

2型糖尿病患者中肌少症的危险因素

薛宁¹, 左小芹^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月7日; 录用日期: 2023年5月31日; 发布日期: 2023年6月9日

摘要

2型糖尿病(diabetes, T2DM)是全球最广泛的代谢性疾病之一, 我国糖尿病患病率很高, 主要以2型糖尿病为主。糖尿病患者可因血糖控制不佳而出现各种并发症, 除了微血管和大血管并发症外, 目前已有研究证实肌少症为T2DM的新型并发症。肌少症(sarcopenia, SP)是一种肌肉萎缩综合征, 其特征是在正常衰老期间发生的骨骼肌质量和力量的进行性和全身性退行性丧失。SP被认为是T2DM患者预后不良的象征。本文通过对近年来T2DM中SP的危险因素进行阐述, 为及早干预T2DM人群发生SP的风险提供理论依据。

关键词

2型糖尿病, 肌少症, 危险因素

Risk Factors for Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ning Xue¹, Xiaoqin Zuo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 7th, 2023; accepted: May 31st, 2023; published: Jun. 9th, 2023

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is one of the most extensive metabolic diseases in the world, and the prevalence of diabetes in China is very high, mainly type 2 diabetes. Diabetic patients can have various complications due to poor blood sugar control; in addition to microvascular and macrovascular complications, studies have confirmed that sarcopenia is a new complication of T2DM. Sarcopenia (SP) is a syndrome of muscle atrophy, characterized by progressive and systemic loss of skeletal muscle mass and strength during normal aging. SP is considered a symbol of poor prognosis for T2DM patients. This article elaborates on the risk factors for SP in T2DM in recent years, providing theoretical basis for early intervention of SP in T2DM population.

*通讯作者。

penia (SP) is a muscular dystrophy syndrome characterized by progressive and generalized degenerative loss of skeletal muscle mass and strength that occurs during normal aging. SP is considered a symbol of poor prognosis for patients with T2DM. This article elaborates the risk factors for SP in T2DM in recent years, which provides a theoretical basis for early intervention in the risk of SP in T2DM population.

Keywords

Type 2 Diabetes, Sarcopenia, Risk Factors

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. 简介

糖尿病是一种由多种原因引起的以血糖升高为主要特征的代谢性疾病,《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》中对糖尿病的诊断标准为:糖尿病的典型症状加上静脉血浆葡萄糖值空腹血糖值 ≥ 7.0 mmol/L 或糖负荷后 2 小时血糖值 ≥ 11.1 mmol/L 或随机血糖值 ≥ 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$, 当缺少典型临床症状时,应重复检测方可确认诊断[1]。SP 是 Rosenberg [2]于 1989 年首次提出的概念,是指随着年龄增长出现的肌肉强度下降、肌肉质量水平降低或肌肉功能减退为主要表现的退行性衰弱病变。T2DM 与 SP 显著相关, T2DM 是 SP 的重要危险因素之一。研究表明,与非糖尿病患者相比, T2DM 患者发生 SP 的风险更高,其肌肉损失的风险是非糖尿病患者的 3 倍[3]。肌肉减少性糖尿病的具体发病机制十分复杂,目前尚未完全明确。但有学者认为 T2DM 与 SP 的关系是双向的。血糖紊乱的同时伴随着肌肉质量的减少[4]。骨骼肌是葡萄糖摄取的主要组织,是胰岛素作用的主要靶点,肌量的流失意味着胰岛素的靶点减少,进而导致骨骼肌对胰岛素的敏感性下降,导致血糖代谢紊乱[5];目前有研究显示, T2DM 患者机体代偿性分泌过多胰岛素造成 IR, IR 导致骨骼肌对葡萄糖摄取能力降低及 Akt 介导的 mTOR 蛋白质合成过程受抑制,持续升高的血糖造成骨骼肌氧化应激和炎症反应,产生大量的 GDF-8 加快肌蛋白降解速度,诱发 T2DM 肌少症[6]。同时,高血糖会加剧体内的慢性炎症反应,从而导致骨骼肌的合成、分解失衡,进而出现肌量流失,肌量的流失又导致了血糖代谢的紊乱,形成了一个恶性循环[7]。肌肉质量和力量的丧失可导致患者活动受限,摔倒和骨折风险增加,严重影响 T2DM 患者的生活质量和身心健康。本文将通过总结近年来关于 T2DM 中 SP 的危险因素研究,为预后和延缓 T2DM 患者发生 SP 提供新的临床诊断思路。

2. T2DM 中 SP 的相关危险因素

2.1. 年龄

在 T2DM 患者中, SP 与年龄之间的显著相关性已被反复报道。大多数研究表明, T2DM 中 SP 患者的平均年龄比无 SP 患者的大。事实上, Cui 等人观察到, T2DM 中 SP 的患病率随着年龄的增加而逐渐升高[8]。同样, Murata 等研究表明,年龄 ≥ 80 岁的 T2DM 患者中约有 40% 出现 SP。

2.2. 身体质量指数(BMI)

伴有 SP 的 T2DM 患者的 BMI 明显低于无 SP 的患者, Izzo A 等人发现随着 BMI 的增加, SP 的患病

率显著降低[9]。有趣的是, Fukuoka 等人将 T2DM 患者按体脂四分位数进行分组, 与第一和第四四分位数相比, 在第三四分位数观察到 SP 的患病率最低[10]。这一发现表明, 在 T2DM 患者中, 低和高的 BMI 都与 SP 有关。

2.3. 糖尿病持续时间

纵观 T2DM 病程, 数据并不明确。在一些研究中, 糖尿病病程越长, SP 的患病率越高[11]。特别是 Cui 等人的论文显示, 按照糖尿病病程划分受试者, 糖尿病病程在 10 年以下、10~20 年之间和 20 年以上的人群中, SP 的患病率分别为 27.6%、21.8% 和 52.6% [12]。然而, 其他研究[13] [14] [15] 未发现疾病病程与 SP 之间存在任何关联。Anatagostis 等人的荟萃分析证实了这一点, 结果显示 T2DM 平均病程 ≥ 9 年或 < 8.5 年的个体之间 SP 患病率没有差异[16]。

2.4. 糖化血红蛋白(HbA1c)

在流行病学研究中, 主要通过测量 HbA1c 来评估血糖控制的情况。多数研究表明高水平的 HbA1c 会增加 T2DM 患者 SP 的风险[17]。其中, Sugimoto 等人报道, SP 发生的频率与 HbA1c 呈线性增加, 尤其是在瘦人中, 在 BMI $< 23.3 \text{ kg/m}^2$ 患者的亚组分析中, HbA1c 水平的相关性仍然显著, 表明 BMI 在 HbA1c 水平与肌肉减少症之间的关联中存在叠加效应。长期高水平的 HbA1c 可能与胰岛素抵抗有关, 导致肌肉蛋白质降解增加和合成减少, 最终导致 SP。相反, Ida 等人报告了 SP 中男性的 HbA1c 水平较低。

2.5. 微血管和大血管并发症

视网膜病变、肾病和神经病变是 T2DM 常见的微血管并发症。在一些研究中发现, 根据这些并发症的存在, SP 的患病率有所不同。Fukuda 等报道 SP 与糖尿病性视网膜病变, 特别是增殖性视网膜病变的进展显著相关[18]。Bouchi 等人研究表明, 在伴有 SP 的情况下, T2DM 患者蛋白尿进展的风险增高[19]。关于神经病变, 野村等报道, 在 > 50 岁的 T2DM 中, 与无神经病变的患者相比, 神经病变患者的膝关节伸展力量较低[20]; Kalyani 等人也有类似的发现[21]。

在一项研究中, Ida 等人观察到伴有 SP 的 T2DM 女性心血管疾病的患病率更高。有趣的是, Murai 等人的论文显示, 在伴有 SP 的 T2DM 患者中, 与低肌肉质量和低内脏脂肪相比, 低肌肉质量和高内脏脂肪与心血管疾病显著相关。这表明内脏脂肪堆积和肌肉质量低的 T2DM 患者心血管风险更高。对于糖尿病常见的长期并发症糖尿病足病, Cheng 等报道糖尿病足病患者 SP 的比例是无糖尿病足病患者的两倍以上, SP 与该疾病独立相关[22]。虽然已有的多数研究显示微血管和大血管并发症是 SP 的一个危险因素, 但由于研究数量较少, 无法得出明确的结论。因此, 需要更多前瞻性的原始研究来进一步验证。

2.6. 营养状况和生活方式

在营养状况差的 T2DM 患者中, SP 的患病率很高。人体中约 40% 的蛋白质存在于骨骼肌中, 肌肉肥大和萎缩取决于蛋白质合成和降解之间的平衡。因此, 蛋白质周转的调节在肌肉稳态中至关重要。此外, T2DM 中存在的胰岛素抵抗被认为是身体功能和活动能力受损的关键中介因素, 在胰岛素抵抗状态下, 肌肉蛋白质合成对食物摄入的钝化更为明显, 导致肌肉减少性糖尿病患者骨骼肌质量下降更快。有研究发现[23] 大多数 2 型糖尿病患者营养摄入不平衡, 总热量过多, 膳食蛋白质不足, 膳食脂肪摄入过多。蛋白质摄入不足可能会抵消肌肉蛋白质的合成反应, 这对于肌少症患者维持和恢复肌肉质量至关重要。Okamura 等人报道, 在伴有 SP 的 T2DM 患者中, 能量摄入量明显低于没有 SP 的患者, 而在蛋白质、碳水化合物或脂肪的摄入量上没有观察到差异[24]。在伴有 SP 的 T2DM 患者中, omega-3 脂肪酸的摄入量与没有 SP 的患者相比有所减少[25]。

2.7. 降糖药物

在评估不同降糖药物与 SP 患病率之间关系的大多数研究中, 多数参与者至少服用两种药物, 最常用的是双胍类药物、二肽基二肽酶 4 抑制剂、磺酰脲类药物和胰岛素。总的来说, 除了双胍类药物在 SP 患者中使用频率较低外, 其它在 SP 患者中降糖药物的使用没有显著差异。

3. 总结

T2DM 患者中 SP 患病率的增加及其对生活质量的严重影响, 使其成为一个全球性的公共卫生问题。这一问题的主要研究包括 T2DM 中 SP 的危险因素及其诊断和治疗, 目前确定的是年龄、SMI 和营养状况差的 T2DM 患者均是 T2DM 患者发生 SP 的危险因素。因此为 T2DM 患者提供适当的高蛋白食物, 可以改善患者的身体功能和营养状况, 减少 SP 的发生; 同时临床医务工作者应重视 T2DM 患者 SP 的早期筛查, 以便更好地识别 T2DM 中发生 SP 的高风险患者。未来需要更多的研究来详细阐明 T2DM 中 SP 的危险因素, 从而为 T2DM 合并 SP 提供更准确的依据和治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., *et al.* (2019) Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing*, **48**, 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
- [3] Murata, Y., Kadoya, Y., Yamada, S., *et al.* (2017) Sarcopenia in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Related Clinical Factors. *Diabetology International*, **9**, 136-142. <https://doi.org/10.1007/s13340-017-0339-6>
- [4] Ida, S., Kaneko, R., Nagata, H., *et al.* (2019) Association between Sarcopenia and Sleep Disorder in Older Patients with Diabetes. *Geriatrics & Gerontology International*, **19**, 399-403. <https://doi.org/10.1111/ggi.13627>
- [5] Okamura, T., Hashimoto, Y., Miki, A., *et al.* (2019) High Brain Natriuretic Peptide Is Associated with Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study of KAMOGAWA-DM Cohort Study. *Endocrine Journal*, **66**, 369-377. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0024>
- [6] 张桂仙, 袁娅金, 熊薇, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路预防治疗 2 型糖尿病肌少症研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(5): 1110-1115.
- [7] Murai, J., Nishizawa, H., Otsuka, A., *et al.* (2018) Low Muscle Quality in Japanese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Fat Accumulation. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0755-3>
- [8] Cui, M., Gang, X., Wang, G., Xiao, X., Li, Z., Jiang, Z. and Wang, G. (2020) A Cross-Sectional Study: Associations between Sarcopenia and Clinical Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine*, **99**, e18708. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018708>
- [9] Izzo, A., Massimino, E., Riccardi, G. and Della Pepa, G. (2021) A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*, **13**, 183. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>
- [10] Fukuoka, Y., Narita, T., Fujita, H., Morii, T., Sato, T., Sassa, M.H. and Yamada, Y. (2019) Importance of Physical Evaluation Using Skeletal Muscle Mass Index and Body Fat Percentage to Prevent Sarcopenia in Elderly Japanese Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 322-330. <https://doi.org/10.1111/jdi.12908>
- [11] Kaji, A., Hashimoto, Y., Kobayashi, Y., Sakai, R., Okamura, T., Miki, A., Hamaguchi, M., Kuwahata, M., Yamazaki, M. and Fukui, M. (2019) Sarcopenia Is Associated with Tongue Pressure in Older Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study of the KAMOGAWA-DM Cohort Study. *Geriatrics & Gerontology International*, **19**, 153-158. <https://doi.org/10.1111/ggi.13577>
- [12] Ida, S., Nakai, M., Ito, S., Ishihara, Y., Imataka, K., Uchida, A., Monguchi, K., Kaneko, R., Fujiwara, R., Takahashi, H., *et al.* (2017) Association between Sarcopenia and Mild Cognitive Impairment Using the Japanese Version of the SARC-F in Elderly Patients with Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*, **18**, 809.e9-809.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.06.012>
- [13] Hashimoto, Y., Kaji, A., Sakai, R., Hamaguchi, M., Okada, H., Ushigome, E., Asano, M., Yamazaki, M. and Fukui, M. (2018) Sarcopenia Is Associated with Blood Pressure Variability in Older Patients with Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Study of the KAMOGAWA-DM Cohort Study. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 1345-1349. <https://doi.org/10.1111/ggi.13487>

- [14] Sugimoto, K., Tabara, Y., Ikegami, H., Takata, Y., Kamide, K., Ikezoe, T., Kiyoshige, E., Makutani, Y., Onuma, H., Gondo, Y, *et al.* (2019) Hyperglycemia in Non-Obese Patients with Type 2 Diabetes Is Associated with Low Muscle Mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 1471-1479. <https://doi.org/10.1111/jdi.13070>
- [15] Ida, S., Murata, K., Nakadachi, D., Ishihara, Y., Imataka, K., Uchida, A., Monguchi, K., Kaneko, R., Fujiwara, R. and Takahashi, H. (2018) Association between Dynapenia and Decline in Higher-Level Functional Capacity in Older Men with Diabetes. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 1393-1397. <https://doi.org/10.1111/ggi.13498>
- [16] Anagnostis, P., Gkekas, N. K., Achilla, C., Pananastasiou, G., Taoukidou, P., Mitsiou, M., Kenanidis, E., Potoupnis, M., Tsiridis, E. and Goulis, D.G. (2020) Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Calcified Tissue International*, **107**, 453-463. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>
- [17] Çeliker, M., Selçuk, M.Y. and Olt, S. (2018) Sarcopenia in Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **56**, 102-108. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0003>
- [18] Fukuda, T., Bouchi, R., Takeuchi, T., Tsujimoto, K., Minami, I., Yoshimoto, T. and Ogawa, Y. (2018) Sarcopenic Obesity Assessed Using Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) Can Predict Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0700-5>
- [19] Bouchi, R., Fukuda, T., Takeuchi, T., Minami, I., Yoshimoto, T. and Ogawa, Y. (2017) Sarcopenia Is Associated with Incident Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 783-787. <https://doi.org/10.1111/jdi.12636>
- [20] 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>
- [21] Kalyani, R.R., Metter, E.J., Egan, J., Golden, S.H. and Ferrucci, L. (2015) Hyperglycemia Predicts Persistently Lower Muscle Strength with Aging. *Diabetes Care*, **38**, 82-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-1166>
- [22] Cheng, Q., Hu, J., Yang, P., Cao, X., Deng, X., Yang, Q., Liu, Z., Yang, S., Goswami, R., Wang, Y., *et al.* (2017) Sarcopenia Is Independently Associated with Diabetic Foot Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 8372. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08972-1>
- [23] He, Q., Wang, X., Yang, C., Zhuang, X., Yue, Y., Jing, H., Hu, J., Sun, M. and Guo, L. (2020) Metabolic and Nutritional Characteristics in Middle-Aged and Elderly Sarcopenia Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 6973469. <https://doi.org/10.1155/2020/6973469>
- [24] Okamura, T., Mik, A., Hashimoto, Y., Kaji, A., Sakai, R., Osaka, T., Hamaguchi, M., Yamazaki, M. and Fukui, M. (2019) Deficiency of Energy Intake Rather than Protein Is Associated with Sarcopenia in Early Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study of the KAMOGAWA-DM Cohort. *Journal of Diabetes*, **11**, 477-483. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12874>
- [25] Okamura, T., Hashimoto, Y., Miki, A., Kaji, A., Sakai, R., Iwai, K., Osaka, T., Kitagawa, N., Ushigome, E., Hamaguchi, M., *et al.* (2020) Reduced Dietary omega3 Fatty Acids Intake Is Associated with Sarcopenia in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study of KAMOGAWA-DM Cohort Study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **66**, 233-237. <https://doi.org/10.3164/jcbn.19-85>