



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Public Health—Article

糖尿病前期成年人综合健康生活方式与糖尿病、心血管疾病、癌症和死亡的关联——中美英四队列研究

涂周正^{a, #}, 卢琪^{a, #}, 张言博^{a, #}, 舒哲^b, 赖雨薇^a, 马梦男^a, 夏鹏飞^a, 耿婷婷^a, 陈俊祥^a, 李越^a, 吴林晶^a, 欧阳静^a, 戎志^a, 丁雄^b, 韩旭^c, 陈朔华^c, 何美安^a, 张晓敏^a, 刘烈刚^a, 邱堂春^a, 吴寿岭^{c, *}, 刘刚^{a, *}, 潘安^{a, *}

^a Key Laboratory of Environment and Health of the Ministry of Education, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

^b School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

^c Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 August 2021

Revised 8 February 2022

Accepted 1 March 2022

Available online 17 May 2022

关键词

糖尿病前期

生活方式

糖尿病

心血管疾病

癌症

死亡

摘要

在糖尿病前期人群中,采取健康的生活方式可以有效预防糖尿病的发生。然而,健康生活方式与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、癌症和死亡的长期风险之间的关联尚不清晰。本文旨在探究糖尿病前期人群中综合健康生活方式与上述多种健康结局之间的关联。本研究纳入的121 254名糖尿病前期研究对象来自以下4个前瞻性队列,包括中国的东风-同济(Dongfeng-Tongji, DFTJ)队列和开滦研究,英国生物银行(UK Biobank, UKB)和美国的国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES;仅用于死亡分析)。随访期间,共诊断了18 333例新发糖尿病病例、10 829例新发心血管疾病病例、6926例新发癌症病例和9877例全因死亡。本文基于5个因素(从不吸烟或戒烟超过10年、适量饮酒、充足的体力活动、健康膳食和理想的腰围)构建综合健康生活方式评分。各因素均被分为健康水平(赋1分)和不健康水平(赋0分),评分的加和为综合健康生活方式评分(0~5分)。首先,采用Cox比例风险回归模型计算每个队列中综合健康生活方式评分与健康结局之间的关联;然后,通过随机效应模型的荟萃分析合并各独立队列结果的多变量校正的风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(confidence interval, CI)。与生活方式最不健康(评分为0~1分)的研究对象相比,生活方式最健康(评分为4~5分)的研究对象具有更低的糖尿病、心血管疾病、癌症和死亡风险,合并的HR(95% CI)分别为0.57(0.48~0.69)、0.67(0.62~0.73)、0.80(0.73~0.88)和0.54(0.42~0.70)。根据研究对象的基线人口学特征和代谢健康状况进行亚组分析的结果也与主要分析的结果一致。总而言之,本研究对来自三个国家的4个队列的合并分析表明,在糖尿病前期人群中,坚持更健康的生活方式与糖尿病及主要并发症的发生风险降低有关。本研究的发现为临床指南和公共卫生政策提供了可靠证据。

© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

糖尿病前期的典型特征是血糖或糖化血红蛋白 (he-

moglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 水平高于正常,但低于糖尿病诊断的阈值[1–2]。目前,糖尿病前期在全球范围内高发并受到广泛关注,在中国、英国和美国成年人中的发生率为

* Corresponding authors.

E-mail addresses: panan@hust.edu.cn (A. Pan), liugang026@hust.edu.cn (G. Liu), drwusl@163.com (S.-L. Wu).

These authors contributed equally to this work.

2095-8099/© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2023, 22(3): 141–148

引用本文: Zhou-Zheng Tu, Qi Lu, Yan-Bo Zhang, Zhe Shu, Yu-Wei Lai, Meng-Nan Ma, Peng-Fei Xia, Ting-Ting Geng, Jun-Xiang Chen, Yue Li, Lin-Jing Wu, Jing Ouyang, Zhi Rong, Xiong Ding, Xu Han, Shuo-Hua Chen, Mei-An He, Xiao-Min Zhang, Lie-Gang Liu, Tang-Chun Wu, Shou-Ling Wu, Gang Liu, An Pan. Associations of Combined Healthy Lifestyle Factors with Risks of Diabetes, Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among Adults with Prediabetes: Four Prospective Cohort Studies in China, the United Kingdom, and the United States. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.04.010>

35.3%~38.1% [3-5]。糖尿病前期人群的预后通常会随时间推移而恶化, 糖尿病前期发展为糖尿病的终生风险约为70% [6-8]。此外, 已有研究证明糖尿病前期与糖尿病及并发症[如心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和癌症]以及过早死亡的风险显著增加有关[8-9], 造成了较大的疾病负担[10]。另一方面, 糖尿病前期的成年人也有可能恢复为正常血糖, 每年恢复正常血糖的比例为5%~10% [8]。因此, 有必要识别可改变的风险因素, 以预防或延缓糖尿病前期人群的不良健康结局。

在糖尿病前期人群中开展生活方式干预可以有效预防糖尿病的发生, 这在如大庆糖尿病预防终点研究 (Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study, DQDPOS) [11-13]、芬兰糖尿病预防研究 (Diabetes Prevention Study, DPS) [14]、美国糖尿病预防研究/糖尿病预防结局研究 (Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPP/DPPOS) [15-16]等临床试验, 以及最新的荟萃分析[17-18]中得到证实。然而, 目前尚不清楚健康生活方式是否与糖尿病前期人群中较低的CVD、癌症和死亡风险有关, 以及具体的关联强度[19]。

由于临床试验研究通常更适用于评估短期代谢健康结局而非其他长期健康终点结局, 且通常存在样本量较小、统计能力可能不足、随访时间相对较短等局限性, 难以探讨长期关联强度[19]。因此, 在大型队列研究中开展分析更适用于回答本研究的问题。然而, 据了解, 目前尚无队列研究在糖尿病前期成人中同时探讨综合生活方式与多种健康结局 (包括糖尿病、CVD、癌症和死亡) 的关联。本研究希望通过综合利用中国、英国和美国的4个大型前瞻性队列的数据, 填补相关研究领域的空白, 并为临床指南和公共卫生政策提供证据。

2. 方法

2.1. 实验设计和研究对象

本研究纳入的糖尿病前期参与者来自中国队列[包括东风-同济队列 (Dongfeng-Tongji, DFTJ) 和开滦研究]、英国生物银行 (UK Biobank, UKB) 研究和美国的国家健康和营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)。DFTJ队列于2008年启动, 于2008—2010年从中国十堰的东风汽车公司招募了27 009名退休员工。每五年进行一次随访, 并于2013年新纳入退休人员14 120人。开滦研究于2006年启动, 于2006—2007年在中国唐山开滦 (集团) 有限责任公司招募了101 510名在职 (年满18岁) 或退休员工, 每两年进行一次随访,

并在2008—2009年、2010—2011年和2012—2013年分别新纳入了25 337、10 519和21 651名新的参与者。UKB在2006—2010年, 从英格兰、苏格兰和威尔士的22个评估中心招募了超过500 000名年龄为37~73岁的参与者。NHANES是一项具有全国代表性的美国研究, 采用复杂的多阶段概率抽样设计, 其研究设计和数据收集方法已在过往研究中进行过详细描述[23]。本研究使用NHANES III (1988—1994年) 和NHANES连续调查 (1999—2014年, 每两年为一个周期) 的数据, 共纳入61 202名年满20岁的未怀孕成年人。来自所有队列的参与者均完成了问卷调查、体格检查和实验室检查。在美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 的最新标准[24]中, 糖尿病前期的定义为空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 在5.6~6.9 mmol·L⁻¹ (100~125 mg·dL⁻¹) 范围内, 或HbA_{1c}在5.7%~6.4% (39~47 mmol·mol⁻¹) 范围内, 或餐后两小时血糖 (2-h plasma glucose, 2h PG) 在7.8~11.0 mmol·L⁻¹ (140~199 mg·dL⁻¹) 范围内, 且未被诊断为糖尿病。本研究中4个队列对于糖尿病前期的定义详见附录A的S1部分。

在4个队列中, 共有161 733名参与者在基线时被诊断为糖尿病前期。将现患CVD或癌症、死亡信息缺失、生活方式信息缺失、协变量信息缺失的参与者排除后, 共有121 254名研究对象被纳入进行CVD、癌症和死亡的分析, 其中13 221人来自DFTJ队列, 57 031人来自开滦研究, 41 912人来自UKB, 9 090人来自NHANES。在对糖尿病发病的分析中, 排除了在随访中缺失糖尿病发病信息的566名来自DFTJ队列和6 470名来自开滦研究的研究对象。NHANES未收集参与者多种疾病的发病数据, 因此该研究仅用于死亡分析。这些前瞻性队列研究得到了华中科技大学同济医学院医学伦理委员会 (Medical Ethics Committees of Tongji Medical College at the Huazhong University of Science and Technology; DFTJ队列)、开滦总医院伦理委员会 (Kailuan General Hospital Ethics Committee; 开滦研究)、英国西北多中心研究伦理委员会 (UK North West Multi-Centre Research Ethics Committee; UKB) 和美国国家卫生统计研究伦理审查委员会 (US North West Multi-Centre Research Ethics Committee; NHANES) 的批准。所有参与者均提供了书面知情同意书。详细的纳入和排除标准见附录A中的S1部分和图S1。

2.2. 基线健康生活方式综合评分的构建

根据以往的研究和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 制订的主要非传染性疾病的预防指南[25-

27], 本文基于吸烟、饮酒、体力活动、膳食和腰围这5个主要可改变的生活方式构建了综合健康生活方式评分(表1)。吸烟的健康水平定义为从不吸烟或戒烟10年及以上; 饮酒的健康水平定义为: 女性当前每天摄入1~14 g酒精、男性每天摄入1~28 g酒精。这两个因素的健康水平标准在4个队列中保持一致, 而其他三个因素在不同队列中采取特定标准定义。收集5种生活方式因素的步骤详见附录A中的S1部分。对每种生活方式健康水平评分赋值1分或0分, 每个研究对象的综合健康生活方式评分为5个因素的得分之和, 范围为0~5分, 得分越高表示生活方式越健康。因为得分为0或5的人数较少, 将0~1分和4~5分的研究对象分别合并分析, 以增加统计效能。

2.3. 临床健康结局的定义

本研究的主要结局为糖尿病、CVD、癌症发病以及全因死亡。在两个中国队列中, 根据ADA标准, 糖尿病的发病定义为满足以下情况中的至少一种: 自报医生诊断的2型糖尿病、使用降糖药物、FPG \geq 7.0 mmol \cdot L $^{-1}$ (126 mg \cdot dL $^{-1}$) 或HbA $_{1c}$ \geq 6.5% (48 mmol \cdot mol $^{-1}$) [24]。在

UKB中, 糖尿病发病依照国际疾病分类(第十版修订; ICD-10)编码(E11)确定。在两个中国队列和UKB中, CVD发病由ICD-10编码确定, 包括缺血性心脏病(IHD; ICD-10编码为I20~I25)和脑卒中(I60~I61和I63~I64)。癌症发病也由ICD-10编码(C00~C97)定义。在4个队列中, 死亡原因根据ICD-10编码定义。次要结局包括IHD发病、脑卒中发病、特定部位癌症发病、CVD死亡(I00~I99)和癌症死亡(C00~C97)。为了保证足够的统计效能, 只分析了每个队列中发生率排名前五的特定部位癌症。在NHANES中, 由于缺乏CVD死亡数据, 心血管疾病死亡仅考虑了心脏病死亡。每个队列的结局定义详见附录A中的S1部分。

2.4. 统计分析

针对每个健康生活方式因素, 对来自不同队列的研究对象的基线特征进行统计描述。根据美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention guidelines)给出的分析指南对NHANES数据进行分析, 使用校正抽样权重的方差分析对复杂的调查设计进行解释。在

表1 不同队列中健康生活方式因素的定义

	Healthy level	Unhealthy level
Smoking	• Never smoking or quitting smoking for \geq 10 years	• Current smoking or quitting smoking for <10 years
Alcohol drinking	• Women: 1–14 g ethanol/day; men: 1–28 g ethanol/day	• Women: none or >14 g ethanol/day; men: none or >28 g ethanol/day
Physical activity	• DFTJ cohort: weekly exercise \geq 150 minutes • Kailuan study: weekly exercise \geq 80 minutes • UK Biobank: top third of total physical activity • US NHANES 1999-2014: weekly \geq 150 minutes of moderate-to-vigorous leisure-time physical activity • US NHANES 1988-1994: the top third of metabolic-equivalent-time-weighted frequency of leisure-time physical activity	• DFTJ cohort: weekly exercise <150 minutes • Kailuan study: weekly exercise <80 minutes • UK Biobank: bottom two-thirds of total physical activity • US NHANES 1999-2014: weekly <150 minutes of moderate-to-vigorous leisure-time physical activity • US NHANES 1988-1994: bottom two-thirds of metabolic-equivalent-time-weighted frequency of leisure-time physical activity
Diet	• DFTJ cohort: daily intakes of vegetable and fruit and no daily intakes of meat • Kailuan study: low or medium self-perceived salt intakes • UK Biobank: meeting \geq 5 items of more recent dietary recommendations for cardiovascular health ^a • US NHANES 1999-2014: top 40% of HEI-2010 score ^b • US NHANES 1988-1994: top 40% of HEI-1995 score ^c	• DFTJ cohort: no daily intakes of vegetable or fruit or daily intakes of meat • Kailuan study: high self-perceived salt intakes • UK Biobank: meeting <5 items of more recent dietary recommendations for cardiovascular health ^a • US NHANES 1999-2014: bottom 60% of HEI-2010 score ^b • US NHANES 1988-1994: bottom 60% of HEI-1995 score ^c
Waist circumference	• DFTJ cohort and Kailuan study: waist circumference < 85 cm and 90 cm for women and men, respectively • UK Biobank and US NHANES: waist circumference < 80 cm and 94 cm for women and men, respectively	• DFTJ cohort and Kailuan study: waist circumference \geq 85 cm and 90 cm for women and men, respectively • UK Biobank and US NHANES: waist circumference \geq 80 cm and 94 cm for women and men, respectively

HEI: healthy eating index.

^a Recommendation included fruit intake of \geq 3 servings per day, vegetable intake of \geq 3 servings per day, whole-grain intake of \geq 3 servings per day, shell/fish intake of \geq 2 servings per week, dairy intake of \geq 2 servings per day, refined grain intake of \leq 2 servings per day, processed meat intake of \leq 1 serving per week, unprocessed meat intake of \leq 2 servings per week, and no sugar-sweetened beverage intake.

^b HEI-2010 score included intakes of total and whole fruits, total vegetables, greens and beans, whole grains, dairy, total protein foods, seafood and plant proteins, fatty acids, refined grains, sodium, and empty calories.

^c HEI-1995 score included intakes of grains, vegetables, fruits, milk, meat, total fat, saturated fat, cholesterol, sodium, and a variety of foods.

4个队列中,连续变量用均值±标准差(SD)表示,分类变量用频数 n (%)表示。对于所有健康生活方式评分,采用方差分析检验连续变量的组间差异, χ^2 检验用于检验分类变量的组间差异。

随访时间依据基线日期到发病、死亡或删失日期中最早者的时间计算。DFTJ队列主要结局(即糖尿病发病、CVD、癌症和全因死亡)的删失日期为2018年12月31日,开滦研究为2019年12月31日,NHANES为2015年12月31日(仅死亡结局)。由于数据可及性问题,UKB不同结局的删失日期有所不同:死亡信息更新至2020年4月30日;新发CVD信息在英格兰更新至2020年9月30日,在苏格兰更新至2020年8月31日,在威尔士更新至2018年2月28日;新发糖尿病和癌症信息在英格兰和威尔士更新至2016年3月31日,在苏格兰更新至2015年10月31日,详情在附录A中的S1部分进行描述。

本研究分别在各队列内使用Cox比例风险回归模型,计算单独和综合的健康生活方式与健康结局之间的多变量校正的风险比(hazard ratios, HR)和95%置信区间(confidence interval, CI)。模型的协变量包括基线年龄、性别、种族、婚姻状态、受教育程度、家庭收入、职业、高血压疾病史、癌症家族史、CVD家族史、糖尿病家族史、降压药使用情况、降脂药使用情况、FPG水平或HbA_{1c}水平,以及总胆固醇水平。为了进行趋势性检验,将综合健康生活方式评分作为有序变量纳入Cox比例风险回归模型。由于不同队列的研究设计不同,协变量种类和定义在4个队列中不完全一致,关于协变量的详细信息见附录A中的S1部分。本研究还计算了每个健康生活方式因素与所有主要结局的相关性,在模型中对所有生活方式因素进行共同校正。

本研究根据以下因素进行亚组分析:基线年龄(<65/≥65岁)、性别(男/女)、受教育程度(高中以下/高中及以上)、正常体重(中国人群:18.5~23.9 kg·m⁻²;美国和英国人群:18.5~24.9 kg·m⁻²)/非正常体重[28]、高血压疾病史(是/否)、血脂水平(未使用降脂药物前提下,血液总胆固醇水平低于5.2 mmol·L⁻¹,是/否)[29]和血糖水平(中国人群中FPG为6.1~6.9 mmol·L⁻¹/5.6~6.0 mmol·L⁻¹,美国和英国人群中HbA_{1c}为6.0%~6.4%/5.7%~5.9%)[24]。使用元回归分析估计亚组间差异的 P 值。为减小I型错误发生的概率,考虑Bonferroni校正,共进行了119组亚组分析,将 P 值低于0.0004(0.05/119)定义为显著。

此外,本研究还进行了多种敏感性分析。第一,将饮酒的健康水平重新定义为不饮酒或适度饮酒(女性每天酒精摄入量低于14 g,男性每天酒精摄入量低于28 g)[30]。

第二,排除随访两年以内发生的事件,以尽量减少潜在的反向因果关系。第三,使用多重填补法对缺失数据进行填补,以减少无应答偏倚。第四,使用死亡竞争风险模型进行分析,并计算相应的HR[31]。第五,为了探讨每个健康生活方式因素对结局的贡献程度,每去除一个因素,计算其余4种健康生活方式的综合评分,共对每个研究对象进行5次重新评分,每次评分结果按照0~1分、2分和3~4分分组。被排除的生活方式因素在分析中被额外校正。

本研究所有分析都使用Stata 14(StataCorp, College Station, USA)进行。考虑不同队列间存在异质性,选择随机效应模型进行荟萃分析,计算4个队列的合并HR(95% CI)[32]。使用 I^2 统计量评估研究间的异质性(取值范围0~100%),数值越小表明异质性越小,双侧 P 值低于0.05视为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象的基线特征

本研究纳入的121 254名研究对象中,70 252人来自中国(DFTJ队列和开滦研究)、41 912人来自UKB、9 090人来自NHANES。各队列研究对象基线时的平均年龄在49.4岁(NHANES)和62.6岁(DFTJ队列)之间(表2)。在UKB和NHANES中,大多数研究对象(分别为91.1%和70.1%)为非西班牙裔白人。在两个中国队列中,学历在高中以下的比例(分别为58.9%和77.3%)高于UKB和NHANES(分别为20.4%和16.8%)。因为各队列中采用的定义不同,未比较研究对象中5种健康生活方式的比例。UKB研究对象患高血压的比例较高(65.2%),NHANES研究对象则较低(40.0%)。UKB和NHANES研究对象的基线总胆固醇水平(分别为5.9 mmol·L⁻¹和5.5 mmol·L⁻¹)高于两个中国队列(均为5.1 mmol·L⁻¹)。

每个队列的基线特征分布见附录A中的表S1~S4。相较于健康生活方式评分为0~1分的研究对象,评分为4~5分的研究对象在DFTJ队列和NHANES中可能更年轻,但在开滦研究和UKB中更年老;在两个中国队列中更有可能是女性,而在UKB和NHANES中更有可能是男性。此外,在所有队列中,评分为4~5分的研究对象更可能拥有较高的教育水平、更低的高血压患病率。附录A中的表S5展示了纳入分析的研究对象和因缺失信息而被排除的研究对象的基线特征,多数特征显示出轻度的差异。

表2 不同队列中研究对象的基线特征

Baseline characteristics	DFTJ cohort	Kailuan study	UK Biobank	US NHANES ^a
Total number	13 221	57 031	41 912	9 090
Age (year)	62.6 (7.9)	52.4 (12.2)	59.1 (7.1)	49.4 (15.1)
Male	5 834 (44.1%)	47 157 (82.7%)	18 308 (43.7%)	5 224 (58.3%)
White	0	0	38 168 (91.1%)	3 710 (70.1%)
Currently not in a relationship	1 360 (10.3%)	1 427 (2.5%)	—	3 258 (31.6%)
Less than high school	7 791 (58.9%)	44 087 (77.3%)	8 557 (20.4%)	2 495 (16.8%)
Low household income ^b	—	—	9 951 (23.7%)	1 845 (12.8%)
Unemployed	—	—	2 989 (7.1%)	1 699 (16.2%)
Never smoking or quitting smoking for ≥ 10 years	10 313 (78.0%)	36 000 (63.1%)	32 571 (77.7%)	5 611 (54.8%)
Low-to-moderate alcohol drinking	1 784 (13.5%)	14 111 (24.7%)	16 459 (39.3%)	4 855 (53.4%)
Optimal physical activity	10 710 (81.0%)	8 485 (14.9%)	13 207 (31.5%)	2 360 (31.3%)
Healthy diet	3 691 (27.9%)	51 152 (89.7%)	9 058 (21.6%)	3 632 (40.4%)
Optimal waist circumference	8 950 (67.7%)	30 722 (53.9%)	11 270 (26.9%)	2 075 (24.3%)
Hypertension	7 029 (53.2%)	27 930 (49.0%)	27 324 (65.2%)	3 928 (40.0%)
Family history of cancer	474 (3.6%)	260 (0.5%)	12 747 (30.4%)	—
Family history of CVD	1 441 (10.9%)	2 609 (4.6%)	24 816 (59.2%)	1 186 (15.4%)
Family history of diabetes	770 (5.8%)	2 446 (4.3%)	11 209 (26.7%)	3 862 (42.8%)
Use of antihypertensive medications	3 263 (24.7%)	6 753 (11.8%)	11 087 (26.5%)	1 931 (18.0%)
Use of lipid-lowering medications	996 (7.5%)	325 (0.6%)	8 671 (20.7%)	889 (8.0%)
FPG (mmol·L ⁻¹)	5.9 (0.5)	6.0 (0.3)	—	—
HbA _{1c}	—	—	5.9% (0.2%)	5.5% (0.4%)
TC (mmol·L ⁻¹)	5.1 (1.0)	5.1 (1.3)	5.9 (1.2)	5.5 (1.1)

^a In the US NHANES, all estimates accounted for complex survey designs. Continuous variables were presented as mean (SD), and categorical variables were presented as *n* (%).

^b Low household income was defined as household income < 18 000 GBP in the UK Biobank and a poverty-to-income ratio of ≤ 1 in the US NHANES.

3.2. 基线综合健康生活方式因素与新发疾病和死亡风险的关联

在两个中国队列和UKB中共记录了18 333例新发糖尿病(820 567人年)、10 829例新发CVD(1 083 098人年)和6 926例新发癌症(934 531人年)。4个队列中共记录了9 877例死亡(1 224 712人年)。将健康生活方式评分为4~5分的研究对象与0~1分的研究对象进行比较,在新发糖尿病的分析中,合并的多变量校正风险比HR(95% CI)为0.57(0.48~0.69; $I^2 = 83.4\%$; $P = 0.002$)。在新发CVD的分析中,HR为0.67(0.62~0.73; $I^2 = 0$; $P = 0.72$)。在新发癌症的分析中,HR为0.80(0.73~0.88; $I^2 = 0$; $P = 0.92$)。在全因死亡的分析中,HR为0.54(0.42~0.70; $I^2 = 83.9\%$; $P < 0.001$) (表3、表4)。除DFTJ队列中癌症发病($P = 0.036$)以外,所有评分和结局风险的线性关联的 P 值都小于0.001。

次要分析的结果显示,与0~1分的研究对象相比,健康生活方式评分为4~5分的研究对象发生缺血性心脏病的合并的多变量校正后的HR(95% CI)为0.68(0.60~0.78; $I^2 = 32.9\%$; $P = 0.23$);脑卒中发病的HR为0.66

(0.57~0.75; $I^2 = 0$; $P = 0.47$);CVD死亡的HR为0.47(0.39~0.58; $I^2 = 0$; $P = 0.56$);癌症死亡的HR为0.52(0.40~0.69; $I^2 = 52.5\%$; $P = 0.10$) (见附录A中的表S6)。对于每个队列中发生率排名前五的特定部位癌症进行分析,每个队列中的发病率见附录A中的表S7。结果表明,健康生活方式评分为4~5分的研究对象肺癌和结直肠癌的发生率显著低于评分为0~1分的研究对象,合并的HR值(95% CI)分别为0.53(0.28~0.99; $I^2 = 79.7\%$; $P = 0.007$)和0.64(0.48~0.86; $I^2 = 0$; $P = 0.55$);胃癌发生的HR呈边缘性显著,HR(95% CI)为0.66(0.41~1.02; $I^2 = 0$; $P = 0.53$) (见附录A中的表S8)。

3.3. 亚组分析和敏感性分析

在4个队列中,根据研究对象的基线人口学特征和代谢健康状况进行亚组分析的结果也与主要分析的结果一致(见附录A中的表S9~S10)。敏感性分析中,将饮酒的健康水平重新定义为不饮酒或适度饮酒、排除随访两年以内发生的事件、使用多重填补法填补缺失数据以及进行竞争风险分析,所有4个队列中综合健康生活方式因素与发病

表3 糖尿病前期研究对象的综合健康生活方式与糖尿病、CVD和癌症发生风险的关联

Outcomes	Number of healthy lifestyle factors				<i>P</i> value for trend
	0–1	2	3	4–5	
Incident diabetes					
DFTJ cohort					
Number of participants/person-years	1 267 / 8 948	3 803 / 27 509	5 259 / 38 537	2 326 / 16 606	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	32.3 (28.5–36.1)	27.1 (25.2–29.0)	20.0 (18.6–21.3)	18.9 (16.8–21.0)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.84 (0.73–0.96)	0.62 (0.54–0.71)	0.59 (0.50–0.69)	< 0.001
Kailuan study					
Number of participants/person-years	5 982 / 52 372	19 287 / 164 932	20 830 / 184 099	4 462 / 40 645	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	26.8 (25.5–28.2)	25.2 (24.5–25.9)	18.2 (17.6–18.7)	16.5 (15.3–17.7)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.94 (0.89–1.00)	0.71 (0.67–0.75)	0.65 (0.59–0.71)	< 0.001
UK Biobank					
Number of participants/person-years	14 777 / 100 170	14 662 / 100 490	8 912 / 61 488	3 561 / 24 771	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	24.4 (23.4–25.4)	19.1 (18.3–20.0)	14.2 (13.2–15.1)	7.9 (6.8–9.0)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.84 (0.79–0.90)	0.72 (0.67–0.78)	0.48 (0.42–0.56)	< 0.001
Pooled HR (95% CI), random-effects model	1.00	0.88 (0.81–0.96)	0.70 (0.65–0.74)	0.57 (0.48–0.69)	
I^2 (<i>P</i> value for heterogeneity)	—	71.8% (0.03)	46.4% (0.16)	83.4% (0.002)	
Incident CVD					
DFTJ cohort					
Number of participants/person-years	1 329 / 8 661	3 996 / 26 857	5 501 / 38 309	2 395 / 16 139	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	44.1 (39.5–48.6)	38.6 (36.3–40.9)	30.3 (28.6–32.1)	29.2 (26.5–31.9)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.89 (0.79–1.00)	0.71 (0.63–0.80)	0.70 (0.61–0.80)	< 0.001
Kailuan study					
Number of participants/person-years	6 672 / 65 623	21 791 / 207 282	23 634 / 223 161	4 934 / 48 031	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	8.5 (7.8–9.3)	7.3 (6.9–7.7)	5.4 (5.0–5.7)	4.9 (4.2–5.5)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.95 (0.86–1.05)	0.74 (0.67–0.83)	0.66 (0.57–0.77)	< 0.001
UK Biobank					
Number of participants/person-years	14 777 / 156 384	14 662 / 157 457	8 912 / 96 254	3 561 / 38 940	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	11.4 (10.8–11.9)	9.3 (8.8–9.8)	8.4 (7.8–8.9)	6.5 (5.7–7.3)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.83 (0.78–0.89)	0.78 (0.72–0.85)	0.65 (0.57–0.74)	< 0.001
Pooled HR (95% CI), random-effects model	1.00	0.88 (0.81–0.96)	0.75 (0.71–0.80)	0.67 (0.62–0.73)	
I^2 (<i>P</i> value for heterogeneity)	—	60.6% (0.08)	0 (0.42)	0 (0.72)	
Incident cancer					
DFTJ cohort					
Number of participants/person-years	1 329 / 9 749	3 996 / 29 808	5 501 / 41 228	2 395 / 17 401	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	11.3 (9.2–13.4)	10.4 (9.2–11.5)	9.3 (8.4–10.3)	8.3 (6.9–9.6)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.94 (0.76–1.17)	0.86 (0.70–1.07)	0.80 (0.62–0.98)	0.036
Kailuan study					
Number of participants/person-years	6 672 / 67 184	21 791 / 211 145	23 634 / 225 760	4 934 / 48 499	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	4.8 (4.2–5.4)	4.2 (3.9–4.5)	3.6 (3.4–3.8)	3.3 (3.1–3.4)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.96 (0.83–1.10)	0.87 (0.75–1.00)	0.77 (0.63–0.94)	< 0.001
UK Biobank					
Number of participants/person-years	14 777 / 99 909	14 662 / 99 485	8 912 / 60 322	3 561 / 24 041	
Age-adjusted rate of event (95% CI), per 1000 person-years	15.0 (14.2–15.8)	13.2 (12.5–13.9)	13.0 (12.1–13.8)	12.9 (11.5–14.3)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.86 (0.79–0.92)	0.83 (0.76–0.91)	0.81 (0.71–0.91)	< 0.001
Pooled HR (95% CI), random-effects model	1.00	0.89 (0.83–0.95)	0.84 (0.79–0.91)	0.80 (0.73–0.88)	
I^2 (<i>P</i> value for heterogeneity)	—	5.8% (0.35)	0.0 (0.85)	0.0 (0.92)	

Heterogeneity across studies was assessed by I^2 statistic (ranging from 0 to 100%), with a small value indicating less heterogeneity.

表4 糖尿病前期研究对象的综合健康生活方式与全因死亡的关联

Outcomes	Number of healthy lifestyle factors				<i>P</i> value for trend
	0-1	2	3	4-5	
DFTJ cohort					
Number of participants/person-years	1 329 / 10 021	3 996 / 30 584	5 501 / 42 227	2 395 / 17 807	
Age-adjusted rate of death (95% CI), per 1000 person-years	13.0 (10.7-15.2)	10.7 (9.5-11.8)	8.1 (7.2-8.9)	7.0 (5.7-8.2)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.85 (0.69-1.04)	0.68 (0.55-0.83)	0.60 (0.47-0.78)	< 0.001
Kailuan study					
Number of participants/person-years	6 672 / 67 808	21 791 / 213 638	23 634 / 228 115	4 934 / 49 026	
Age-adjusted rate of death (95% CI), per 1000 person-years	9.4 (8.6-10.3)	8.6 (8.3-9.0)	7.5 (7.2-7.9)	6.2 (5.5-6.8)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	1.00 (0.91-1.11)	0.90 (0.81-0.99)	0.71 (0.61-0.81)	< 0.001
UK Biobank					
Number of participants/person-years	14 777 / 160 950	14 662 / 160 756	8 912 / 97 754	3 561 / 39 159	
Age-adjusted rate of death (95% CI), per 1000 person-years	7.7 (7.3-8.1)	5.4 (5.0-5.8)	4.7 (4.3-5.1)	3.6 (3.0-4.1)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.71 (0.65-0.78)	0.63 (0.57-0.71)	0.49 (0.41-0.58)	< 0.001
US NHANES ^a					
Number of participants/person-years	2 973 / 37 492	3 135 / 35 355	2 176 / 23 877	806 / 10 143	
Age-adjusted rate of death (95% CI), per 1000 person-years	21.5 (20.0-23.0)	15.8 (14.5-17.1)	13.8 (12.4-15.3)	10.3 (8.3-12.4)	
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1.00	0.77 (0.65-0.91)	0.67 (0.57-0.79)	0.39 (0.29-0.52)	< 0.001
Pooled HR (95% CI), random-effects model	1.00	0.83 (0.68-1.00)	0.72 (0.59-0.87)	0.54 (0.42-0.70)	
<i>I</i> ² (<i>P</i> value for heterogeneity)	—	88.3% (< 0.001)	88.0% (< 0.001)	83.9% (< 0.001)	

^a In the US NHANES, all estimates accounted for complex survey designs. Heterogeneity across studies was assessed by *I*² statistic (ranging from 0 to 100%), with a small value indicating less heterogeneity.

率和死亡率之间的关联未发生实质性改变（见附录A中的表S11）。

5个单独的生活方式因素中的大多数因素与多种结局相关（见附录A中的表S12）。饮酒、膳食和腰围的健康水平可降低4%~44%的糖尿病发病风险；5个因素的健康水平可降低5%~27%的CVD发病风险；吸烟、体力活动和腰围的健康水平可降低6%~23%的癌症发病风险；吸烟、饮酒和体力活动的健康水平可降低16%~38%的死亡风险。当每次从综合健康生活方式评分中排除一个因素时，综合生活方式评分和多种结局之间的关联并未发生实质性改变（见附录A中的表S13）。

4. 讨论

对来自中国、英国和美国的糖尿病前期大型人群队列研究表明，与拥有0~1个健康生活方式因素（吸烟、饮酒、体力活动、膳食和腰围）的研究对象相比，拥有4~5个健康生活方式因素的研究对象糖尿病的发生风险降低43%，心血管疾病的发生风险降低33%，癌症的发生风险降低20%，死亡风险降低46%。本研究对多个队列的结果进行了合并分析，比单一研究的样本量更大、统计效能更高。本研究在4个队列中发现，综合健康生活方式与多项

结局之间的负相关关联基本一致，且独立于年龄、性别、受教育水平和合并症等既定的风险因素。多项敏感性分析也证明了本研究结果的稳健性。

大量证据表明，高达70%的糖尿病前期人群最终会发展成糖尿病，平均每年有5%~10%的糖尿病前期人群进展为糖尿病，这与恢复正常血糖水平的比例相近[6,8]。作为2型糖尿病发展前的一种无症状状态，糖尿病前期是早期风险识别的重要时期，在这个阶段可以及时开展生活方式干预。此外，生活方式干预具有较高的成本效益，在医疗实践和健康检查中易于执行，而且与采用药物治疗的方法相比，预防糖尿病的效果可能更加持久[11,18,33-35]。据ADA的临床指南建议，糖尿病前期人群应采取健康行为来预防糖尿病[35]。最近的一项共纳入12项随机临床试验（5238名研究对象）的系统综述表明，通过饮食和体力活动干预可降低糖尿病前期人群的糖尿病患病风险[17]。然而，很少有干预性研究关注糖尿病前期人群的CVD患病和死亡是否也受生活方式干预的影响，以及这种关联的大小。DQDPOS研究的结果表明，在577名糖耐量受损的成年人中，为期6年的干预措施（饮食、运动或饮食加运动）并未显著降低随访20年后的CVD和全因死亡风险[13]；但在随访30年后，干预措施与这些结局之间存在显著关联[11]。芬兰的DPS研究证明，在10年的随访

中,对522名成人开展4年的生活方式干预(饮食、运动)没有获得明显益处[14]。美国DPP/DPPOS研究也表明,在三年的随访中,未观察到强化的生活方式干预(饮食、运动和减重)与CVD发病的关联[15];在对3234名成人的21年随访结果进行分析后,也未观察到生活方式干预对全因死亡、CVD死亡和癌症死亡的影响[16]。此外,目前尚无研究报道生活方式与糖尿病前期人群癌症发生风险的关联。最近英国的一项流行病学研究表明,癌症已经超过CVD成为糖尿病患者超额死亡的主要原因[36]。因此,研究生活方式的改变是否能降低癌症发病率和死亡率以及关联的强度,将为减少超额死亡提供有效证据。

在此类干预研究中,样本量和(或)事件数目可能较为有限,导致统计能力不足。例如,芬兰DPS研究的522名研究对象中只发生了16例死亡和111例CVD事件(干预组57例,对照组54例)。因此,迫切需要来自高质量的大型前瞻性队列研究证据。

目前,中国Kadoorie生物库(CKB)前瞻性队列在全国性人群中的调查发现,综合健康生活方式因素可降低70%~80%的糖尿病风险[37-38]、58%的主要冠状动脉事件风险[39]、43%的肝癌风险[40]和68%的全因死亡风险[41]。然而,这些研究纳入的研究对象为一般人群,而并未专门在糖尿病前期人群中开展研究,所以相关的效应值大小可能不同。此外,本研究也全面报道了综合健康生活方式与主要慢性病和死亡结局的关联。据了解,本研究首次指出在4个前瞻性队列的逾12万名糖尿病前期人群中,坚持健康的生活方式与糖尿病、CVD、癌症和死亡的风险大幅降低有关。由于糖尿病前期在全球范围内高发[1-2],并且是糖尿病及并发症的高危因素[8-9],因此本研究结果强调了采取健康的生活方式对预防糖尿病前期人群患主要慢性疾病和过早死亡的重要性,为建立临床指南和公共卫生政策提供了有力证据。

本研究的主要优点包括以下几点。分析的样本量大、随访时间长,确保了足够的统计效能,并能实施多种亚组和敏感性分析,以检验研究结果的稳健性。此外,所有4个队列研究均有良好的特征描述,使用了标准化的变量定义和分析方法。尽管研究之间的异质性不可避免(例如,中国队列纳入的研究对象为在职及离退休职工,UKB和NHANES纳入的研究对象为一般人群),但异质性问题在其他荟萃分析中都普遍存在[42-44]。荟萃分析在流行病学中的应用越来越多,也是一种被推荐的分析方法。对不同队列的结果进行合并分析是本研究的主要优势之一,来自4个具有不同特征的队列的发现进一步强调了健康的生活方式对降低主要不良健康结局风险的重要性,

并增强了研究结果的外推性。

该研究也具有几点局限性。第一,4个队列均采用研究对象自报的方式来收集吸烟、饮酒、体力活动和膳食的信息,故测量误差难以避免。由于前瞻性的研究设计,这种错误分类更倾向于是无系统偏差的,并可能会导致对关联强度的低估。第二,生活方式因素的信息是在基线时收集的,需要在未来的研究中重复测量,以探讨生活方式的变化是否与健康结局有关。第三,由于数据的可及性和异质性问题,本研究未纳入其他行为因素和重要的环境因素,如睡眠时间和职业暴露。第四,尽管在分析中校正了多种混杂因素,但不能完全排除未测量和残留的混杂因素。然而,本研究认为残余混杂不会对研究中观察到的强关联造成过大影响。第五,将CVD的发病定义为缺血性心脏病和脑卒中,而对于其他类型的心血管疾病(如心力衰竭和硬膜下出血)在糖尿病前期人群中的关联尚需要进一步研究。第六,由于发生特定部位癌症的病例数有限,统计效能可能不足,故对综合健康生活方式因素与特定部位癌症之间的关联应谨慎解释。第七,队列中缺少如糖尿病微血管并发症等其他健康结局的信息,综合健康生活方式因素与这些结局的关联还需进一步探讨。最后,本研究采用的两个中国队列并不具有全国代表性,还需对更具有代表性的中国人群样本进行深入研究。

5. 结论

本研究对三个国家的4个队列进行了合并分析,表明坚持更健康的生活方式与糖尿病前期成人较低的糖尿病、CVD、癌症和死亡风险存在显著关联。由于糖尿病前期在人群中的发生率高,且是糖尿病及并发症的高危因素,本研究结果强调了糖尿病前期人群采用健康的生活方式对于预防慢性疾病和过早死亡的重要性,并为临床指南和公共卫生政策提供了可靠证据。

致谢

本研究得到国家自然科学基金(81930124、82021005、81230069、8207355、91643202)、上海市科技重大专项(2017SHZDZX01)、中央高校基本科研业务费专项资金资助(2021GCRC075、2021GCRC076)、国家重点研发计划(2017YFC0907504)、湖北省杰出青年科学基金(2021CFA048)、全民营养科研基金(CNS-NNSRG2021-10)、中国博士后科学基金(2021M691129)的资助。资助者不参与本研究

的设计,数据的收集、分析和解释,文稿的撰写和提交的决定。

Author Contributions

Zhou-Zheng Tu, Qi Lu, Yan-Bo Zhang, Gang Liu, and An Pan conceived and designed the study. Zhou-Zheng Tu, Qi Lu, and Yan-Bo Zhang analyzed data. Zhou-Zheng Tu, Qi Lu, Yan-Bo Zhang, Zhe Shu, Jun-Xiang Chen, Xiong Ding, Xu Han, Shuo-Hua Chen, Mei-An He, Xiao-Min Zhang, Lie-Gang Liu, Tang-Chun Wu, Shou-Ling Wu, Gang Liu, and An Pan collected data. An Pan, Gang Liu, and Shou-Ling Wu are the guarantors of this work and, as such, had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors contributed to the interpretation of the data and critical revision for important intellectual content and had final approval of the version to be published and agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the article are appropriately investigated and resolved. The manuscript has been read and approved by all the authors. Each author believes that the manuscript represents honest work.

Compliance with ethics guidelines

Zhou-Zheng Tu, Qi Lu, Yan-Bo Zhang, Zhe Shu, Yu-Wei Lai, Meng-Nan Ma, Peng-Fei Xia, Ting-Ting Geng, Jun-Xiang Chen, Yue Li, Lin-Jing Wu, Jing Ouyang, Zhi Rong, Xiong Ding, Xu Han, Shuo-Hua Chen, Mei-An He, Xiao-Min Zhang, Lie-Gang Liu, Tang-Chun Wu, Shou-Ling Wu, Gang Liu, and An Pan declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.04.010>.

References

- [1] Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annu Rev Publ Health* 2021;42(1):59–77.
- [2] Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ* 2014;349:g4483.
- [3] Wang L, Peng W, Zhao Z, Zhang M, Shi Z, Song Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013–2018. *JAMA* 2021;326(24):2498.
- [4] Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4(6):e005002.
- [5] Cheng YJ, Kanaya AM, Araneta MRG, Saydah SH, Kahn HS, Gregg EW, et al. Prevalence of diabetes by race and ethnicity in the United States, 2011–2016. *JAMA* 2019;322(24):2389.
- [6] Ligthart S, van Herpt TTW, Leening MJG, Kavousi M, Hofman A, Stricker BHC, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(1):44–51.
- [7] Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(11):CD012661.
- [8] Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379(9833):2279–90.
- [9] Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* 2022;65(2):275–85.
- [10] Dall TM, Yang W, Gillespie K, Mocarski M, Byrne E, Cintina I, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2017: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care* 2019;42(9):1661–8.
- [11] Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(6):452–61.
- [12] Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(6): 474–80.
- [13] Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9626):1783–9.
- [14] Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5656.
- [15] Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28(4):888–94.
- [16] Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D, Gadde KM, Ehrmann D, Ford L, et al. Effect of metformin and lifestyle interventions on mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2021;44(12):2775–82.
- [17] Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roque IFM, Metzendorf MI, DietRichter B., physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12): CD003054..
- [18] Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2017; 177(12):1808.
- [19] Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Kahn SE, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019;62(8):1319–28.
- [20] Wang F, Zhu J, Yao P, Li X, He M, Liu Y, et al. Cohort profile: the Dongfeng-Tongji cohort study of retired workers. *Int J Epidemiol* 2013;42(3):731–40.
- [21] Zhang Q, Zhou Y, Gao X, Wang C, Zhang S, Wang A, et al. Ideal cardiovascular health metrics and the risks of ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke. *Stroke* 2013;44(9):2451–6.

- [22] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK Biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015;12(3):e1001779.
- [23] CDC/NCHS. About the national health and nutrition examination survey [Internet]. Atlanta: CDC/NCHS; [cited 2022 Mar 26]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm.
- [24] ADA. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15–33.
- [25] Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020;63(1):21–33.
- [26] Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377(9775): 1438–47.
- [27] WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241564854>.
- [28] Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(6):373–92.
- [29] Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121(4):586–613.
- [30] Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2018;392(10152):1015–35.
- [31] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94(446):496–509.
- [32] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539–58.
- [33] Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardio Prev Rehabil* 2011;18(6):813–23.
- [34] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403.
- [35] ADA. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S34–9.
- [36] Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, Vamos EP, Cross AJ, Ezzati M, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(3):165–73.
- [37] Li H, Khor CC, Fan J, Lv J, Yu C, Guo Y, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and type 2 diabetes risk among 550,000 Chinese adults: results from 2 independent Asian cohorts. *Am J Clin Nutr* 2020;111(3):698–707.
- [38] Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and the risk of type 2 diabetes in Chinese adults. *Int J Epidemiol* 2017; 46(5):1410–20.
- [39] Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(9):1116–25.
- [40] Song C, Lv J, Yu C, Zhu M, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and liver cancer in Chinese: a prospective cohort study of 0.5 million people. *Brit. J Cancer* 2022;126(5):815–21.
- [41] Zhu N, Yu C, Guo Yu, Bian Z, Han Y, Yang L, et al. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a 10-year prospective study of 0.5 million people. *Int J Behav Nutr Phy* 2019;16(1):98.
- [42] Keller A, O'Reilly EJ, Malik V, Buring JE, Andersen I, Steffen L, et al. Substitution of sugar-sweetened beverages for other beverages and the risk of developing coronary heart disease: results from the Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease. *Prev Med* 2020;131:105970.
- [43] Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012;367(15): 1387–96.
- [44] Xia B, Yang M, Nguyen LH, He Q, Zhen J, Yu Y, et al. Regular use of proton pump inhibitor and the risk of inflammatory bowel disease: pooled analysis of 3 prospective cohorts. *Gastroenterology* 2021;161(6). 1842–52.e10.