

2型糖尿病相关肌少症发病机制的研究进展

孙 靛, 樊 勇*

新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月5日

摘 要

肌少症是一种伴随着年龄的增长而发生的以肌肉量减少、肌力下降和肌功能减退为主要特征的退行性疾病。肌少症通常与衰老有关, 但是, 像T2DM这样的慢性疾病可以加速肌肉的消耗, 从而导致肌少症。T2DM相关肌少症可能的病因包括胰岛素抵抗、炎症反应、脂质沉积、氧化应激与线粒体损伤及糖尿病相关并发症等。本文主要探讨目前2型糖尿病相关性肌少症的可能发病机制。

关键词

2型糖尿病, 肌少症, 发病机制

Research Progress on Pathogenesis of Type 2 Diabetes-Related Sarcopenia

Liang Sun, Yong Fan*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 5th, 2024

Abstract

Sarcopenia is a degenerative disease that occurs with the growth of age and is mainly characterized by decreased muscle mass, decreased muscle strength and decreased muscle function. Sarcopenia is often associated with aging; however, chronic diseases like T2DM can accelerate muscle wasting, which can lead to sarcopenia. Possible causes of T2DM related sarcopenia include insulin resistance, inflammatory response, lipid deposition, oxidative stress and mitochondrial damage, and diabetes-related complications. This paper aims to explore the possible pathogenesis of sarcopenia associated with type 2 diabetes mellitus.

*通讯作者。

Keywords

Type 2 Diabetes, Sarcopenia, Pathogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

T2DM 的特征性表现主要为高血糖、胰岛素抵抗及胰岛素相对缺乏。随着疾病的发展, 它还可能伴有肌量的减少及肌力下降等。肌少症为一种伴随着年纪的增加出现的退行性疾病, 主要表现为肌肉量减少、肌力下降和肌功能减退, 这种疾病不止可能导致老年人摔倒、行动困难, 甚至有可能造成死亡, 因此对其日常生活质量与健康构成了巨大的威胁[1]。有研究显示, 2 型糖尿病人群中符合肌少症诊断标准的比例达 28%, 而 58% 的患者则存在着各种程度的肌少症症状[2]。吴佳佳等人的研究结果表明糖尿病病程超过 20 年的患者四肢骨骼肌量指数最低, 肌少症的发生率也最高, 即糖尿病病程的延长可加速患者肌少症的发生发展[3]。T2DM 的影响元素和疾病形成过程中, 肌少症的出现有着紧密的关联, 血糖的升高可以导致肌肉的质量以及肌肉的功能下降, 而肌肉质量的丢失反过来也可使葡萄糖的处理能力降低, 从而影响葡萄糖的代谢能力。因此, 肌少症也被认为是 2 型糖尿病患者的一种常见并发症。本文就 2 型糖尿病相关性肌少症的发病机制的研究进展作一综述。

2. 胰岛素抵抗

2 型糖尿病的发生与肌少症的形成密不可分, 而胰岛素抵抗则是这一过程中的一个关键环节。胰岛素抵抗是指肝脏、骨骼肌等胰岛素敏感组织的功能下降, 从而导致机体无法有效控制自身的正常血糖水平。而骨骼肌在胰岛素的调节下发挥着至关重要的功能, 它能够有效的处理机体中 80% 的葡萄糖从而维持机体的正常血糖, 因此, 当他们出现代谢紊乱时, 机体的葡萄糖代谢以及胰岛素的敏感性会受到严重的影响。生理情况下, 胰岛素受体一旦激活, 就会进行磷酸化, 这样就激发了下游的磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 的信息传导, 进一步提升了骨骼肌对于葡萄糖的吸收效率[4]。同时, Akt 的刺激会引发叉头蛋白转录因子 (FOXO) 的磷酸化, 这将限制 FOXO 的活跃度, 进一步削弱了肌肉蛋白的消耗。在胰岛素抵抗或者胰岛素的释放量下降的情况下, PI3K/Akt 的信息传递途径会被切断, FOXO 的作用会提升, 进一步推动肌蛋白的溶解, 最终引发肌肉量减少[5]。此外, 当胰岛素的作用被削弱时, 蛋白质的生产也将随之减弱, 这将触发泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 的活性, 使得蛋白质的合成减少、水解增加以及降解速度加快, 最终引发了肌量的减少和肌力的减退[6]。

胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 能够增强蛋白激酶 AKT 活性从而促进蛋白质的合成, 减少蛋白质的分解, 并且能够有效抵抗晚期糖基化终末产物 (AGEs) 对肌细胞的破坏, 同时抑制炎症因子的释放[7]。而老年人体内的 IGF-1 水平降低, 导致蛋白质的合成减少, 分解增加, 进一步引起肌肉数量的减少和肌肉力量的衰退, 最终引发肌少症。

3. 炎症反应

由于长期的慢性炎症, 糖尿病患者会出现肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 和 C 反应蛋白 (CRP) 的升高。经过长期的探索, 发现炎症因素可以刺激各种信息传输途径, 进一步引发蛋白质的合成

减少、分解增加, 最终导致骨骼肌的衰退, 从而引发肌少症[7]。研究发现, CRP、IL-6 和 TNF- α 的升高会导致肌肉的紧张程度降低, 从而影响握力、膝关节伸展能力以及肌肉的质量, 即炎症因子与肌肉力量和质量成负相关[8]。Frost RA 和他团队的研究表明, TNF- α 能够有效抑制 PI3K/Akt/mTOR 的信号传导通路, 从而抑制肌蛋白的合成, 增强肌肉的分解。此外, 它也能够在线粒体中形成 ROS 刺激 NF- κ B, 进一步加强泛素-蛋白酶体系统的活性, 加速骨骼肌蛋白质的水解[9]。最近研究还发现 TNF- α 能够诱发一系列生长抑制因子的产生, 比如 Fbox-1 (atrogin-1)、NF- κ B、myostatin 等, 导致肌肉萎缩, 最终促进肌少症的发生[10]。此外, 炎症细胞因子也有能力激活骨骼肌内高迁移率族蛋白 B (HMGB1)、S100 钙结合蛋白(S100B) 以及糖基化终产物受体(RAGE)的活性, 进一步推动 RAGE 信号通道的运作。这种运作方式可以使 JAK/STAT3 的结构区域与蛋白质相结合, 使蛋白质的降解率大大提高, 同时也会影响蛋白质的分化, 导致肌肉减少[11]。这说明, 糖尿病相关炎症可能通过降低肌肉力量和质量促进肌少症的发生。

4. 脂质沉积

糖尿病患者通常伴有血脂的异常, 据统计, 大概 80% 的 T2DM 患者都有过度肥胖的情况, 由于超重, 白色脂肪组织的存储能力有限, 热量超载则会导致脂肪组织异位沉积于肝脏、骨骼肌等[12]。在骨骼肌内, 胰岛素受体底物(IRS)对于胰岛素的信息传输具有重要的调控功能。一旦胰岛素与其受体产生交互, IRS-1 酪氨酸磷酸化便会被启动, 进一步刺激 PI3K 等信息传输途径, 从而调节胰岛素的代谢。IRS-1 丝氨酸的磷酸化可能导致胰岛素抵抗[13]。T2DM 的患者体内, 由于骨骼肌部位有大量脂肪的累积, 因此二酰甘油、神经酰胺等脂质的中间代谢产品也会相应地增多。一旦这些物质被激活, 它们能够增强蛋白激酶 C 的功能, 从而引起 IRS-1 丝氨酸的磷酸化, 并最终触发胰岛素抵抗[14]。另一方面, FoxO 的表达能力也能通过脂质的堆积得到提升, 这会导致 Atrogin-1 和肌肉环状指基因 1 的水平提高, 从而使蛋白质的分解程度有所提升[15]。

5. 氧化应激与线粒体损伤

因为糖尿病患者的持续高血糖状态, 体内的活性氧类(ROS)的数量上升, 而人体抗氧化能力会降低, 当氧化能力远大于抗氧化能力时, 身体内部就会发生氧化应激。氧化应激已被证明与高血糖以及它的伴随症状之间存在着密切的联系[16]。研究指出, 氧化应激同时也是肌少症发生发展的重要环节, 其中可能的原因包括血脂异常和脂质代谢改变、胰岛素抵抗、终末糖基化产物增加和线粒体功能障碍等[17]。Bitar 和他团队[18]的研究指出, 当 2 型糖尿病患者骨骼肌中氧化应激水平上升时, 肌肉生长抑制素的表达及肌纤维蛋白的分解增加, 肌量减少。

肌肉组织作为高能量代谢器官, 其功能的正常维持依赖于良好的线粒体功能, 而当活性氧(ROS)的水平上升, 线粒体蛋白会受损, 线粒体的损伤导致 UPS 激活, 从而诱导肌萎缩[19]。此外, 线粒体的自噬也可通过激活 E3 泛素蛋白连接酶来诱导骨骼肌的萎缩[20]。

6. 糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变是糖尿病常见并发症之一。张欣欣[21]等研究表明, 远端对称性多发性神经病变(DSPN)患者肌量减少患病率为 40.88%, 显著高于非 DSPN 组(27.75%), 是 2 型糖尿病患者肌量减少发生的独立危险因素。当校正年龄、BMI、FINS、UA、25-(OH)D、T 值、脂肪肝等混杂因素后, DSPN 与肌量减少的相关关系仍然存在。Nomura 等人[22]对 1442 例 2 型糖尿病患者进行研究后表明, 糖尿病周围神经病变的患病率为 37.7%。长期的运动神经功能失调可使得由该神经所支配的骨骼肌不再受运动神经系统的控制而无法自由收缩, 肌量和强度随着时间的延长逐渐降低, 最终引起糖尿病性肌少症的出现。

陆玉凤[23]等研究发现 2 型糖尿病合并肌少症组糖尿病周围神经病变(DPN)的患病率高于非肌少症组, DPN 是 T2DM 患者发生肌少症的危险因素。

7. 糖尿病肾病

糖尿病肾病患者由于存在糖代谢紊乱、肾功能损害及活动减少等情况, 是肌少症发生的高危人群。由于糖尿病肾病的影响, 尿液中蛋白质的丢失逐渐增多, 使得肌肉中蛋白合成原料显著减少, 这将持续影响人们的营养状况, 并可能引起肌肉萎缩, 而且随着 CKD 的严重程度增加, 肌少症的发病率也会上升[24]。研究发现, CKD 时, 除了肌肉减少, 肌肉的呼吸能力也会降低, 进一步促进肌少症的发展[22]。有研究发现, 糖尿病肾病时的低体力活动、炎症反应、氧化应激、尿毒症毒素、RASS 系统的激活、代谢性酸中毒等情况能够激活肌肉生长抑素(MSTN)通路, MSTN 是控制肌肉分解代谢最主要的信号通路, 其可以通过上调泛素连接酶 1 和肌肉特异性环指蛋白 1, 从而激活泛素-蛋白酶体系来诱导蛋白水解, 最终导致肌少症的发生[25]。糖尿病肾病时, 体内尿毒症毒素如硫酸吡啶酚(IS)常发生蓄积, 在糖尿病肾病终末期尤为明显, IS 的蓄积程度与骨骼肌含量呈显著负相关。这可能是因为 IS 在肌肉中蓄积后可抑制成肌细胞增殖, 引起线粒体形态及功能异常, 从而引起氧化应激及能量合成障碍, 最终引起肌肉萎缩[26]。

8. 糖尿病大血管并发症

心脑血管疾病是导致 2 型糖尿病患者死亡最主要的原因。动脉粥样硬化的常见病因, 如肥胖症、高血压、血脂异常等在高血糖人群中的患病率显著上升, 导致高血糖人群中动脉粥样硬化的发生率较高, 且发病时间更早, 病情的进展速度更快, 严重程度较重。主要原因可能是糖尿病的血管并发症会通过血糖升高、炎症反应以及氧化应激等途径影响骨骼肌代谢。动脉粥样硬化是糖尿病的一个关键大血管并发症。Campos 等人[27]对 208 例年龄在 80 岁以上(包括 80 岁)的老年人进行了一项研究, 研究结果显示肌肉量与动脉粥样硬化呈负相关, 当 CCS > 100 时, 步速与动脉粥样硬化呈负相关, 而四肢骨骼肌指数与 FMD 也直接相关, 提示肌少症与动脉粥样硬化相关。Ohara [28]等对 1593 例中老年人进行横断面研究, 以肌肉量和握力综合评估肌少症, 以肱踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)和桡动脉增强指数(radial augmentation index, RAI)来评估动脉粥样硬化, 分析结果显示升高的 baPWV 和 RAI 与肌肉量呈负相关, 即动脉粥样硬化是肌少症发生的危险因素。肌少症的风险来源之一就是动脉粥样硬化。另一个主要的大血管并发症, 也就是外周动脉疾病(PAD), 它是 T2DM 的一个重要并发症。据研究表明, 外周动脉硬化的老年人行走会变得缓慢, 甚至无法行走, 而且外周动脉硬化会导致动脉血流的减少, 动脉对肌肉的营养支持减弱, 进一步导致肌少症的发生[29]。

总而言之, 肌少症与 T2DM 的发病原理有着紧密的关联, 两者相互影响, 相互作用, 对患者的健康状况以及其寿命造成极大的威胁。而目前糖尿病性相关肌少症的发病率逐渐升高, 且尚无以肌少症为适应证的防治药物。为了减少 2 型糖尿病患者肌少症的发病率, 我们必须更深入地了解肌少症, 及早地发现和实施有效的治疗方案, 从而提高患者的生存率, 缓解他们的症状, 改善他们的生活质量与预后。

参考文献

- [1] Chen, L.K., Woo, J., Assantachai, P., *et al.* (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, **21**, 300-307. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
- [2] Yin, F.F., Eileen, L.Y.K., Rahul, M., *et al.* (2019) Prevalence of and Factors Associated with Sarcopenia among Multi-Ethnic Ambulatory Older Asians with Type 2 Diabetes Mellitus in a Primary Care Setting. *BMC Geriatrics*, **19**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1137-8>
- [3] 吴佳佳, 王炜, 祝捷, 等. 2 型糖尿病患者肌少症的相关因素[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(2):

129-135.

- [4] 彭阳, 王战建. 肥胖相关慢性炎症与 2 型糖尿病[J]. 临床荟萃, 2016, 31(4): 458-461.
- [5] Hiroyuki, U. (2016) Sarcopenia and Frailty in Older Patients with Diabetes Mellitus. *Geriatrics & Gerontology International*, **16**, 293-299. <https://doi.org/10.1111/ggi.12688>
- [6] 李宇玫, 王来亮, 罗群. 慢性肾脏病肌少症发病机制研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5): 594-597.
- [7] 陈发秀, 梅洵, 唐月红, 等. 肌少症与炎症的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(6): 92-95.
- [8] Thoma, A. and Lightfoot, A.P. (2018) NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1088**, 267-279.
- [9] Cella, P.S., Marinello, P.C., et al. (2020) Creatine Supplementation in Walker-256 Tumor-Bearing Rats Prevents Skeletal Muscle Atrophy by Attenuating Systemic Inflammation and Protein Degradation Signaling. *European Journal of Nutrition*, **59**, 661-669. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01933-6>
- [10] Li, J.B., Yi, X.J., Yao, Z.Q., et al. (2020) TNF Receptor-Associated Factor 6 Mediates TNF α -Induced Skeletal Muscle Atrophy in Mice During Aging. *Journal of Bone and Mineral Research*, **35**, 1535-1548. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4021>
- [11] Zhang, L., Pan, J., Dong, Y., et al. (2013) Stat3 Activation Links a C/EBP δ to Myostatin Pathway to Stimulate Loss of Muscle Mass. *Cell Metabolism*, **18**, 368-379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.07.012>
- [12] Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., et al. (2019) Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- [13] 钟文, 方传明, 杨燕, 等. 增龄性脂代谢异常与肌少症[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(13): 3340-3344.
- [14] Julia, S., Toru, Y., Esther, P., et al. (2014) Role of Diacylglycerol Activation of PKC θ in Lipid-Induced Muscle Insulin Resistance in Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 9597-9602. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409229111>
- [15] Zhu, S., Tian, Z., Torigoe, D., et al. (2019) Aging- and Obesity-Related Peri-Muscular Adipose Tissue Accelerates Muscle Atrophy. *PLOS ONE*, **14**, e0221366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221366>
- [16] Zahra, S.A., Roghayeh, A., Roohollah, M., et al. (2019) Investigation of Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzymes Activity in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients and Healthy Subjects, Association with IL-6 Level. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, **18**, 437-443. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00437-8>
- [17] Janini, M.G., Felipe, P.M., Urbano, L.P., et al. (2017) Skeletal Muscle Aging: Influence of Oxidative Stress and Physical Exercise. *Oncotarget*, **8**, 20428-20440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14670>
- [18] Bitar, M.S., Joelle, N., Waleed, A., et al. (2018) Hydrogen Sulfide Donor NaHS Improves Metabolism and Reduces Muscle Atrophy in Type 2 Diabetes: Implication for Understanding Sarcopenic Pathophysiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 6825452. <https://doi.org/10.1155/2018/6825452>
- [19] Gan, Z.J., Fu, T.T., Kelly, D.P. and Vega, R.B. (2018) Skeletal Muscle Mitochondrial Remodeling in Exercise and Diseases. *Cell Research*, **28**, 969-980. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0078-7>
- [20] Lokireddy, S., Wijesoma, W.I., Teng, S., et al. (2012) RETRACTED: The Ubiquitin Ligase Mul1 Induces Mitophagy in Skeletal Muscle in Response to Muscle-Wasting Stimuli. *Cell Metabolism*, **16**, 613-624. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.005>
- [21] 张欣欣, 孔悠然, 王叙馥, 等. 2 型糖尿病患者远端对称性多发性神经病变与肌肉质量减少的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(9): 716-720.
- [22] Nomura, T., Ishiguro, T., Ohira, M. and Ikeda, Y. (2018) Diabetic Polyneuropathy Is a Risk Factor for Decline of Lower Extremity Strength in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, **9**, 186-192. <https://doi.org/10.1111/jdi.12658>
- [23] 陆玉凤, 刘富甜, 朱小红, 等. 住院 2 型糖尿病患者肌少症相关因素影响分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(4): 284-287.
- [24] de Souza, V.A., Oliveira, D., Barbosa, S.R. and do Amaral Corrêa, J.O. (2017) Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease Not Yet on Dialysis: Analysis of the Prevalence and Associated Factors. *PLOS ONE*, **12**, e0176230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176230>
- [25] Bataille, S., Chauveau, P., Fouque, D., et al. (2021) Myostatin and Muscle Atrophy during Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 1986-1993. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa129>
- [26] Nomura, T., Kawae, T., Kataoka, H. and Ikeda, Y. (2018) Aging, Physical Activity, and Diabetic Complications Related to Loss of Muscle Strength in Patients with Type 2 Diabetes. *Physical Therapy Research*, **21**, 33-38.

<https://doi.org/10.1298/ptr.R0002>

- [27] Campos, A.M., Moura, F.A., Santos, S.N., *et al.* (2017) Sarcopenia, But Not Excess Weight or Increased Caloric Intake, Is Associated with Coronary Subclinical Atherosclerosis in the Very Elderly. *Atherosclerosis*, **258**, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.005>
- [28] Ohara, M., Kohara, K., Tabara, Y., *et al.* (2015) Portable Indices for Sarcopenia Are Associated with Pressure Wave Reflection and Central Pulse Pressure: The J-SHIPP Study. *Journal of Hypertension*, **33**, 314-322. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000394>
- [29] 张宇杰, 李小鹰. 肌少症与动脉硬化相关性研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(1): 94-98.