

## 临床研究

## · 综述 ·

## 肌少症对老年 2 型糖尿病患者的影响及干预措施

李亚岚 王彦

【摘要】 随着增龄和糖尿病病程的进展,老年 2 型糖尿病患者的骨骼肌数量、质量及功能逐渐下降,可导致肌少症的发生;而发生的肌少症反之会加重糖尿病患者的病情,成为老年 2 型糖尿病患者不可忽视的新型威胁。因此,在老年 2 型糖尿病患者中主动防治肌少症至关重要。充足的营养、适量的运动、良好的血糖控制及合理使用降糖药物等联合干预可能会有助于肌少症的防治。

【关键词】 肌少症;2 型糖尿病;骨骼肌

**Impact of sarcopenia on elderly patients with type 2 diabetes mellitus and interventions** Li Yalan, Wang Yan. Department of Endocrinology, The First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Wang Yan, Email: wyroad@126.com

【Abstract】 The mass, strength and function of skeletal muscle of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) may gradually decline, along with the increase of age and the progression of diabetes, thus leading to the occurrence of sarcopenia which can also aggravates the condition of T2DM. Therefore, sarcopenia is a new emerging threat of diabetic patients that can not be ignored. In this case, active prevention and treatment of sarcopenia in elderly patients with T2DM is crucial. A multimodal intervention which includes adequate nutrition, moderate exercise, good glycaemic control and the use of appropriate hypoglycemic medications may contribute to the prevention and treatment of sarcopenia.

【Key words】 Sarcopenia; Type 2 diabetes mellitus; Skeletal muscle

随着人口老龄化,年龄增长所引起的骨骼肌退行性变化,即肌少症越来越引人关注。据最新调查显示,患有 2 型糖尿病的老年人发生肌少症的概率为非糖尿病老年人的 2~3 倍,且严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。近期,ADA 和美国老年医学会联合公布了老年 2 型糖尿病的防治共识,强调在为老年 2 型糖尿病患者制定治疗目标时应考虑认知功能、体能状态及跌倒风险等因素并要求定期评估,可见肌肉的生理功能对于老年 2 型糖尿病患者极其重要<sup>[2]</sup>。增龄和 2 型糖尿病均是肌少症的危险因素。在老年 2 型糖尿病患者中,肌少症的病情如果得不到控制,可能导致其残疾,甚至死亡<sup>[3]</sup>。因此早期干预和预防肌少症至关重要。本综述主要关注肌少症对老年 2 型糖尿病患者的影响及其干预措施。

### 1 老年 2 型糖尿病患者的机体变化

老年 2 型糖尿病患者常常会发生超重和肥胖,

这可能与脂肪分布和肌肉含量的改变有关。在老年 2 型糖尿病患病人群中,躯干、内脏脂肪的分布较高,而腿部脂肪量、皮下脂肪量分布相对较少。随着年龄的增长,皮下脂肪减少和内脏脂肪增加可能降低外周胰岛素敏感性。年龄在 30 岁以上者肌肉质量每年以 1%~2% 的速度逐渐减少,60 岁以上者每年加速至 1.5%~3%,75 岁以上者肌肉减少速度更快。由于肌肉是葡萄糖消耗的主要部位,肌肉质量的下降是导致胰岛素抵抗增加的主要危险因素,而肌肉组织中脂质沉积和线粒体功能下降也可增加胰岛素抵抗的风险。另外,随着老年 2 型糖尿病患者  $\beta$  细胞的功能障碍和凋亡,每年胰岛素的分泌将减少 0.7%,而胰岛素具有促进肌肉蛋白质合成的作用。因此随着年龄增加,胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗增加可能对肌肉结构和功能有负面影响<sup>[4]</sup>。

### 2 肌少症

肌少症或称“肌肉减少症”,于 1989 年由 Rosenberg 首次命名,是一种进行性的全身广泛性骨骼肌纤维体积、数量和质量减少,骨骼肌力量下降、

功能减退的综合征。患者主要临床表现为肌力衰退、肌肉松弛、活动力下降、皮褶增多、去脂体质量降低、握力明显下降,甚至出现平衡障碍、难以站立、下床困难、频繁跌倒、骨质疏松等症状。欧洲肌少症工作组将以下 3 项,即骨骼肌质量下降、力量丧失(握力)以及功能低下(步速)中的两项定为肌少症诊断必要项,并将肌少症分为 3 期:第 1 期(肌少症前期):仅有肌量减少;第 2 期(肌少症期):肌量减少、肌力或功能减低;第 3 期(重度肌少症期):肌量、肌力、功能均减低<sup>[5]</sup>。肌少症尚缺乏公认的诊断标准,发病机制也未明确,在患病率方面也存在明显差异。整体而言,60~70 岁人群肌少症的患病率在 5%~13%,80 岁以上人群的患病率在 11%~50%<sup>[6]</sup>。肌少症可能是由于肌肉量的合成和分解代谢途径不平衡引起,原因包括营养不良尤其是蛋白质摄入过少、体育锻炼的缺乏、生长激素及性激素增龄性降低等。此外,年龄相关性线粒体功能障碍导致能量产生降低、神经肌肉接头减少也可能与肌少症的发展有关<sup>[7-8]</sup>。

### 3 肌少症与 2 型糖尿病

肌肉减少是一个持续性过程,肌纤维的大小和数量从 25 岁开始呈现进行性减少,直到 80 岁可能减少约 30% 的肌肉量<sup>[9]</sup>。而持续性高血糖会引起肌肉和软骨晚期糖基化终末产物增多,导致肌肉僵硬并降低肌肉功能,进而引发肌少症。Han 等<sup>[10]</sup>的临床研究显示,1 611 名 60 岁以上的老年人中 2 型糖尿病患者肌力和肌量下降更明显。我国一项包括 1 090 名老年人的研究发现,2 型糖尿病患者肌少症患病率明显高于对照组<sup>[11]</sup>。另外,在 2 型糖尿病早期,血糖控制不佳程度与肌肉力量、质量降低有关,表明高血糖可能引起早期糖尿病患者肌肉无力<sup>[12]</sup>。Fukuda 等<sup>[13]</sup>在 316 例老年 2 型糖尿病患者的随访中发现,合并视网膜病变组较对照组肌肉下降更快,并且随着视网膜病变的发展,肌少症的发病率显著增加。可见随着糖尿病的进展,肌纤维的结构与功能均受到影响,肌肉线粒体功能降低、能量生成障碍,可加速肌量和肌力的下降,其中并发大血管病变可使血流灌注减少,也将加速肌力的下降。而胰岛素的减少及胰岛素信号传递的减弱,使肌肉中蛋白质合成减少、降解增加,也将导致肌少症的发生。

另一方面,最新研究报道表明骨骼肌也属于内分泌器官,由骨骼肌分泌的肌动蛋白和肌钙蛋白,紧密联系着肌肉和其他器官<sup>[14]</sup>。随着肌少症的发展,骨骼肌肌量的下降可增加体内胰岛素抵抗。再者,骨骼肌再生能力下降使总能量消耗降低,导致脂肪

组织蓄积,尤其是内脏脂肪;线粒体功能也出现障碍,氧化能力受损,脂质氧化活动减弱,最终导致肌细胞内脂代谢产物积聚<sup>[15]</sup>。而脂肪组织通过对炎症反应的调节高度表达肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,诱导白细胞介素-6,并阻断肌肉组织分化,也将明显增加胰岛素抵抗,进一步加重 2 型糖尿病的病情,影响血糖的调控<sup>[16]</sup>。我国一项包括 1 105 例 2 型糖尿病患者的临床研究中显示,肌少症组表现出更多的足部溃疡、较高的 Wagner 分级和更大的截肢百分比<sup>[17]</sup>。Bouchi 等<sup>[18]</sup>的临床研究表明,肌少症可加速 2 型糖尿病患者白蛋白尿的进展。Tanaka 等<sup>[19]</sup>发现肌肉减少可增加 2 型糖尿病患者动脉硬化的风险。由于肌少症患者中肌肉可过量生成活性氧和氮,使氧化应激反应增强,从而介导神经病变、血管病变,导致糖尿病并发症的出现,加快病情进展。

因此,在老年患者中,肌少症和 2 型糖尿病二者相互作用、相互影响。2 型糖尿病可导致肌少症的发生并加速病情,而肌少症的发生、发展,也将加重糖尿病病情进展。

### 4 临床干预

近年,在国际疾病分类第十修订版本中,突出了老年 2 型糖尿病患者肌少症的临床诊断,可见肌少症早诊断、早干预的重要性。对于老年 2 型糖尿病患者,特别是对于已患有肌少症的群体,干预措施主要包括营养干预、运动干预和药物干预。由于部分患者对运动的适应较差,临床医生必须首先保证其生活方式,定期进行监测和给予适当调整。

4.1 营养 老年 2 型糖尿病患者的营养治疗对延缓肌少症的发生、发展有着积极的作用。随着年龄的增长,刺激人体合成代谢的反应减少,因此应当进食更多膳食蛋白质来对抗这种与年龄相关的合成代谢阻力。在日常生活中,摄入蛋白质的量应占总卡路里摄入量的 20%~30% 或 1.0~1.2 g/(kg·d),其中富含亮氨酸的蛋白质可抵消肌肉损失,促进肌肉蛋白质代谢平衡,延缓肌少症的发展。65 岁以上的老年人维生素 D 普遍缺乏,与活动能力降低、握力和腿部力量下降密切相关,也可能与维生素 D 受体在人体肌肉中表达和激活减少,从而导致蛋白质合成下降有关<sup>[20]</sup>。补充维生素 D 可改善老年人的四肢肌力、起立步行速度和肌肉力量,循证医学证据表明,维生素 D 补充剂量达到 700~1 000 IU/d 可使老年人肌力下降风险降低 19%。富含维生素 D 和亮氨酸的饮食已被证明可增加肌肉质量并改善肌肉功能。此外,Wee<sup>[21]</sup>研究表明,老年 2 型糖尿病患者叶酸水平与肌力显著相关,可见叶酸的摄入也可

能增加肌力。

**4.2 运动** 在肌少症中,肌量的持续损失导致肌肉力量下降、肌肉耐力降低,使患者更易疲劳,日常生活中的活动能力也逐渐下降。运动锻炼可在延缓肌少症的疾病发展过程中发挥重要的作用,包括力量训练、抗阻训练、平衡运动和步态矫正在内的多组运动,可减少老年人跌倒的风险,提高机体运动能力和增强机体代谢。其中,研究证明抗阻训练参与调节肌细胞内脂质、葡萄糖信号转导及纤维大小的基因表达,可使年龄相关性的骨骼肌形态和代谢改变降至最小化<sup>[22]</sup>。对于老年 2 型糖尿病患者的运动选择要因人而异,选用合适的运动方式,在做好防护措施的前提下进行运动锻炼,从而增加肌量和肌力,改善运动及平衡能力。患者进行渐进抗阻训练的同时若加以饮食干预,可明显增加肌肉数量以及增强肌肉力量和功能<sup>[23]</sup>。

**4.3 血糖的控制和降糖药物** 到目前为止,针对肌少症并没有特别的药物治疗方案。但在老年 2 型糖尿病患者中,长期血糖控制不佳可加重胰岛素抵抗,在这种情况下,肌肉生长抑制素受体水平上升,肌肉蛋白合成速率降低,可加重肌少症的病情。在 2 型糖尿病患者常用口服降糖药物中,已有研究表明二甲双胍可以改善肌肉功能<sup>[24]</sup>。格列酮类药物通过胰岛素敏化作用可明显减轻肌肉的损失,二肽基肽酶-4 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 激动剂可以通过改善肌肉血液循环产生类似的效果。另有研究表明,磺酰脲类药物特别是其中的二代药物格列本脲,以及格列奈类药物在人体中可诱导肌肉的萎缩<sup>[25]</sup>。胰岛素可增加年轻人的蛋白质合成,但对老年人的蛋白质合成无明显增加。至于新型降糖药物,即钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂,到目前为止尚无数据显示其对肌肉功能有何影响。以上研究提示,如果老年 2 型糖尿病患者被确诊为肌少症,应参考降糖药物对肌少症的影响,随之调整治疗方案及血糖控制目标。

综上所述,在老年 2 型糖尿病患者中,肌少症与糖尿病可以相互影响,相互作用。目前,肌少症的发病机制尚未明确。空腹 c-miRNA 表达谱、骨骼肌细胞内的关键分子机制等可能是未来的重点研究方向。而肌肉蛋白平衡途径的调节,包括肌肉生成抑制素拮抗剂等方面的研究可能会作为一种新的干预措施来对抗肌少症。此外,使用选择性雄激素受体调节剂以加速肌肉的合成代谢,及如何改善骨骼肌毛细血管的血流量等方面的进一步研究也可能会成为防治肌少症的另一路径。

## 参 考 文 献

- [1] Kim KS, Park KS, Kim MJ, et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14 (Suppl 1): 115-121. DOI: 10.1111/ggi.12189.
- [2] Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (12): 2650-2664. DOI: 10.2337/dc12-1801.
- [3] Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (2): 106-114. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70046-9.
- [4] Tanaka K, Kanazawa I, Sugimoto T. Reduction in endogenous insulin secretion is a risk factor of sarcopenia in men with type 2 diabetes mellitus [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 97 (4): 385-390. DOI: 10.1007/s00223-015-9990-8.
- [5] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People [J]. *Age Ageing*, 2010, 39 (4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- [6] Bonewald LF, Kiel DP, Clemens TL, et al. Forum on bone and skeletal muscle interactions: summary of the proceedings of an ASBMR workshop [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (9): 1857-1865. DOI: 10.1002/jbmr.1980.
- [7] Calvani R, Joseph AM, Adhietty PJ, et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy [J]. *Biol Chem*, 2013, 394 (3): 393-414. DOI: 10.1515/hsz-2012-0247.
- [8] Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, et al. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 208. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00208.
- [9] Beaudart C, Rizzoli R, Bruyère O, et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health [J]. *Arch Public Health*, 2014, 72 (1): 45. DOI: 10.1186/2049-3258-72-45.
- [10] Han P, Yu H, Ma Y, et al. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 9592. DOI: 10.1038/s41598-017-08488-8.
- [11] Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38937. DOI: 10.1038/srep38937.
- [12] Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (1): 82-90. DOI: 10.2337/dc14-1166.
- [13] Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, et al. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5 (1): e000404. DOI: 10.1136/bmjdc-2017-000404.

- [14] Rai M, Demontis F. Systemic nutrient and stress signaling via myokines and myometabolites [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 85-107. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105305.
- [15] Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia; mechanistic links between common co-morbidities [J]. *J Endocrinol*, 2016, 229 (2): R67-R81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533.
- [16] Lu CW, Yang KC, Chang HH, et al. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2013, 7 (4): e301-e307. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.02.003.
- [17] Cheng Q, Hu J, Yang P, et al. Sarcopenia is independently associated with diabetic foot disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 8372. DOI: 10.1038/s41598-017-08972-1.
- [18] Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes; a retrospective observational study [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (6): 783-787. DOI: 10.1111/jdi.12636.
- [19] Tanaka KI, Kanazawa I, Sugimoto T. Reduced muscle mass and accumulation of visceral fat are independently associated with increased arterial stiffness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 122: 141-147. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.10.014.
- [20] Olsson K, Saini A, Strömberg A, et al. Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in human skeletal muscle precursor cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157 (1): 98-111. DOI: 10.1210/en.2015-1685.
- [21] Wee AK. Serum folate predicts muscle strength; a pilot cross-sectional study of the association between serum vitamin levels and muscle strength and gait measures in patients >65 years old with diabetes mellitus in a primary care setting [J]. *Nutr J*, 2016, 15 (1): 89. DOI: 10.1186/s12937-016-0208-3.
- [22] Ribeiro MBT, Guzzoni V, Hord JM, et al. Resistance training regulates gene expression of molecules associated with intramyocellular lipids, glucose signaling and fiber size in old rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 8593. DOI: 10.1038/s41598-017-09343-6.
- [23] Miller T, Mull S, Aragon AA, et al. Resistance training combined with diet decreases body fat while preserving lean mass independent of resting metabolic rate; a randomized trial [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2018, 28 (1): 46-54. DOI: 10.1123/ijnsnm.2017-0221.
- [24] Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes; effects of metformin [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13 (1): 88. DOI: 10.1186/s40200-014-0088-z.
- [25] Mele A, Calzolaro S, Cannone G, et al. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on the sulfonyleureas and glinides-induced atrophy in skeletal muscle [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2 (1): e00028. DOI: 10.1002/prp2.28.

(收稿日期: 2017-10-17)

(上接第 312 页)

- [27] Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis [J]. *Science*, 2011, 331 (6024): 1621-1624. DOI: 10.1126/science.1198363.
- [28] Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329 (1): 386-390. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.01.139.
- [29] Vettorazzi JF, Ribeiro RA, Borck PC, et al. The bile acid TUDCA increases glucose-induced insulin secretion via the cAMP/PKA pathway in pancreatic beta cells [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (3): 54-63. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.021.
- [30] Li P, Gu Q, Wang Y, et al. Novel vitamin B12-producing enterococcus spp. and preliminary *in vitro* evaluation of probiotic potentials [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101 (15): 6155-6164. DOI: 10.1007/s00253-017-8373-7.
- [31] Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus; is routine screening and supplementation justified? [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013, 12 (1): 17. DOI: 10.1186/2251-6581-12-17.
- [32] Kreznar JH, Keller MP, Traeger LL, et al. Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes [J]. *Cell Rep*, 2017, 18 (7): 1739-1750. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.062.
- [33] Laukens D, Brinkman BM, Raes J, et al. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2016, 40 (1): 117-132. DOI: 10.1093/femsre/fuv036.
- [34] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11 (4): 227-238. DOI: 10.1038/nrmicro2974.
- [35] Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12 (4): 205-217. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34.

(收稿日期: 2017-12-07)