

老年人糖尿病与肌少症关系的研究

张芳, 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: 2023年2月24日; 录用日期: 2023年3月19日; 发布日期: 2023年3月29日

摘要

糖尿病是以高血糖为特征的全身代谢性疾病, 糖尿病患者人数逐年增多, 各种并发症严重影响患者生活质量。肌少症是一种年龄相关性疾病, 随病程进展严重威胁老年人身体。研究发现老年人中, 糖尿病人群肌少症患病率是正常人群的三倍, 与糖尿病相关的肌少症的发生原因可能与胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足、代谢紊乱、慢性炎症及糖尿病其他并发症相关, 但目前对于肌少症的治疗尚在探索阶段。本文根据国内外文献, 对糖尿病合并肌少症的发病机制及相关治疗方法进行综述。

关键词

2型糖尿病, 肌少症

Study on the Relationship between Diabetes Mellitus and Sarcopenia in the Elderly

Fang Zhang, Yong Fan

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

Received: Feb. 24th, 2023; accepted: Mar. 19th, 2023; published: Mar. 29th, 2023

Abstract

Diabetes is a systemic metabolic disease characterized by hyperglycemia. The number of diabetes patients is increasing year by year, and the quality of life of patients is severely affected by various complications. Sarcopenia is an age-related disease, which is a serious threat to the elderly as the disease progresses. Studies have found that the prevalence of sarcopenia in the elderly population with diabetes is three times that of the normal population. The causes of diabetic sarcopenia may be related to insulin resistance, insufficient insulin secretion, metabolic disorders, chronic inflammation and other complications of diabetes. However, the treatment of sarcopenia is still in the exploration stage. Based on the literature at home and abroad, this paper reviews the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus with sarcopenia.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Sarcopenia

Copyright © 2023 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

糖尿病(diabetes mellitus, DM)作为常见的慢性病,是一种以血糖升高为主要特征的慢性全身性代谢性疾病,根据国际糖尿病联盟发布的数据[1],全球统计数据显示,2019年全球约有4.63亿人受糖尿病影响,患病率为19.3%。65岁以上的糖尿病患者已达1.11亿人。据估计,到2045年,全球糖尿病病例数可能达到约7.02亿例。中国有最多的糖尿病患者[2],糖尿病患病率由1980年0.67%升至2013年10.4%,我国约有1.164亿成年糖尿病患者。肌肉减少症(简称肌少症, sarcopenia)是一种全身性和进行性骨骼肌疾病[3],是一种与年龄相关的肌肉质量下降和肌肉力量丧失相关的身体残疾。它在老年患者中更常见。肌少症显著增加老年人骨折、慢性心肺疾病和吞咽功能障碍的风险[4] [5] [6] [7] [8],甚至增加死亡风险。由于体内代谢改变、营养摄入不足等原因,老年糖尿病患者已经成为肌少症的高危人群[9]。研究显示,老年糖尿病患者肌少症的患病风险与无糖尿病的老年人患病率相比增加3倍。

2. 肌少症的诊断标准

根据亚洲肌少症工作组(AWGS) 2019年发布的肌少症诊断标准: 1) 肌量减少: 利用DEXA法测定四肢骨骼肌指数(ASMI), 男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 5.4 \text{ kg/m}^2$; 或使用生物电阻抗法测定四肢骨骼肌指数, 男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$; 2) 肌肉功能下降: 采用日常步速评估法, 日常步速 $< 0.8 \text{ m/s}$; 3) 肌力下降: 优势手握力评估, 男性 $< 26 \text{ kg}$, 女性 $< 18 \text{ kg}$ 。以上标准, 满足第一条, 加上第二、第三条中的任意一条即可诊断肌少症。

3. 肌少症的发病机制

骨骼肌不仅在维持姿势和运动中发挥作用, 同时在糖代谢中也发挥着重要的作用。肌肉减少症的概念最早是Rosenberg在1989年提出的, 用以描述骨骼肌质量等随着年龄增长而发生退化的这一变化过程, 他认为骨骼肌的质量减少及功能的降低是机体随着年龄增长所产生的最显著的变化。肌少症发生的主要内分泌病因有糖尿病和男性性腺功能减退。研究表明, 胰岛素可以促进肌肉中蛋白质的合成[10]。糖尿病患者经常会遭受胰岛素抵抗, 这可能会对肌肉结构和功能产生负面影响[11]。根据不同的原因, 肌少症可分为原发性肌少症和继发性肌少症。肌少症的发病机制包括蛋白质合成、蛋白质的水解等。在肌少症患者中, 可能同时涉及多个机制, 这些机制之间的相互作用可能会随着时间的推移而变化。

3.1. 胰岛素抵抗

肌少症与胰岛素抵抗相互作用, 胰岛素抵抗是2型糖尿病的主要发病机制。胰岛素抵抗会导致患者的血糖控制不佳和高胰岛素血症, 从而导致蛋白质降解增加, 蛋白质合成减少, 肌肉力量和质量丧失。有研究显示, 高血糖及胰岛素抵抗可能会导致肌肉质量的丧失及身体功能的损害。另一方面, 肌少症可能导致肌肉细胞对葡萄糖的吸收降低、血糖升高及高胰岛素血症, 最终造成胰岛素抵抗。Hong S等[12]

在对 2 型糖尿病患者的研究中发现, 肌肉质量降低以及强度下降可使糖尿病发病风险增加。在血糖正常人群中, 骨骼肌细胞对葡萄糖的清除率高达 80%, 在肌少症人群中由于骨骼肌质量降低导致减少了对葡萄糖的吸收, 导致发生胰岛素抵抗。此外, 2 型糖尿病导致 I 型慢肌纤维氧化代谢缓慢, II 型快肌纤维糖酵解的代谢加快, 快速老龄化主要原因是引起 II 型快肌纤维减少, 这些也可以导致线粒体的功能异常及增加对胰岛素的抵抗, 从而促使肌少症的发生。

3.2. 胰岛素分泌不足

胰岛素在全身系统代谢中起着重要作用, 对蛋白质代谢也起重要作用。研究表明, 胰岛素分泌不足导致的肌肉丧失可以通过补充胰岛素治疗来改善[13]。一种可能的机制是, 人体本身产生的胰岛素间接的提高了血清中胰岛素样生长因子-1 的水平, 从而使肌肉质量增加[14]。

3.3. 代谢紊乱

糖尿病是一种全身系统代谢性疾病, 长期处于高血糖状态的身体会加速分解代谢, 促进肌肉蛋白降解, 导致肌肉的流失。慢性代谢紊乱患者可能会产生更高水平的晚期糖基化终产物, 这种糖基化终产物可能与细胞受体结合, 并在单核巨噬细胞和内皮细胞的表面表达自己, 导致细胞和组织破坏, 更多的糖基化终产物将沉积在骨骼肌中, 从而降低患者握力和行走速度。

3.4. 慢性炎症

研究表明, 糖尿病患者的炎症因素可以降低骨骼肌肉的含量, 可能存在的机制是由体内促炎症因子引起的慢性炎症, 氧化损伤和线粒体功能障碍可以导致肌肉细胞凋亡、肌纤维萎缩及丧失。

3.5. 糖尿病并发症

糖尿病可能导致一系列并发症, 各种组织和器官的慢性损伤和功能障碍可能会对骨骼肌产生不良的影响。研究表明, 随着糖尿病视网膜病变的进展, 肌肉含量降低的风险显著增加。由于尿蛋白损失引起的糖尿病肾病使身体处于负氮平衡状态, 导致肌肉含量降低。根据日本的最近的一项研究显示, 糖尿病周围神经病与肌少症的发生相关。

4. 肌少症的非药物治疗

4.1. 营养支持

营养治疗支持是糖尿病治疗的基础, 饮食摄入不足是肌少症发生的一个重要危险因素, 老年糖尿病患者经常因饮食摄入减少及不均衡或为了更好的控制血糖等原因, 常存在营养不良的情况。随着年龄增长, 合成代谢的减少需要更多膳食蛋白来补充, 老年研究工作组建议 65 岁以上的老年人每日摄入蛋白质质量为 1.0~1.2 g/kg, 以确保充足的能量和蛋白质的供应。富含亮氨酸的蛋白质能对抗肌肉的丢失, 可以促进肌肉蛋白质的代谢平衡, 减缓肌少症的进展。

4.2. 运动干预

适当的运动能够有效预防糖尿病合并肌少症的患者肌肉含量和躯体功能的下降。最近一项关于阻力训练对老年糖尿病患者血糖控制和骨骼肌影响的荟萃分析显示阻力训练可以提高患者的肌力并有利于血糖的控制。目前已有研究表明, 有氧运动和阻力运动训练都被证明可以防止随着年龄的增长肌肉质量和力量的下降[15]。尽管有氧运动导致肌肉体积增加的效果甚微, 但它能较好地改善心血管健康和活动耐力, 同时可以减少体脂肪, 包括肌内脂肪和肌间脂肪, 从而提高肌肉相对身体的比重。阻力运动训练针对增

加肌肉体积和力量作用较为显著, 且可以加速 2 型糖尿病病人血糖代谢, 有效地控制血糖水平, 延缓肌少症的发展[16]。

5. 肌少症的药物治疗

5.1. 胰岛素

胰岛素的作用是促进蛋白质合成, 因此人们认为胰岛素可以作为糖尿病患者肌少症的预防药物。日本的一项研究[17]表明, 与非胰岛素治疗组相比, 使用胰岛素治疗的患者四肢骨骼肌质量显著增加, 表明胰岛素可减缓糖尿病患者肌少症的进展。

5.2. 促进胰岛素分泌

胰岛素对预防肌少症方面发挥着作用, 它可以通过刺激胰岛素分泌来减缓肌少症的发展[18]。研究显示, 磺酰脲类和格列奈类药物可刺激胰岛素释放, 这类药物可以通过组织 KATP 通道和增强线粒体琥珀酸脱氢酶活性来诱导骨骼肌萎缩。

6. 小结

老年糖尿病患者伴肌少症的潜在风险及不良预后已显而易见, 且受多种因素影响。但现有非药物治疗干预方法较少, 并无治疗肌少症的特效药, 药物治疗方案仍处于探索阶段, 预防老年糖尿病患者肌少症的发生成为重中之重。糖尿病与肌少症两者之间关系密切, 两者在相互影响因素、发病机制存在很多共同点, 严重影响了糖尿病病人的预后和生活质量。因此, 在糖尿病病人中及早筛查肌少症, 并尽早进行干预有着非常重要的临床意义, 同时对提高糖尿病患者生活质量有重要意义。

参考文献

- [1] Dent, E., Morley, J.E., Cruz-Jentof, A.J., *et al.* (2019) International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, **22**, 1148-1161. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
- [2] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 俞敏. 2 型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39+57. <https://doi.org/10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2016.01.010>
- [3] 柯志飞, 尚画雨, 雷槟恺, 曹春霞, 王祯, 王瑞元, 李俊平. 运动经外泌体防治肌少症的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(3): 492-502.
- [4] Chung, J.H., Hwang, H.J., Han, C.H., *et al.* (2014) Association between Sarcopenia and Metabolic Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2008 to 2011. *COPD*, **12**, 82-89. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.908835>
- [5] Lu, C.W., Yang, K.C., Chang, H.H., *et al.* (2013) Sarcopenic Obesity Is Closely Associated with Metabolic Syndrome. *Obesity Research & Clinical Practice*, **7**, e301-e307. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.02.003>
- [6] Maeda, K. and Akagi, J. (2014) Decreased Tongue Pressure Is Associated with Sarcopenia and Sarcopenic Dysphagia in the Elderly. *Dysphagia*, **30**, 80-87. <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9577-y>
- [7] Tarantino, U., Piccirilli, E., Fantini, M., *et al.* (2015) Sarcopenia and Fragility Fractures: Molecular and Clinical Evidence of the Bone-Muscle Interaction. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **97**, 429-437. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00648>
- [8] Maeda, K. and Akagi, J. (2015) Sarcopenia Is an Independent Risk Factor of Dysphagia in Hospitalized Older People. *Geriatrics & Gerontology International*, **16**, 515-521. <https://doi.org/10.1111/ggi.12486>
- [9] Pereira, S., Marliss, E.B., Morais, J.A., *et al.* (2008) Insulin Resistance of Protein Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **57**, 56-63. <https://doi.org/10.2337/db07-0887>
- [10] Tanaka, K., Kanazawa, I. and Sugimoto, T. (2015) Reduction in Endogenous Insulin Secretion Is a Risk Factor of Sarcopenia in Men with Type 2 Diabetes Mellitus. *Calcified Tissue International*, **97**, 385-390. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-9990-8>

-
- [11] Hong, S., Chang, Y., Jung, H.S., *et al.* (2017) Relative Muscle Mass and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *PLOS ONE*, **12**, e0188650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188650>
- [12] Zhang, L., Li, M., Yi, W., *et al.* (2010) Effect on the Akt2 in Skeletal Muscle of Rats with Insulin Resistance Treated by Acupuncture. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, **8**, 277-281. <https://doi.org/10.1007/s11726-010-0426-8>
- [13] Timmerman, K.L., Lee, J.L., Dreyer, H.C., *et al.* (2010) Insulin Stimulates Human Skeletal Muscle Protein Synthesis via an Indirect Mechanism Involving Endothelial-Dependent Vasodilation and Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Signaling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3848-3857. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2696>
- [14] 王琴, 林萍, 任谦, 冯莉, 谢晓枫, 张彬, 高康璐. 肌肉减少症患者血清 AMPK- α mRNA、SIRT1、GDF-8 的水平及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2022, 20(7): 1151-1154+1229. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002545>
- [15] Thiebaud, D., Jacot, E., DeFronzo, R.A., *et al.* (1982) The Effect of Graded Doses of Insulin on Total Glucose Uptake, Glucose Oxidation, and Glucose Storage in Man. *Diabetes*, **31**, 957-963. <https://doi.org/10.2337/diacare.31.11.957>
- [16] Scott, D., de Courten, B. and Ebeling, P.R. (2016) Sarcopenia: A Potential Cause and Consequence of Type 2 Diabetes in Australia's Ageing Population. *The Medical Journal of Australia*, **205**, 329-333. <https://doi.org/10.5694/mja16.00446>
- [17] Yu, Y., Du, H., Wei, S., *et al.* (2021) Adipocyte-Derived Exosomal MiR-27a Induces Insulin Resistance in Skeletal Muscle through Repression of PPAR γ . *Theranostics*, **8**, 2171-2188. <https://doi.org/10.7150/thno.22565>
- [18] Garbossa, S.G. and Folli, F. (2020) Vitamin D, Sub-Inflammation and Insulin Resistance. A Window on a Potential Role for the Interaction between Bone and Glucose Metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 243-258. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9423-2>