



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.025

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.025>

· 继续教育园地 ·

降糖药物对于 2 型糖尿病患者合并肌少症影响的研究进展

张婷婷 方毅

[摘要] 肌少症最初定义为与年龄相关的骨骼肌质量减少以及肌肉力量和功能的丧失。糖尿病患者肌少症的患病率较高,肌少症加重代谢紊乱,影响治疗效果。相关研究表明,由于降糖药物对骨骼肌质量、力量和性能的影响各有不同,从而对骨骼肌产生有害或有益的影响。降糖药物可能通过骨骼肌生理的几种机制影响蛋白质合成和分解代谢之间的平衡,导致肌少症。通过这篇综述,我们关注了降糖药物对糖尿病患者肌减少症影响的最新进展,重点关注降糖药物对于肌少症的参数(肌肉力量、肌肉数量/质量)的评估。鉴于抗糖尿病药物的终身使用,我们建议更好地了解肌少症的风险和干预策略,值得在未来的研究中予以关注。

[关键词] 肌少症; 糖尿病; 降糖药物

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

2020 年全球 65 岁及以上的人口为 7.27 亿,预计到 2050 年将达到 15 亿^[1]。众所周知,衰老与机体的生理损伤有关。在骨骼肌中也会发生许多变化和功能障碍。肌少症是指在正常衰老中发生的骨骼肌质量(SMM)和力量的进行性和全身性退行性丧失。肌少症患者跌倒、骨折和代谢性疾病的风险更高,大大降低了他们的生活质量。糖尿病作为肌少症加重的常见危险因素,老年糖尿病患肌少症的可能性是非糖尿病患者的 2 倍^[2]。由于骨骼肌在能量和代谢稳态中发挥重要作用,肌肉质量和功能的丧失对血糖控制产生负面影响,与代谢紊乱形成恶性循环^[3]。因此,降低肌少症发生风险的治疗策略对糖尿病患者具有重要意义。近年来,越来越多的研究发现降糖药物对骨骼肌或身体成分的差异影响,引起临床医生的广泛关注,然而并没有指南可供参考,从减少肌少症的角度指导降糖药物的使用。因此本文介绍了降糖药物对 2 型糖尿病(T2DM)患者肌少症影响的最新进展,重点关注降糖药物对肌少症相关的参数:肌肉力量、肌肉数量/质量和身体性能的影响。

一、肌少症的评估

增龄相关的肌少症涉及多个生理机制,如肌肉蛋白质合成减少、体内激素平衡的改变(睾酮、脱氢表雄酮、维生素 D、生长激素、胰岛素样生长因子 1 和皮质醇)、细胞内脂质累积、影响蛋白酶体降解、氧化应激和线粒体功能障碍、促炎细胞因子失衡等^[4]。T2DM 患者伴随胰岛素敏感性受损,胰岛素对骨骼肌的合成代谢功能可能逐渐丧失。胰岛素作用的损害可能导致蛋白质合成减少和蛋白质降解增加,从而导致肌肉质量和力量的减少。此外,慢性高血糖促进了骨骼肌中晚期糖基化终末产物(AGEs)的积累,而 AGEs 与握力、腿部伸展力和缓慢行走速度降低之间的相关性已被报道^[5]。同样,糖尿病与一些炎症细

胞因子的增加有关,这些炎症细胞因子可能作用于肌肉损失。

对于肌少症的评估最重要的参数是肌肉力量、肌肉数量/质量和身体表现。肌肉力量往往通过握力试验评估,如因手残疾无法进行握力评估,可采用椅子站立试验^[6]。研究表明,肌肉数量/质量为全身 SMM、阑尾骨骼肌质量(ASM)或特定肌肉群或身体部位的肌肉横截面积。由于 SMM/ASM 与身高或 BMI 密切相关,因此计算骨骼肌质量指数(SMI),主要以 ASM/m² 和 SMM/m² 来表示。肌肉数量/质量可通过不同的技术进行评估,如 MRI、CT、双能 X 射线吸收仪(DXA)^[7]。此外,生物电阻抗分析(BIA)可通过基于全身电导率估计肌肉质量来间接估计总 SMM 或 ASM^[8]。肌肉性能可通过不同的方法来测量,如步态速度、短物理性能电池(SPPB)、定时启动和行走测试(TUG)和 400 米步行测试。通常进行的步态速度测试被称为 4 米步行速度测试,要求参与者以通常的步行速度移动 4/6 米^[9]。SPPB 是一种复合测试,包括步态速度评估、平衡测试和椅子架,而 400 米步行测试则是对行走能力和耐力进行评估。

二、T2DM 患者肌少症的患病率及相关因素

在流行病学研究中,T2DM 患者肌少症的患病率范围很广,在不同人群中从 7.0% ~ 29.3% 不等^[10]。与正常对照人群相比,T2DM 患者的肌肉力量较低,而 SMM 没有差异。但老年 T2DM 男性的四肢 SMM 显著降低^[11]。此外,肌少症也可见于正常或肥胖的个体,T2DM 患者肌少症的肥胖患病率高达 18.7%^[12]。据报道,SMM 下降与 T2DM 患者的全因死亡率独立相关^[13]。因此,SMM 的保存对于降低 T2DM 的死亡风险而言非常重要。

T2DM 合并肌少症人群发病年龄高于未合并肌少症患者,Cui 等^[14]研究发现,随着年龄增加,T2DM 患者合并肌少症的发病率也显著升高[17.4% (65 ~ 69 岁),28.1% (70 ~ 74 岁),52.4% (75 ~ 80 岁),60% (>80 岁)]。性别对肌少症患病率的影响因研究而不同,结论并不一致。一项研究报道了男性或女

性肌少症的患病率存在明显差异^[15],然而其他研究结果未发现 T2DM 合并肌少症的性别分布有任何差异^[16]。

T2DM 合并肌少症的患病率与 BMI 之间也存在相关性。Fukuoka 等^[16]将 T2DM 患者按 BMI 分为四组,肌少症的患病率在第三四分位数组最低,表明低 BMI 和高 BMI 都与肌少症发生密切相关。然而肌少症与 T2DM 病程的相关性研究结论并不统一,Cui 等^[14]的研究发现,按糖尿病病程划分,病程 10 年以下、10~20 年以及 20 年以上,肌少症的患病率分别为 27.6%、21.8% 和 52.6%。然而也有研究结果未发现 T2DM 病程与肌少症之间存在关联^[17]。少数研究中发现肌少症的患病率与糖化血红蛋白相关^[18]。营养不良的 T2DM 患者中肌少症的患病率显著升高^[19]。合并肌少症的 T2DM 患者能量摄入量明显低于无肌少症的患者,在调整了年龄、性别、运动、吸烟状况、糖化血红蛋白和 BMI 后,多因素 *logistic* 分析结果显示,患者的能量摄入与肌少症呈负相关($OR = 0.86, 95\% CI 0.78 \sim 0.95, P = 0.001$)^[17]。关于其他生活方式因素,在患有肌少症的 T2DM 患者中,有体力活动的患者患病率较低^[14];同样,步行 >5401 步/天已被证明具有保护作用,其与 T2DM 患者骨骼肌减少症患病率降低 70% 相关^[20]。

二、各类降糖药物对肌少症的影响

由于大多数 T2DM 患者都需要终身使用降糖药物进行治疗,因此降糖药物对骨骼肌的影响是临床治疗方案选择中的重要考量因素。主要因为降糖药物能对一些可能参与肌少症的机制因素产生影响。然而,由于各类降糖药物对肌少症影响的数据尚不清楚或存在争议。因此,目前并没有相关指南给予临床指导。

1. 胰岛素:T2DM 合并肌少症患者更倾向使用胰岛素降糖。胰岛素治疗可预防下肢中 SMI 的下降^[21]。在以人群为基础的 KORA-Age 研究的 118 例 T2DM 患者中,随访 3 年后发现,与胰岛素治疗相比,口服降糖药物的患者 SMI 下降更明显,提示胰岛素治疗对肌肉质量有积极的影响^[22]。特别是接受胰岛素治疗与口服降糖药物治疗的男性 SMI 的变化有显著差异,而在接受或不接受胰岛素治疗的男性中,TUG 的变化没有差异。采用和没有采用胰岛素治疗的女性和男性患者步态速度的变化没有显著差异^[22]。

2. 磺脲类药物:Rizzo 等^[23]发现与二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂相比,T2DM 患者服用磺脲类药物的肌少症参数 (SMM、SMI、肌力和步态速度) 明显恶化。但在另一项临床试验中,服用磺脲类药物的 T2DM 患者未发现 SMM 变化^[24]。

3. 双胍类药物:研究表明服用二甲双胍药物治疗的 T2DM 患者,肌少症的参数指标明显下降^[25]。也有研究表明,2 864 例 T2DM 患者中,服用二甲双胍的患者虽握力没有显著差异,但行走速度下降且小于未服用患者 (-1.07 m/s 比 -0.10 m/s)^[26]。但 Aghili 等^[27]发现新诊断的 T2DM 患者服用二甲双胍 (1 000 mg 每日 2 次) 治疗 24 周后,女性患者 ASM 降低。另一项前瞻性开放标签观察性研究中,超重的 T2DM 和慢性阻塞性肺疾病患者服用二甲双胍 (850 mg 每日 2 次) 治疗 24 周后,握力显著降低^[28]。而另一项针对非 T2DM 老年人群的临床试验结果显示,

二甲双胍可显著改善平均步行时间^[29]。

4. 噻唑烷二酮类 (TZD):研究表明,T2DM 患者服用 TZD 后肌肉质量减少和通常行走速度显著降低^[25-26]。Yokota 等^[30]研究表明,T2DM 高危患者服用吡格列酮 (15 mg/d) 治疗 16 周后,小腿肌肉的横截面积没有显著变化 (57.9 cm^2 比 $58.2 \text{ cm}^2, P > 0.05$)。值得注意的是,吡格列酮可降低细胞内脂质含量,改善骨骼肌脂肪酸代谢情况。Bastien 等^[31]评估了罗格列酮与安慰剂对 T2DM 和稳定冠状动脉疾病男性患者有氧运动能力和身体成分的影响,结果表明 1 年后随机接受罗格列酮治疗患者的瘦质量和大腿中部总 SMM 没有显著变化 (-1 cm^2 比 $-5 \text{ cm}^2, P > 0.05$)。

5. 二肽基肽酶 IV 型抑制剂:研究发现使用 DPP-4 抑制剂的老年糖尿病患者比使用其他降糖药物治疗的患者有更好的肌少症参数^[23]。同样,Ishii 等^[24]研究结果发现,DPP-4 抑制剂治疗 24 周后,与磺酰脲类药物相比,T2DM 患者的 SMM 显著升高。在一项随机、多中心、对照研究中,T2DM 患者被随机分配采用西格列汀 (50 mg/d) 或伊格列净治疗,12 周后,伊格列净组 SMI 显著下降 (-0.10 kg/m^2),而西格列汀组无变化^[32]。同样,在超重/肥胖的 T2DM 患者中,与利拉鲁肽相比,服用替利列汀 (20 mg/d) 24 周后 SMM 和 SMI 无明显变化,而利拉鲁肽组观察到两种肌少症参数均减少^[33]。

6. 胰高血糖素样肽-1 类似物:与替格列汀 (20 mg/d) 相比,使用度拉糖肽治疗 (0.75 mg/周) 能显著降低接受胰岛素和血液透析治疗 T2DM 患者的 SMI (-1.2%),同时度拉糖肽组 SMM 也显著降低 (-3.8%)^[33]。相反,Perna 等^[34]研究发现超重/肥胖老年 T2DM 患者使用利拉鲁肽 (3 mg/d) 治疗 24 周后,21 例患者的肌少症相关参数没有恶化,5 例患者 SMI 有改善。另一项试验表明,使用利拉鲁肽治疗 24 周内 SMM 无显著降低^[35];Hong 等^[36]使用艾塞那肽 (20 μg 每日 2 次) 治疗 12 周后,SMM 无显著变化。

7. 钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂 (SGLT2i):一项日本研究表明,伊格列净 50 mg/d、鲁格列净 2.5 mg/d 或达格列净 5 mg/d 和 10 mg/d 治疗 10 周后,可增加 T2DM 患者握力^[37]。一项纳入 25 项 RCT 的 Meta 分析显示,SGLT2i 治疗 24~52 周后,骨骼肌质量指数 (SMI) 平均下降 0.12 kg/m^2 ($P = 0.02$),但瘦体重变化无显著差异^[38]。Tobita 等^[39]发现达格列净治疗 24 周后,NASH 合并 T2DM 患者的瘦体重无显著变化,但体脂百分比降低 4.5%。多项临床试验一致表明,老年和低 BMI 患者使用 SGLT2i 治疗后 SMI 和 SMM 均减少^[32,39-40]。因此,在临床治疗中需要进一步评估 SGLT2i 对老年肌少症患者参数的影响。

三、合理使用降糖药物以降低肌少症的发生风险

T2DM 患者肌少症患病率高,临床需加强肌肉质量与功能管理。二甲双胍、TZD 和 SGLT2 抑制剂对肌肉影响存争议,需个体化研究。磺酰脲类和格列奈类对骨骼肌有不良影响,伴肌少症的 T2DM 患者应避免使用。GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂可保护肌肉,减少肌肉流失、增加收缩力。胰岛素虽能增加肌肉质量,但会导致体重增加,需谨慎使用。降糖药对肌肉的影响复杂,涉及多种机制,因混杂因素多,需更多临床研究验证效

果并阐明机制,未来试验应全面测量肌少症参数、检查体脂变化,重视评价方法和指标^[41]。

四、总结

综上所述,本文综述了降糖药物对骨骼肌作用的相关临床研究。降糖药物对肌肉质量的差异影响突出了抗糖药物的选择除综合考虑血糖状态和心血管并发症外,还应考虑减少肌少症的风险。

参 考 文 献

- [1] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2020 [M]. New York: United Nations, 2020.
- [2] Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (11): 1993-1997.
- [3] Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (8): 1672-1679.
- [4] Massimino E, Izzo A, Riccardi G, et al. The impact of glucose-lowering drugs on sarcopenia in type 2 diabetes: current evidence and underlying mechanisms [J]. *Cells*, 2021, 10 (8): 1958.
- [5] Tabara Y, Kido T, Yamanaka M, et al. Advanced glycation end product accumulation is associated with low skeletal muscle mass, weak muscle strength, and reduced bone density: The Nagahama Study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74 (9): 1446-1453.
- [6] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48 (1): 16-31.
- [7] Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9 (2): 269-278.
- [8] Rossi AP, Fantin F, Micciolo R, et al. Identifying sarcopenia in acute care setting patients [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15 (4): e7-e12.
- [9] Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, et al. Instrumental and non-instrumental evaluation of 4-meter walking speed in older individuals [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0153583.
- [10] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (1): 183.
- [11] Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14 (8): 585-592.
- [12] Prado CM, Wells JC, Smith SR, et al. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31 (5): 583-601.
- [13] Zhang Y, Weng S, Huang L, et al. Association of sarcopenia with a higher risk of infection in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37 (5): e3478.
- [14] Cui M, Gang X, Wang G, et al. A cross-sectional study: associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (7): e18708.
- [15] Chen F, Xu S, Wang Y, et al. Risk factors for sarcopenia in the elderly with type 2 diabetes mellitus and the effect of metformin [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3950404.
- [16] Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (2): 322-330.
- [17] 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.
- [18] Chen F, Xu S, Wang Y, et al. Risk factors for sarcopenia in the elderly with type 2 diabetes mellitus and the effect of metformin [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3950404.
- [19] Velázquez-Alva MC, Irgoyen-Camacho ME, Zepeda-Zepeda MA, et al. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home [J]. *Nutr Diet*, 2020, 77 (4): 515-522.
- [20] de Freitas MM, de Oliveira VLP, Grassi T, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 132: 110835.
- [21] Ida S, Nakai M, Ito S, et al. Association between sarcopenia and mild cognitive impairment using the Japanese version of the SARC-F in elderly patients with diabetes [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18 (9): 809.e9-809.e13.
- [22] Ferrari U, Then C, Rottenkolber M, et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KO-RA-Age study [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57 (9): 1057-1063.
- [23] Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17 (9): 896-901.
- [24] Ishii S, Nagai Y, Kato H, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on muscle mass and the muscle/fat ratio in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Med Res*, 2020, 12 (3): 122-126.
- [25] Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (11): 2381-2386.
- [26] Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, et al. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61 (10): 1872-1878.
- [27] 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.
- [28] Sexton P, Metcalf P, Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: A prospective observational study [J]. *COPD*, 2014, 11 (2): 133-142.
- [29] Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, et al. Effect of metformin on handgrip strength, gait speed, myostatin serum level, and health-related quality of life: A double blind randomized controlled trial among non-diabetic pre-frail elderly patients [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49 (2): 118-127.
- [30] Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, et al. Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (4): 535-541.
- [31] Bastien M, Poirier P, Brassard P, et al. Effect of PPAR γ agonist on aerobic exercise capacity in relation to body fat distribution in men with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: A 1-yr randomized study [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317 (1): E65-E73.
- [32] Tsurutani Y, Nakai K, Inoue K, et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (12): 2675-2679.
- [33] Yajima T, Yajima K, Takahashi H, et al. The effect of dulaglutide on body composition in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32 (8): 759-763.
- [34] Perna S, Guido D, Bologna C, et al. Liraglutide and obesity in elderly: Efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28 (6): 1251-1257.
- [35] Rondanelli M, Perna S, Astrone P, et al. Twenty-four-week effects of liraglutide on body composition, adherence to appetite, and lipid profile in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10: 407-413.
- [36] Hong JY, Park KY, Kim BJ, et al. Effects of short-term exenatide treatment on regional fat distribution, glycated hemoglobin levels, and aortic pulse wave velocity of obese type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Endocrinol Metab*, 2016, 31 (1): 80-85.
- [37] Sano M, Meguro S, Kawai T, et al. Increased grip strength with sodium-glucose cotransporter 2 [J]. *J Diabetes*, 2016, 8 (6): 736-737.
- [38] Zhang S, Qi Z, Wang Y, et al. Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1203666.
- [39] Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: A prospective, open-label, uncontrolled study [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2017, 87: 13-19.
- [40] Iemitsu K, Kawata T, Iizuka T, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes: ASSIGN-K Study [J]. *J Endocrinol Metab*, 2019, 9 (2): 51-62.

(收稿日期: 2022-02-10)

(本文编辑: 李丹青)