的发生。这一发现为理解健康生活方式通过代谢途径预防 DM 提供了新的生物学证据。

生活方式与线粒体功能密切相关。适量运动可促进线粒体生物合成和抗氧化防御,健康饮食有助于减少活性氧的生成并维持线粒体稳态;而久坐、吸烟和睡眠不足则可能加剧线粒体功能障碍,加速代谢损伤^[12]。特别是,饮食不当和长期服用二甲双胍等药物可能影响维生素 B₁₂ 吸收,间接通过 MMA 水平变化影响能量代谢,进一步增加 DM 风险^[13]。

性别亚组分析提示,MMA 与 DM 风险的关系在男性与女性中呈现不同的趋势,尽管未达到显著水平。这可能反映了性激素水平、代谢特征及生活方式差异对线粒体功能和胰岛素敏感性的调节作用。女性在绝经后雌激素水平下降^[14],可能加剧线粒体功能受损及糖代谢紊乱;而男性可能通过睾酮相关机制在一定程度上抵消部分线粒体损伤的代谢后果^[15]。该发现为进一步探索性别差异背景下的代谢干预提供了线索。

目前,关于 LE8 评分、MMA 水平及 DM 之间的关联研究仍较为有限。考虑到 MMA 作为维生素 B₁₂ 代谢与线粒体功能的标志物,与 DM 及心血管健康密切相关,本研究的发现具有重要的理论意义与应用价值。既往研究^[16]已表明,维生素 B₁₂ 缺乏可通过高同型半胱氨酸、氧化应激及炎症途径加重胰岛素抵抗,而线粒体功能障碍则通过降低 ATP 合成和破坏葡萄糖代谢,进一步促进 DM 的发生。因此,MMA 可能成为健康生活方式干预效果评估及 DM 风险预测的重要生物学桥梁。

尽管本研究具有较大样本量,但仍存在一些局限。首先,由于研究为横断面设计,无法推断因果关系,需通过前瞻性研究进一步验证。其次,样本主要来自美国人群,缺乏其他地区数据,地区差异可能影响结果的普适性。最后,尽管 MMA 在 LE8 与 DM 风险之间具有显著中介效应,但比例有限,提示 LE8 的保护作用可能更多通过改善整体代谢健康、减少炎症和改善胰岛素敏感性等途径实现,未来研究需

进一步细化和验证这些潜在机制。

综上所述,本研究首次揭示了 LE8 评分、MMA 水平与 DM 风险之间的关联及其潜在代谢机制,强调了健康生活方式在预防 DM 中的核心作用,并提出 MMA 作为代谢生物标志物的重要研究价值,为今后个性化干预策略和代谢疾病预防提供了新的研究方向。

参考文献

- [1] Gyldenkerne C, Mortensen M B, Kahlert J, et al. 10-year cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(16): 1583–94. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.015.
- [2] 滕夏虹,陈帅,邹春林,等. 1 型糖尿病食蟹猴左室心肌组织超微结构变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(5): 759–63. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2022.05.016.
- [2] Teng X H, Chen S, Zou C L, et al. Ultrastructural changes in left ventricular myocardium of type 1 diabetic mellitus Cynomolgus monkeys[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(5): 759–63. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2022.05.016.
- [3] Ma H, Wang X, Xue Q, et al. Cardiovascular health and life expectancy among adults in the United States[J]. *Circulation*, 2023, 147(15): 1137–46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062457.
- [4] Tejero J, Lazure F, Gomes A P. Methylmalonic acid in aging and disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3): 188–200. doi: 10.1016/j.tem.2023.11.001.
- [5] Liu Y, Geng T, Wan Z, et al. Associations of serum folate and vitamin B₁₂ levels with cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(1): e2146124. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46124.
- [6] Lin G, Zhan F, Jin L, et al. The association between methylmalonic acid, a biomarker of mitochondrial dysfunction, and risk of prostate cancer[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(6): 1879–85. doi: 10.1007/s11255–024–03944–7.
- [7] Lloyd-Jones D M, Allen N B, Anderson C A M, et al. Life's essential 8: updating and enhancing the American heart association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 146(5): e18–e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
- [8] Wang S, Liu Y, Liu J, et al. Mitochondria-derived methylmalonic acid, a surrogate biomarker of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101741. doi: 10.1016/j.redox.2020.101741.
- [9] Geng T, Zhu K, Lu Q, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: a cohort study[J]. *PLoS Med*, 2023, 20(1): e1004135. doi: 10.1371/journal.pmed.1004135.

- [10] Gao J , Liu Y , Ning N , et al. Better life's essential 8 is associated with lower risk of diabetic kidney disease: a community-based study[J]. *J Am Heart Assoc* , 2023 , 12(17) : e029399. doi: 10.1161/JAHA.123.029399.
- [11] Vargas-Mendoza N , Angeles-Valencia M , Morales-González A , et al. Oxidative stress , mitochondrial function and adaptation to exercise: new perspectives in nutrition[J]. *Life (Basel)* , 2021 , 11(11) : 1269. doi: 10.3390/life11111269.
- [12] Haynes P R , Pyfrom E S , Li Y , et al. A neuron-Glia lipid metabolic cycle couples daily sleep to mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Neurosci* , 2024 , 27(4) : 666 – 78. doi: 10.1038/s41593 – 023 – 01568 – 1.
- [13] Sayedali E , Yalin A E , Yalin S. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes[J]. *World J Diabetes* , 2023 , 14(5) : 585 – 93. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.585.
- [14] Liu Y , Wang S , Zhang X , et al. The regulation and characterization of mitochondrial-derived methylmalonic acid in mitochondrial dysfunction and oxidative stress: from basic research to clinical practice[J]. *Oxid Med Cell Longev* , 2022 , 2022: 7043883. doi: 10.1155/2022/7043883.
- [15] Tishova Y , Kalinchenko S , Mskhalaya G , et al. Testosterone therapy reduces insulin resistance in men with adult-onset testosterone deficiency and metabolic syndrome. Results from the Moscow Study , a randomized controlled trial with an open-label phase[J]. *Diabetes Obes Metab* , 2024 , 26(6) : 2147 – 57. doi: 10.1111/dom.15520.
- [16] Krako Jakovljevic N , Pavlovic K , Jotic A , et al. Targeting mitochondria in diabetes[J]. *Int J Mol Sci* , 2021 , 22(12) : 6642. doi: 10.3390/ijms22126642.

Association between LE8 and diabetes and the mediating role of methylmalonic acid

Ling Bingrui^{1 2} , Huang Qihui^{1 2} , Hua Tianfeng^{1 2} , Yang Min^{1 2} , Tang Lunxian^{1 3}

(¹The Second Dept of Intensive Care Unit , ²The Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601;

³Dept of Emergency Internal Medicine , Shanghai East Hospital , School of Medicine , Tongji University , Shanghai 200120)

Abstract *Objective* To assess the association between Life eight (LE8) scores and diabetes mellitus (DM) , and to examine the mediating effect of Methylmalonic acid (MMA) . *Methods* Based on cross-sectional data from the 2011—2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) , weighted multivariable logistic regression analyses were conducted to assess the association between the LE8 score and DM. A mediation model was further constructed to evaluate the mediating effect of MMA. *Results* The weighted multivariable logistic regression analysis showed a significant negative correlation between LE8 score and the risk of DM. After adjusting for potential confounders , a 1-point increase in LE8 was associated with a 7% reduction in DM risk (*OR* = 0.93 , 95% *CI*: 0.92 – 0.93 , *P* = 0.000 1) . In contrast , the level of circulating MMA did not show a statistically significant relationship with DM risk (*OR* = 0.99 , 95% *CI*: 0.89 – 1.10 , *P* = 0.886 8) . Further subgroup analysis by age revealed that in participants under 60 years of age , circulating MMA levels were positively associated with DM risk (*OR* = 1.39 , 95% *CI*: 1.19 – 1.62 , *P* < 0.000 1) . Mediation analysis indicated that circulating MMA levels played a partial mediating role in the relationship between LE8 and DM , with a mediation ratio of 1.5% (*P* < 0.000 1) . *Conclusion* High LE8 scores significantly reduce the risk of DM , and circulating MMA levels may play a role in this , particularly among individuals younger than 60 years (individuals < 60 years of age) .

Key words diabetes mellitus; life's essential 8; methylmalonic acid; mediation analysis; weighted multivariable Logistic regression; national health and nutrition examination survey

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82072134)

Corresponding author Tang Lunxian , E-mail: 456tlx@163.com