

## · 综述 ·

## T2DM 骨骼肌病变的研究进展

戴媛 吴文君

南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科 214023

通信作者:吴文君, Email: wuwenjung@163.com

**【摘要】** 糖尿病骨骼肌病变是临床上易被忽视的一种糖尿病并发症。早期识别和预防糖尿病骨骼肌病变对于糖尿病患者的病情改善和预后至关重要。通过对 2 型糖尿病骨骼肌病变的概念、发病机制、评估方法以及治疗进展进行综述,希望引起临床医生对此种并发症的重视,提高其诊治水平,改善糖尿病患者的生活质量和预后。

**【关键词】** 糖尿病骨骼肌病变; 2 型糖尿病; 骨骼肌; 发病机制; 评估方法; 治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(81500630); 无锡市卫生健康委中青年拔尖人才资助计划(BJ2020005)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200622-06061

**Research progress on the type 2 diabetic myopathy** Dai yuan, Wu Wenjun. Department of Endocrinology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Wu Wenjun, Email: wuwenjung@163.com

**【Abstract】** Diabetic myopathy is an easily overlooked clinical diabetic complication. Early recognition and prevention of diabetic myopathy is very important for patients' improvement and prognosis. The definition, pathogenesis, assessment method, and progress of treatment related to the type 2 diabetic myopathy are reviewed, in order to arouse clinical physicians' attention to this disease and improve their level of diagnosis and treatment resulting in patients' better prognosis and life.

**【Keywords】** Diabetic myopathy; Type 2 diabetes mellitus; Skeletal muscle; Pathogenesis; Assessment method; Treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81500630); Top Talent Support Program for Young and Middle-aged People of Wuxi Health Committee (BJ2020005)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200622-06061

骨骼肌占人体重量的 40% 左右,参与胰岛素刺激下人体 80% 的葡萄糖摄取和处理。骨骼肌是胰岛素作用的主要靶器官,骨骼肌胰岛素抵抗是 2 型糖尿病(T2DM)发生的主要机制之一。另外,骨骼肌又是糖尿病损害的主要靶器官之一,其对骨骼肌肌肉质量和力量的影响使机体代谢紊乱进一步加重,严重影响患者的生活质量。但糖尿病骨骼肌病变在临床上容易被忽视的一种并发症,早期识别和预防此病变对控制糖尿病患者的病情及改善其预后至关重要。本文主要对糖尿病骨骼肌病变的概念、T2DM 引起骨骼肌病变的相关证据及可能机制、肌力和肌量的评估方法以及治疗进展进行综述。

## 1 糖尿病骨骼肌病变的概念

目前为止,糖尿病骨骼肌病变并没有一个统一、

明确的定义,既往学者普遍认为糖尿病骨骼肌病变(diabetic myopathy)是以骨骼肌功能障碍和肌肉质量减少为两个主要特征的并发症。肌少症(sarcopenia)是一种与年龄相关的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,其肌肉含量减少(四肢骨骼肌指数男性  $< 7.18 \text{ kg/m}^2$ , 女性  $< 5.73 \text{ kg/m}^2$ )和力量降低(握力男性  $< 29.5 \text{ kg}$ , 女性  $< 21.2 \text{ kg}$ )需达到规定标准才能诊断<sup>[1]</sup>。糖尿病骨骼肌病变发展到一定程度可存在肌少症,而肌少症亦可由除糖尿病外的多种其他因素导致。糖尿病合并肌少症的诊断需要同时满足糖尿病和肌少症的诊断标准;糖尿病骨骼肌病变的诊断则是在诊断糖尿病的前提下,患者骨骼肌异常的情况下确定的。糖尿病性肌梗死(dia-

betic muscle infarction) 是一种病因不明的自发性骨骼肌坏死, 多累及下肢, 表现为弥漫性肌肉肿胀、疼痛, 有时出现肌肉块及血清肌酸磷酸激酶升高, B 超、磁共振成像 (MRI) 检查有异常表现<sup>[2]</sup>。糖尿病骨骼肌病变是糖尿病的一种慢性隐匿性并发症, 在临床上主要表现为肌无力、肌萎缩、肌疲劳等, 与糖尿病性心肌梗死表现出的弥漫性肌肉肿胀、疼痛的亚急性发病过程不同。此外, 还需与脊髓病变、神经病变、心肌梗死等易导致肌力下降的疾病鉴别。可首先查明有无糖尿病病史, 然后可完善皮肤感觉相关体格检查、脊椎 MRI、心电图检查等。

## 2 T2DM 骨骼肌病变的临床及实验证据

关于糖尿病骨骼肌病变的患病率目前尚没有文献报道。糖尿病骨骼肌病变主要表现为骨骼肌功能障碍和肌肉质量减少。功能障碍主要表现为肌力下降, 临床研究中常用握力来评价受试者的肌力。肌肉质量减少的诊断依赖于计算机断层扫描 (CT)、MRI 等, 生物电阻抗分析 (BIA) 也是近年来比较流行的一种评估方式。一项评估肌肉质量、手握测力计评估肌力以及 4 m 步速评估身体机能的临床研究显示, 在中国老年人群中, T2DM 与肌少症 (低骨骼肌指数、低肌力、身体机能下降) 及肌少症前期 (低骨骼肌指数, 但肌肉力量和身体机能正常) 的发生风险显著相关<sup>[3]</sup>。国外一项横断面研究显示, 男性 T2DM 患者的肌肉质量和力量在校正年龄、种族和体重指数 (BMI) 后较非糖尿病患者显著降低<sup>[4]</sup>。最新研究也发现, 糖尿病患者血糖控制不良与肌量减少显著相关<sup>[5]</sup>。

糖尿病骨骼肌病变的评估方法包括肌肉力量和肌肉质量的评估。肌肉力量的评估主要有 2 类方式: 一是手动测试, 二是机器测试。手动测试需要测试者使用肌肉测试仪施加最大阻力, 结果会受到测试者年龄和性别的影响。用于评估肌肉力量的机器包括等速测力计和手持测力计, 它们有各种型号和价格, 选择多。有研究发现, 等速测力计测量肌肉强度值的可靠性很高, 但是它大多体型较大; 相比之下, 手持测力计体积小, 但是想要获得与等速测力计相同的可靠性则比较困难。Katoh 等<sup>[6]</sup>则发现使用手持测力计时增加测量次数达到 3 次会增加数据的可靠性。同样, 对于可以诊断为糖尿病骨骼肌病变的肌力划分也急需明确。肌肉质量评估的黄金标准是 CT 和 MRI, 两者能够准确区分骨骼、脂肪和人体肌肉成分, 但所需仪器昂贵且不可移动, 限制了其在

临床实践中的常规应用。双能 X 线吸收仪 (DXA) 也是一种可以测量肌肉面积和全身肌肉质量的方法, 但仪器同样不可移动, 并且与 CT 一样会产生少量辐射。BIA 亦可以测量肌肉组织量和脂肪量, 与其他方式相比具有更便宜、易携带的优势, 但有研究显示其对于体重指数  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  的患者测量结果可靠性会降低。以上仪器在肌少症患者中具有可靠的应用, 但对糖尿病骨骼肌病变的发生及严重程度目前无明确的界定值来进行评价。

早在 1997 年 Nyholm 等<sup>[7]</sup>就发现 T2DM 一级亲属的骨骼肌纤维更易发生糖酵解, 该种骨骼肌纤维上的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 水平比易发生氧化的骨骼肌纤维上的低得多, 处理葡萄糖的能力也随之受到影响。动物研究发现, 患有 T2DM 的 Goto Kakizaki 大鼠骨骼肌会发生过早疲劳的现象<sup>[8]</sup>。链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病小鼠的肌肉质量和肌肉纤维面积减少了 20% ~ 30%。25 周的 T2DM 大鼠骨骼肌内肌动蛋白、肌生成素和肌抑制素的激活明显受抑制, 体内胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 和 O 类叉头转录因子 1 (FOXO1) 水平降低<sup>[9]</sup>。Abdulla 等<sup>[10]</sup>进行荟萃分析显示, 胰岛素对减少骨骼肌蛋白降解有显著作用, 体内输注胰岛素对维持骨骼肌蛋白水平具有重要意义。

## 3 T2DM 骨骼肌肌量减少、功能障碍的可能机制

上述证据表明糖尿病骨骼肌病变的存在, 但这种并发症的详细机制却还有待深入研究, 目前认为可能机制有如下几点。

3.1 血管性因素 小样本 T2DM 患者的肌肉活检结果显示, 其每根肌肉纤维中的血管少于健康对照者<sup>[11]</sup>。除了骨骼肌血管数量变少, 糖尿病骨骼肌毛细血管也容易产生扭曲、变形, 从而导致毛细血管内皮功能障碍, 影响骨骼肌代谢所需的氧和底物供应, 阻碍骨骼肌的生长发育, 这些构成了糖尿病骨骼肌病变的基本原因。

3.2 不适当自噬 自噬是区别于细胞凋亡的一种程序性死亡, 它包括溶酶体降解蛋白质和细胞器。作为细胞的一种保护机制, 太强或太弱的自噬都会导致细胞的不正常死亡<sup>[12]</sup>。Sala 等<sup>[13]</sup>发现, TP53INP2 染色体在 STZ 诱导的糖尿病小鼠中因为其激活了自噬而对小鼠肌肉质量产生了负性调节。Møller 等<sup>[14]</sup>发现, T2DM 患者骨骼肌内自噬相关基因和蛋白水平降低, 其与 T2DM 患者线粒体功能障碍和骨骼肌异常形态有关。体外分化的 T2DM 肌细胞

也显示自噬相关基因的差异表达。这些基因不调节肌源性转录因子,但可能在早期肌生成过程中参与 p53 相关的成肌细胞凋亡。

**3.3 线粒体功能障碍** 根据 Sharma 关于糖尿病并发症机制的理论,细胞内高血糖会导致线粒体电子传递链(ETC)削弱。被削弱的线粒体 ETC 活动短期内会反应性的自我调整,但长期线粒体氧化磷酸化活性的降低会影响非线粒体来源的氧化剂释放以及导致促炎因子的释放,继而阻碍肌肉修复、影响骨骼肌功能。T2DM 大鼠在疾病早期其骨骼肌小动脉功能就被明显损害,继而通过增加的活性氧产物或炎症反应诱导的血栓烷  $A_2$  生成来进一步损害微血管功能并导致骨骼肌过早疲劳<sup>[8]</sup>。此外, Guan 等<sup>[15]</sup>已证明减轻糖尿病大鼠骨骼肌的氧化应激可激活腺苷酸活化蛋白激酶-过氧化物辅激活因子 1 $\alpha$ -沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 3 (AMPK-PGC1 $\alpha$ -SIRT3) 信号通路,有利于减少小鼠骨骼肌的损伤。

**3.4 骨骼肌卫星细胞功能异常** 骨骼肌卫星细胞即骨骼肌干细胞,可以、分化为骨细胞、肌细胞以及脂肪细胞,它的正常增殖、分化以及损伤后再生在维持骨骼肌质量和功能上起着重要的作用。糖尿病患者体内活性氧簇(ROS)过量产生以及 Wnt 信号通路的阻断会阻碍卫星细胞向肌细胞分化以及肌细胞的增殖,最终导致骨骼肌功能障碍<sup>[16]</sup>。糖尿病慢性炎症反应导致的 M1、M2 巨噬细胞的失衡会使卫星细胞活化受损以及骨骼肌再生障碍<sup>[17]</sup>。如前所述的线粒体功能障碍也会导致肌肉干细胞丢失,使得骨骼肌力量减少,疲劳性增加。

**3.5 肌肉蛋白合成代谢异常** 胰岛素通过促进蛋白质合成以及抑制分解来刺激肌肉纤维的合成代谢,而 T2DM 中存在着蛋白合成代谢抵抗。在胰岛素抵抗的情况下,胰岛素或体内胰岛素样生长因子-1(IGF-1)信号表达被抑制,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PIK3/Akt)途径激活受阻、蛋白合成减少以及 FOXO1 磷酸化随之发生,并且磷酸化的 FOXO1 会通过泛素蛋白酶体蛋白水解途径刺激 E3 酶的表达,最终导致肌肉蛋白的降解<sup>[9]</sup>。更有研究发现,微小 RNA(miRNA)-16[通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路控制蛋白质合成]在胰岛素抵抗期间下调<sup>[18]</sup>。

## 4 糖尿病骨骼肌病变的治疗

**4.1 阻抗运动** 一项纳入 170 人的随机临床试验

证明抵抗训练是减少糖尿病前期患病率和增加肌肉力量的有效措施<sup>[19]</sup>。一项荟萃分析显示,阻抗运动可以起到改善老年人的肌力和血糖水平的作用,并且作者认为至少 8 周的阻抗训练可显著改善肌力<sup>[20]</sup>。研究显示 miRNA-29a、miRNA-29c 在 T2DM 骨骼肌内的过度表达具有减弱胰岛素信号转导并降低葡萄糖转运体(GLUT)4 丰度的作用,且健康青年和大鼠进行耐力训练后 miRNA-29a 和 miRNA-29c 表达水平会降低<sup>[21]</sup>,但 T2DM 患者进行耐力训练是否出现类似作用还需要更多探究。此外,补充适量亮氨酸联合阻抗训练对细胞信号转导途径 mTOR 可以起积极的促进作用,有利于蛋白质的翻译以及调节肌肉蛋白质平衡、肌肉重塑<sup>[22]</sup>。

**4.2 药物治疗** 睾酮替代治疗已有明确的临床试验证明其可明显改善 T2DM 老年患者的身体成分,其伸膝功能优于安慰剂对照组<sup>[23]</sup>。除此之外,很多药物研究还是停留在动物实验水平。经典的内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸被证实可显著改善肌肉横截面积<sup>[24]</sup>。雷公藤红素也被证明可通过激活 AMPK-PGC1 $\alpha$ -SIRT3 信号通路改善骨骼肌病理损伤和氧化应激<sup>[15]</sup>。这些药物针对糖尿病骨骼肌病变的具体临床应用还需要更多研究。

**4.3 综合治疗** 除阻抗运动和针对骨骼肌病变的药物治外,注意饮食和生活方式、控制血糖等是糖尿病的基础治疗,可延缓骨骼肌病变。考虑到血管因素促进糖尿病骨骼肌病变,改善微循环等对症治疗无疑是有效的。除此之外,合并糖尿病周围神经病变的患者,营养神经治疗可促进病变骨骼肌的肌力恢复。

## 5 总结

糖尿病骨骼肌病变是不同于肌少症、糖尿病性肌梗死的一种糖尿病慢性并发症,其具有肌量减少和肌力下降的特点,其发生的机制可能是:血管因素、不适当自噬、肌蛋白合成代谢异常、线粒体功能障碍和肌卫星细胞功能异常等。CT、MRI、DXA、BIA 可以评估肌量,手持、等速测力计可以评估肌力,但诊断糖尿病骨骼肌病变的具体标准尚待制定。阻抗运动和对照治疗对糖尿病骨骼肌病变具有一定的治疗作用,但具体的药物治疗尚需更多研究。目前关于糖尿病骨骼肌病变的信息相对较少,有待更多探索,尤其是诊断和治疗方面。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 何清华,孙明晓,岳燕芬,等. 北京地区中老年 2 型糖尿病患者肌少症患病率研究及影响因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11 ( 5 ) : 328-33. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2019. 05. 004.
- [2] Yong TY, Khaw KSF. Diabetic muscle infarction in end-stage renal disease: a scoping review on epidemiology, diagnosis and treatment [ J ]. World J Nephrol, 2018, 7 ( 2 ) : 58-64. DOI: 10. 5527/wjn. v7. i2. 58.
- [3] 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.
- [4] Akeroyd JM, SuarezZ EA, Bartali B, et al. Differences in skeletal and non-skeletal factors in a diverse sample of men with and without type 2 diabetes mellitus [ J ]. J Diabetes Complications, 2014, 28 ( 5 ) : 679-683. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2014. 05. 007.
- [5] Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. 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 [ J ]. J Diabetes Investig, 2019, 10 ( 6 ) : 1471-1479. DOI: 10. 1111/jdi. 13070.
- [6] Katoh M, Isozaki K. Reliability of isometric knee extension muscle strength measurements of healthy elderly subjects made with a hand-held dynamometer and a belt [ J ]. J Phys Ther Sci, 2014, 26 ( 12 ) : 1855-1859. DOI: 10. 1589/jpts. 26. 1855.
- [7] Nyholm B, Qu Z, Kaal A, et al. Evidence of an increased number of type IIb muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM [ J ]. Diabetes, 1997, 46 ( 11 ) : 1822-1828. DOI: 10. 2337/diab. 46. 11. 1822.
- [8] Frisbee JC, Lewis MT, Kasper JD, et al. Type 2 diabetes mellitus in the Goto-Kakizaki rat impairs microvascular function and contributes to premature skeletal muscle fatigue [ J ]. J Appl Physiol ( 1985 ), 2019, 126 ( 3 ) : 626-637. DOI: 10. 1152/japplphysiol. 00751. 2018.
- [9] O'Neill BT, Bhardwaj G, Penniman CM, et al. FoxO transcription factors are critical regulators of diabetes-related muscle atrophy [ J ]. Diabetes, 2019, 68 ( 3 ) : 556-570. DOI: 10. 2337/db18-0416.
- [10] Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, et al. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis [ J ]. Diabetologia, 2016, 59 ( 1 ) : 44-55. DOI: 10. 1007/s00125-015-3751-0.
- [11] Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, et al. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength [ J ]. J Diabetes, 2014, 6 ( 5 ) : 462-471. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12124.
- [12] 孙洁, 杨兵全, 孙子林. 自噬与糖尿病骨骼肌病变 [ J ]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34 ( 3 ) : 194-196. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2014. 03. 014.
- [13] Sala D, Ivanova S, Plana N, et al. Autophagy-regulating TP53INP2 mediates muscle wasting and is repressed in diabetes [ J ]. J Clin Invest, 2014, 124 ( 5 ) : 1914-1927. DOI: 10. 1172/JCI72327.
- [14] Møller AB, Kampmann U, Hedegaard J, et al. Altered gene expression and repressed markers of autophagy in skeletal muscle of insulin resistant patients with type 2 diabetes [ J ]. Sci Rep, 2017, 7: 43775. DOI: 10. 1038/srep43775.
- [15] Guan Y, Cui ZJ, Sun B, et al. Celastrol attenuates oxidative stress in the skeletal muscle of diabetic rats by regulating the AMPK-PGC1 $\alpha$ -SIRT3 signaling pathway [ J ]. Int J Mol Med, 2016, 37 ( 5 ) : 1229-1238. DOI: 10. 3892/ijmm. 2016. 2549.
- [16] Scicchitano BM, Pelosi L, Sica G, et al. The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle [ J ]. Mech Ageing Dev, 2018, 170: 37-44. DOI: 10. 1016/j. mad. 2017. 08. 009.
- [17] Perandini LA, Chimin P, Lutkemeyer DDS, et al. Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche? [ J ]. FEBS J, 2018, 285 ( 11 ) : 1973-1984. DOI: 10. 1111/febs. 14417.
- [18] Lee DE, Brown JL, Rosa ME, et al. MicroRNA-16 is downregulated during insulin resistance and controls skeletal muscle protein accretion [ J ]. J Cell Biochem, 2016, 117 ( 8 ) : 1775-1787. DOI: 10. 1002/jcb. 25476.
- [19] Davy BM, Winett RA, Savla J, et al. Resist diabetes: a randomized clinical trial for resistance training maintenance in adults with prediabetes [ J ]. PLoS One, 2017, 12 ( 2 ) : e0172610. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0172610.
- [20] Lee J, Kim D, Kim C. Resistance training for glycemic control, muscular strength, and lean body mass in old type 2 diabetic patients: a meta-analysis [ J ]. Diabetes Ther, 2017, 8 ( 3 ) : 459-473. DOI: 10. 1007/s13300-017-0258-3.
- [21] Massart J, Sjögren RJO, Lundell LS, et al. Altered miR-29 expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle [ J ]. Diabetes, 2017, 66 ( 7 ) : 1807-1818. DOI: 10. 2337/db17-0141.
- [22] Martins CEC, Lima VBS, Schoenfeld BJ, et al. Effects of leucine supplementation and resistance training on myopathy of diabetic rats [ J ]. Physiol Rep, 2017, 5 ( 10 ) : e13273. DOI: 10. 14814/phy2. 13273.
- [23] Magnussen LV, Hvid LG, Hermann AP, et al. Testosterone therapy preserves muscle strength and power in aging men with type 2 diabetes-a randomized controlled trial [ J ]. Andrology, 2017, 5 ( 5 ) : 946-953. DOI: 10. 1111/andr. 12396.
- [24] Reddy SS, Shruthi K, Joy D, et al. 4-PBA prevents diabetic muscle atrophy in rats by modulating ER stress response and ubiquitin-proteasome system [ J ]. Chem Biol Interact, 2019, 306: 70-77. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2019. 04. 009.

(收稿日期:2020-06-22)

(本文编辑:刘欣)