

专家论坛

2型糖尿病患者肌少性肥胖研究进展*

尹叶新 于 琪 夏尔雯 石立力**

哈尔滨医科大学附属第一医院第二住院部, 黑龙江 哈尔滨 150081



石立力, 哈尔滨医科大学附属第一医院第二住院部主任, 医学博士、博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。擅长糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、垂体肾上腺疾病等常见多发病疑难病的诊疗。担任中华医学会老年医学分会内分泌代谢病学组委员, 中国老年保健医学会保健管理分会委员, 中国老年学和老年医学学会理事, 中国老年医学学会内分泌代谢分会委员, 中国老年医学学会运动健康分会常务委员, 黑龙江省医学会老年医学分会副主任委员, 黑龙江省老年学和老年医学学会老年医学分会主任委员, 黑龙江省老年学和老年医学学会副秘书长, 黑龙江省老年医学学会内分泌专业

委员会副主任委员等多项学术任职。科研方面, 专注在内分泌与代谢病的前沿研究, 参与发表学术论文数十篇, 其中以第一作者或通讯作者在SCI期刊上发表高水平论文十余篇, 承担及主持了包括国家自然科学基金、黑龙江省自然科学基金在内的12项课题, 参与制定《老年人多重用药门诊标准操作规范专家共识(2024版)》《老年人慢性肌肉骨骼疼痛管理中国专家共识(2023)》等多项老年医学专家共识, 撰写《现代内科诊断技术》专著1部。

[摘要] 2型糖尿病患者群体中, 肌少性肥胖的检出率逐年上升, 其发生机制涉及胰岛素抵抗与代谢性炎症的交互作用。明确该代谢综合症的病理机制是实施精准医疗、延缓机体功能衰退的核心前提。为此, 本文系统梳理了老年2型糖尿病并发肌少性肥胖的临床界定、诊断规范与评价体系, 重点探讨了两者间的协同致病机制, 并进一步讨论了未来个性化干预与临床药物治疗的转化应用前景。

[关键词] 2型糖尿病; 肌少性肥胖; 胰岛素抵抗; 代谢性炎症

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.02.001

Progress in sarcopenic obesity research among type 2 diabetes mellitus patients

Yin Yexin, Yu Qi, Xia Erwen, Shi Lili**

Second Hospital Ward, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

** Corresponding author; Shi Lili, email: 501338@qq.com

[Abstract] In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the prevalence of sarcopenic obesity has been increasing annually, with its underlying mechanisms involving the interplay between insulin resistance and metabolic inflammation. Elucidating the pathophysiology of this metabolic syndrome is a core prerequisite for implementing precision medicine and delaying functional decline. To this end, this article systematically reviews the clinical definitions, diagnostic standards, and evaluation systems for sarcopenic obesity in elderly T2DM patients. It highlights the synergistic pathogenic mechanisms between the two conditions and further discusses the translational prospects for future personalized interventions and clinical pharmacological treatments.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Sarcopenia obesity; Insulin resistance; Metabolic inflammation

随着全球逐渐步入老龄化社会, 糖尿病人群患病率显著增加^[1]。作为身体成分异常的两大重要表现, 肌肉减少症与肥胖的流行率亦居高不下,

三者共同构成了全球公共卫生领域亟待解决的严峻挑战^[2]。身体成分的改变被视为衰老过程中最显著的生物学特征之一^[3]。2型糖尿病 (Type 2 dia-

收稿日期: 2025-03-18 修回日期: 2025-04-08 录用日期: 2025-04-23

* 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2022H038)

** 通信作者: 石立力, 电子邮箱 501338@qq.com

betes mellitus, T2DM) 的病理生理核心为胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR)。T2DM 作为最主要的糖尿病类型, 处于肥胖状态的患者不在少数^[4]。肌肉减少症可被视为 T2DM 的一种合并症, 肌少性肥胖 (Sarcopenia obesity, SO) 作为一种特殊的肌肉减少症表型, 兼具肥胖与肌肉功能低下的双重特征^[5-6]。SO 并非两者的简单叠加, 而是通过协同作用互为因果, 继而诱发比单一病变更严重的临床后果。诸多研究表明 SO 与糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝、全因死亡率等的发生发展密切相关。究其本质, 在于肌肉减少症与肥胖两者具有一定程度上重叠的病理生理学特征和危险因素, 如慢性代谢炎症、IR 等。因而 SO 应当与 T2DM 存在密不可分的内在联系。目前对 SO 的标准化定义及诊断方式仍缺乏统一标准, 且分子机制及临床层面的研究多处于对肌肉减少或肥胖的孤立探讨阶段。老年 T2DM、肥胖与肌肉减少症的共存引发了具有挑战性的医疗问题, 理解这一“三联态”是建立精准诊疗体系的核心。为此, 本文就 SO 的诊断标准、病理生理机制及干预前景进行综述, 以期临床早期筛查高危人群及制定多维度干预方案提供系统的理论依据。

1 SO 的推荐诊断标准

目前, 国际上尚缺乏针对 SO 的统一诊断指南, 相关临床与基础研究多采用肌肉减少症与肥胖诊断标准的联用。

1.1 肌肉减少症的诊断

根据病因差异, 肌肉减少症可划分为原发性 (与年龄增加、机体老化相关) 和继发性 (与糖尿病、恶性肿瘤、营养代谢失衡等异常状态所产生的一系列不良影响相关), 准确的定义是诊断的基础。

1989年, Rosenberg 首次提出“肌肉减少症”这一专业术语; 2010年前, 定义为“与年龄相关的进行性骨骼肌质量 (Skeletal muscle mass, SMM) 下降”, 但后续研究表明, 其存在局限性^[7-8]。2010年欧洲老年人肌肉减少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 首次提出 EWGSOP1 标准 (2018年更新为 EWGSOP2) ——一种呈增龄依赖性发展的全身性骨骼肌疾病, 且与跌倒、骨折、身体残疾和死亡等不良后果的发生密切相关, 并依据肌肉质量、肌肉力量和身体机能提出了肌肉减少症的诊断标准^[9]。在 2016 年的国际疾病分类第十次临床修订版中正式认定其作为一种拥有临床独立编码——M62.48 的实体疾病^[10]。基于 EWGSOP 的诊断框架, 亚洲肌肉减少症工作组针对亚洲人群提出了更具临床适用性的诊疗路径^[11]。其核心诊断指标包括: ①四肢骨骼肌质量指数 (男性 $<7.00 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $<5.40 \text{ kg/m}^2$); ②握力 (男性 $<28 \text{ kg}$ 、女性 $<18 \text{ kg}$); ③4 米步速测试

($<1.0 \text{ m/s}$)、简短身体功能量表 (≤ 9 分)、5 次起坐时间 ($\geq 12 \text{ s}$)。满足①, 如再有②和 (或) ③中的 1 项, 即可诊断为肌肉减少症。若满足①+②+③, 则为严重的肌肉减少症。结合各标准的迭代过程, 在认知上最突出的改变为诊断权重由最初单纯的肌肉质量减少向肌肉功能衰退这一指标的转变。

1.2 肥胖的诊断

目前对于肥胖的定义也不统一。多数通过体脂百分比 (Percent body fat, PBF)、体质量指数 (Body mass index, BMI) 或腰围 (Waist circumference, WC) 来评定, 同时对于性别特异性的区分也尤为重要。WC 通常反应向心性肥胖, 男性 $\geq 90 \text{ cm}$ 、女性 $\geq 85 \text{ cm}$ 即可认为处于向心性肥胖状态; 依据世界卫生组织的国际成人分类标准, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 即为肥胖^[12]; 男性 PBF $\geq 30\%$ 、女性 PBF $\geq 40\%$ 即为肥胖^[13]。此外, 部分研究者建议使用内脏脂肪面积 (Visceral fat area, VFA) 和其他经身高、体质量调整后的指标进行更精确的体成分评估。

1.3 SO 的筛查及诊断

肌肉减少症通常随着年龄的增长而发生, 且通常伴有体脂量的相对或绝对增加。更关键的是, 肌肉减少症与肥胖的共存并非简单的病理叠加, 而是通过交互作用对机体产生协同恶化效应。因此, 依据标准化指标进行早期识别 SO 具有重要临床价值。结合欧洲临床营养与代谢学会及欧洲肥胖研究学会最新发布的共识声明, SO 的临床路径应遵循“筛查—诊断—分级”的原则^[14]。针对具备临床症状、风险因素或经问卷验证的疑似人群进行初步筛查, 重点识别是否存在高 BMI、高 WC 或肌肉减少症的替代指标。筛查阳性者需进一步进行骨骼肌功能参数 (如握力、步速等) 及体成分 (如脂肪量占比及肌肉量等) 的精确测定, 以明确诊断。一旦确诊为 SO, 则需根据是否合并代谢性疾病、功能障碍及心肺系统并发症对其程度进行分级。尽管现阶段该共识在跨地区适用性及医疗资源适配性方面仍存局限, 但在临床实践中, 医护人员应严格规范评估流程, 以最大程度提升诊断的灵敏度与特异度。未来, 相关组织将持续整合最新循证医学数据, 针对不同人群优化切点值, 以增强标准的普适性。

2 SO 的流行病学

由于目前诊断共识尚未完全统一, 各研究报告的 SO 患病率存在较大异质性。韩国一项横断面研究将肌肉减少症定义为肌肉质量与力量的双重下降, 并通过 WC 来界定肥胖与否, 结果显示 SO 的总患病率为 4.4%, 其中男性与女性分别为 2.1% 和 2.4%^[15]。一项基于美国国家健康与营养调查队列的报道显示, 若以低肌肉质量结合高 PBF 定义 SO, 60 岁及以上老年人群的患病率高达

28.3%，其中墨西哥裔老年人的患病率最高(66.6%)；然而，若用BMI作为肥胖评价指标，整体患病率则出现下降^[16]。综上所述，尽管各研究揭示的患病率趋势逐渐明晰，但受种族、地理区域及研究环境的影响，异质性依然显著^[17]。即使是在同一人群中采用不同的诊断标准，患病率也有不同。我国的一项针对社区老年人群的横断面研究使用AWGS2019结合4种不同的肥胖标准进行分析，结果显示，SO的患病率为0.1%~7.9%。其中以BMI的0.1%为最低，即亚洲人群对BMI的敏感性可能较低，而VFA的诊断一致性是最高的^[18]。

3 老年T2DM患者中的肌肉减少症与肥胖

在老年T2DM领域，SO各组分间的确切关联机制仍待进一步阐明。本质上，这是一个由多因素驱动的复杂病理过程，涉及IR、代谢性炎症、氧化应激失衡、晚期糖基化终末产物堆积以及脂质异位沉积等机制的交织作用。

3.1 老年T2DM患者中的肌肉减少症

T2DM是一种复杂的慢性代谢紊乱性疾病，其发病机制的核心在于随病程进展而加剧的IR，以及由此引发的胰岛素分泌缺陷（以IR和持续性高血糖为特征）^[19]。胰岛素作为一种由胰腺β细胞分泌的肽类激素，主要作用于肝脏、骨骼肌及脂肪组织等靶器官，通过促进葡萄糖以糖原或脂质形式储存来维持血糖稳态；此外，胰岛素可穿过血脑屏障，调节摄食行为、外周代谢及认知记忆等中枢神经系统功能^[20]。受IR影响，T2DM相关的代谢异常主要累及脂肪、肌肉与肝脏组织，病理损害的严重程度通常与糖尿病病程呈正相关。长期高血糖是引发器官损伤的首要因素，各组织受累产生的叠加效应显著提升了临床不良事件的发生率与死亡率，使得血糖的长期规范化管理至关重要。

老年T2DM患者更易并发多种老年综合征及功能障碍，其中肌肉减少症尤为突出。肌肉减少症是一种以骨骼肌质量与功能加速流失为特征的退行性疾病，常随年龄增长而发生，亦可继发于特定疾病状态或机体衰老本身^[21]。T2DM患者肌肉减少症患病率升高的机制可归纳为以下核心要素。

3.1.1 骨骼肌IR 骨骼肌是机体膳食葡萄糖代谢的核心器官。在骨骼肌细胞中，葡萄糖转运蛋白4（Glucose transporter type 4, GLUT4）是分布最丰富的转运蛋白亚型。生理状态下，仅少量GLUT4表达于细胞膜，多数则封存于细胞内的GLUT4储存囊泡中。胰岛素信号通路可诱导GLUT4易位至细胞表面，介导葡萄糖摄取，随后通过糖酵解途径供能或转化为肌糖原储存^[22]。据此推测，骨骼肌IR是连接肌肉减少症与T2DM的关键环节。胰岛素对骨骼肌蛋白质合成具有显著的促进作用。首先，病理状态下，胰岛β细胞虽可通过代偿性增

加胰岛素分泌以应对IR，但长期高胰岛素血症会导致骨骼肌胰岛素敏感性进一步受损，致使胰岛素对肌肉的合成代谢效应丧失。其次，高血糖诱发的多种代谢紊乱与肌细胞损伤密切相关，线粒体功能障碍可导致胞内脂质代谢中间产物异位堆积，加剧肌肉病变。最后，胰岛素信号传导受损会引起蛋白质合成受抑制及降解活动增强，最终导致肌肉质量与功能的双重下降^[23]。有研究表明，在胰岛素缺乏的糖尿病患者中，骨骼肌力量和结构同样会受到影响，且通过胰岛素泵精确维持机体胰岛素量的稳定能一定程度改善这一负面影响。因而，糖尿病被认为是导致肌肉减少症的危险因素，且糖尿病患者中肌肉减少症的发展独立于其他并发症^[24]。

3.1.2 血浆游离脂肪酸 血浆游离脂肪酸（Free fatty acid, FFA）的异常积聚亦是介导骨骼肌IR的重要因素。急性暴露于高水平FFA环境可在不改变血糖水平的前提下诱发机体IR状态，并伴随线粒体功能障碍。在高脂饮食诱导的IR模型研究中发现，线粒体亲环素D缺陷小鼠能有效抵抗IR诱导，且观察到其骨骼肌葡萄糖摄取显著增加，而肝脏或脂肪组织中并未出现类似改变，据此不难看出FFA对肌肉组织有着潜在影响^[22]。

3.1.3 肝因子 来源于肝脏的激素被统称为肝因子，它们对于肝脏和肌肉之间的物质运输至关重要。例如，载脂蛋白J是一种通过低密度脂蛋白相关蛋白2靶向调节肌肉葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的肝因子。它是骨骼肌中胰岛素诱导的胰岛素受体介导所必需的。肌肉相关性低密度脂蛋白相关蛋白2或肝脏特异性载脂蛋白J缺乏会导致葡萄糖不耐受和IR。载脂蛋白J^{KO}小鼠的胰岛素信号传导缺陷，使得下游经典靶标（如骨骼肌中胰岛素受体及其底物1/2、蛋白激酶B及其160 kDa的底物）的磷酸化程度降低。成纤维细胞生长因子21和硒蛋白B这两种肝因子，可直接影响肝脏、肌肉和脂肪组织中葡萄糖和脂质代谢^[25]。肝脏激酶B1能抑制肝脏中氨基酸诱导的糖异生，肝细胞特异性肝脏激酶B1缺失会导致肝脏氨基酸分解代谢水平升高，诱导糖异生，并且会降低血浆中氨基酸的水平，这将会破坏骨骼肌中的蛋白质稳态，最终导致肌肉减少症等代谢紊乱^[26]。因此，肝因子对肌肉组织代谢的调控显得同样重要。

3.1.4 氧化应激 氧化应激参与了肌肉功能损害的多个过程。当自由基（如活性氧和活性氮等）产生过多，而抗氧化物质（各种内源性和外源性抗氧化剂）生成过少时，机体氧化还原稳态遭到破坏，诱发细胞器、碳水化合物、蛋白质、核酸及脂质的氧化损伤，进而驱动细胞功能障碍与疾病演进。在老年群体中，氧化应激主要通过介导线粒体功能障碍、内质网应激及肌肉质量控制失衡，加速肌肉减少症的发生进程^[27]。

3.1.5 脂质异位 骨骼肌中脂质的异位积累也会诱发炎症、氧化应激和脂毒性,从而使胰岛素依赖性葡萄糖摄取过程和线粒体功能受损,诱发IR。实现这些细胞功能状态转变的关键上游调节因子是转化生长因子家族中的一种细胞因子——肌肉生长抑制素,主要在骨骼肌中生成并分泌,并通过与骨骼肌细胞表面的受体结合以抑制骨骼肌增殖,在糖尿病患者中增高,且与内脏脂肪组织的增加有关。肌肉生长抑制素敲除小鼠表现出内脏脂肪堆积减少,葡萄糖耐量改善及胰岛素敏感性增加^[28]。

3.1.6 肌肉减少症人群中肠道微生物的改变 老龄化进程中,肠道菌群的稳定性及多样性显著下降,这与机体衰弱程度的增加及免疫功能的恶化密切相关。其中,全身肌肉功能下降导致的体力活动减少是诱发菌群失调的关键因素^[29]。与年龄相关的肠道菌群失调不仅可能促进炎症衰老,还可能导致合成代谢抵抗,进而肌肉体积缩小、肌肉功能受损^[30]。有动物研究表明,肠道微生物群可以调节骨骼肌功能。值得注意的是,与特定病原体清除小鼠相比,缺乏所有微生物的无菌小鼠肌肉质量较低、肌肉纤维数量较少且肌肉萎缩标志物更高^[31]。

综上所述,肌肉减少症的发生涉及蛋白质代谢紊乱、线粒体功能异常及细胞凋亡引发的增龄性肌肉质量与功能流失,并由此诱发系统性炎症,削弱骨骼肌对葡萄糖的摄取能力。在此过程中,“肠-肌轴”的调节作用不容忽视。因此,肌肉减少症与T2DM之间存在显著的双向因果关系;肌肉减少症作为T2DM发病的促发因素,同时受IR、氧化应激及血管并发症的影响而进一步恶化。

3.2 老年T2DM患者中的肥胖

肥胖被定义为机体总脂肪含量超标、局部脂肪过度堆积及分布异常(如脂质异位沉积)。在老年群体中,肥胖往往是随增龄而发生的显著的身体成分改变。当前,肥胖相关合并症,尤其是IR与T2DM,发病率呈激增态势,约60%的T2DM患者处于超重或肥胖状态^[32]。有研究表明,肥胖患者体内的卫星细胞(肌肉干细胞)即使脱离原有微环境,仍维持“慢性炎症与IR易感性增加”的特异性表型。此外,肥胖会显著损害成肌细胞,且该负面效应表现出明显的年龄特异性,且仅在老年成肌细胞中观察到显著损害^[33]。从进化医学的角度来看,肥胖与T2DM之间也存在着紧密的联系。其内在联系可从以下维度剖析。

3.2.1 脂肪组织IR 与骨骼肌类似,脂肪组织的IR亦是连接肥胖与T2DM的关键枢纽,而由肥胖与衰老驱动的代谢性炎症则是其核心促发因素。在肥胖人群中,随着免疫细胞的促炎性极化并持续积累,炎症发生在各种组织中,包括脂肪组织、骨骼肌、肝脏、肠道、胰岛和大脑,并进一步导

致与肥胖相关的代谢功能障碍,如IR状态和T2DM等。脂肪组织内的多种1型炎症反应相关细胞,如巨噬细胞、CD8⁺T细胞、B淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、先天淋巴细胞均通过不同的分子机制参与其中。在实验小鼠模型中,上述炎症细胞能通过诸如IKK/NF- κ B、JAK/STAT/SOCS通路的激活以及对JNKs、MAPKs、PKCs分子的化学修饰等途径诱导肥胖相关的IR与T2DM^[34]。

免疫细胞(如巨噬细胞)浸润到脂肪组织是代谢炎症的特征之一。CC-基序趋化因子配体2是一种在脂肪细胞中表达的趋化因子,它在肥胖引起的IR中发挥着促进巨噬细胞浸润到脂肪组织的作用。瘦素也通过增加摄食后促炎介质的循环来促进巨噬细胞的浸润。此外,瘦素在肝脏和骨骼肌中起胰岛素增敏剂的作用,并调节胰腺中的 β 细胞活性^[35]。

3.2.2 脂肪组织的适应性改变 脂肪细胞和脂肪组织因体积增大而出现的缺氧状态可能是导致炎症的早期事件之一。增大的脂肪细胞和脂肪组织释放FFA、活性氧和促炎细胞因子。脂肪酸通过激活驻留在脂肪细胞和巨噬细胞中的Toll样受体4表达,触发髓样分化原发反应蛋白88和含白细胞介素-1受体结构域的接头诱导干扰素- β 介导的下游信号级联,从而激活NF- κ B和P38 MAPK信号通路,加剧内质网应激并产生活性氧,形成促炎细胞因子分泌的正反馈调节机制^[36]。腺苷酸核苷酸转运蛋白2(Adenine nucleotide translocator 2, ANT2)是介导脂肪组织缺氧的核心分子机制之一。有研究表明,ANT2可通过诱导线粒体膜电位去极化,显著增加脂肪细胞的基础需氧量,进而引发组织微环境的相对缺氧。这种由ANT2驱动的“代谢亢进”并未转化为有效的能量利用,反而加剧了组织缺氧及随后的炎性反应。有实验证据显示,脂肪细胞特异性ANT2敲除小鼠的脂肪组织缺氧水平明显降低,且表现出显著的葡萄糖代谢改善及胰岛素敏感性增强的趋势^[37]。

与此同时,脂肪细胞内的线粒体功能障碍可诱发一系列病理连锁反应,包括内质网应激、组织缺氧及纤维化等。受脂肪细胞代谢失衡驱动,多种细胞因子(如白细胞介素-1、白细胞介素-12)与趋化因子(如白细胞介素-8)被释放至细胞外基质,汇集免疫细胞向脂肪组织及其周围浸润。随后,大量生成的促炎介质(如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6等)会破坏局部组织稳态并引发系统性代谢性炎症。长期的过度营养摄入会导致炎症因子的持续表达与免疫细胞的慢性累积,从而加剧代谢炎症的演进。

3.2.3 肥胖人群中肠道微生物的改变 肥胖与肠道微生物群落结构的重构密切相关,而这种菌群失调与多种炎症状态及代谢紊乱互为因果。有研

究显示,肠道微生物代谢产生的短链脂肪酸作为一种关键的促合成代谢信号分子,能够诱导骨骼肌细胞内的线粒体生物合成并促进葡萄糖摄取。然而,随着增龄出现的产短链脂肪酸细菌丰度下降,可能导致骨骼肌线粒体功能障碍与IR,进而通过代谢反馈调节促进脂肪异位沉积^[38]。

肥胖涉及代谢紊乱和由细胞器功能障碍所致的慢性代谢性炎症,其与IR的形成互为依存。糖尿病患者外周组织对葡萄糖的利用障碍,使得包括脂肪、肌肉等组织持续遭受脂毒性的冲击,继而引发代谢失衡与炎症级联反应。可见,肥胖与T2DM亦如同一枚硬币的两面。

全球老年人口的增长得益于医学技术的进步,这在很大程度上遏制了癌症、心血管疾病等严重威胁寿命的疾病。然而,对比衰老的生理特征与肥胖的风险因素可以发现,界定衰老病理学的多项关键指标与肥胖的病理特征高度重叠。衰老诱导的体成分改变与肥胖状态交织,形成了一种独特的多维综合征——SO。这种病理状态通过协同作用,导致肌肉质量流失、肌力下降、脂肪堆积及运动功能衰退^[33]。SO和T2DM均呈现出代谢紊乱和细胞内应激(包括氧化应激、炎症和内质网应激等),涉及受损细胞成分的积累,且在老龄化人群中普遍存在。各大队列的数据表明,T2DM能加速肌肉质量和力量的损失。而IR是两者间联系的核心节点。当前正处于老年T2DM发病率逐年升高这一不可回避的背景下,SO相关的临床不良事件发生率日益升高,其间的病理联系愈发错综复杂。现有循证医学证据显示,SO与多种呈增龄相关性的合并症存在显著关联,包括高血压、血脂异常及心血管疾病风险(包括动脉粥样硬化、脑卒中、心力衰竭及房颤)。此外,SO亦被证实与心血管事件的发生及病死率密切相关。值得注意的是,尽管SO与代谢各组分关系紧密,但目前其与代谢综合征整体关联的确定性尚处于较低水平^[39]。

4 治疗展望

综上所述,T2DM患者中SO已在事实上成为了全球老年人群健康的重要威胁,针对其治疗策略的建立同样非常必要。而胰岛素生物学效应的紊乱及慢性代谢炎症是肌肉减少症、肥胖和T2DM三者间恶性循环圈成立的引擎。故除了常规的运动、饮食控制外,针对IR及代谢性炎症的相关措施是不可或缺的。

4.1 缓解炎症

黄酮多酚物质如鞣花酸可以抑制循环中脂多糖的浓度,从而抑制重要炎症通路NF- κ B的脂多糖依赖性激活过程,同时还可以减少脂多糖激活的促炎物质单核细胞趋化蛋白-1对炎症因子的直接作用;槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯、芹菜素等亦可产生诸多积极作用^[27,40]。许多药理学

和基因修饰策略也被用于对抗肥胖和代谢炎症。在这一背景下,褪黑素作为一种有效的抗氧化剂,可以改善炎症反应和能量代谢,已被证明可以通过降低炎症性脂肪因子(包括白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1、瘦素和肿瘤坏死因子 α)来减轻肥胖相关并发症^[41]。

4.2 缓解IR

胰岛素与肝脏、骨骼肌和脂肪细胞膜上的受体结合后,主要通过PI3K/AKT和AMPK通路发挥作用。类黄酮多酚物质可以激活PI3K/AKT通路抑制葡萄糖的生成;激活AMPK通路可加速GLUT-4的转运,促进了葡萄糖进入细胞^[40]。此外,抗细胞因子疗法对IR的疗效也有临床报道。如基于肿瘤坏死因子 α 在肥胖患者血清中升高这一现象,有临床试验表明抗肿瘤坏死因子 α 治疗后,体质量过高的人群葡萄糖耐量回升,类风湿关节炎患者进展为T2DM的风险降低,但也不乏与之相悖的结论^[42]。白细胞介素-1 β 也是被关注的热点,但是在最近的卡纳单抗抗炎血栓形成预后研究试验中,使用卡那单抗抑制白细胞介素-1 β 未能降低糖尿病患者的糖化血红蛋白、血糖或胰岛素水平^[43]。尽管存在着分歧,但仍为一个具有临床转化价值的方向,因而有必要进行持续且有导向性的研究。

4.3 调节肠道微生物

肠道微生物群对肌肉功能有潜在的参与,因而服用益生元也是一种不可忽视的疗法。抗生素治疗会影响肠道菌群,导致机体利用糖原产生能量的能力下降,最终显著降低小鼠的运动耐力^[44]。而将具有“瘦”微生物群的小鼠与具有“肥胖”微生物群的小鼠共同饲养,能够阻止肥胖及其相关代谢综合征的发生发展。进一步将健康瘦个体的粪便微生物群移植(Faecal microbiota transplantation, FMT)到肥胖个体体内,则可以观察到胰岛素敏感性的改善。值得注意的是,这一点在Roux-en-Y胃旁路术后的人类FMT受者中观察到相同的结果^[45]。虽然对供体FMT的反应与粪便微生物群组成的差异有关,需要后续在临床试验中对粪便供体进行仔细的代谢分析,以减少潜在危害并增加潜在益处,但仍展现了这一措施的巨大潜力。

4.4 运动辅以饮食

预防和抑制增龄性SO进展的主要方法是体育运动。此外,辅以饮食上的调整,控制能量获取以避免过度肥胖,均衡营养素(如蛋白质、Omega-3多不饱和脂肪酸、肌酸、维生素D等)摄入也很重要^[46]。老年群体中,缺乏锻炼是肌肉相关疾病的重要危险因素,因而将运动结合低热量饮食对于维持健康的能量平衡至关重要,尽早进行系统性阻力训练为主流观点。训练过程不可避免存在诸如增加受伤风险、难以坚持等客观因素,但多数已发表的数据更青睐于抗阻力运动可有效

改善参与个体的身体成分、肌肉力量和身体机能。而其他类型运动（如有氧训练、混合阻力运动以及电刺激疗法一类的替代手段等）的有效性，缺乏令人信服的证据。值得一提的是，尽管运动在减缓老年人肌肉流失方面作用显著，但即使进行大量运动，也无法彻底阻止人类随着年龄增长而出现的肌肉量、力量和爆发力的下降^[47]。

4.5 其他相关靶点因子

现阶段有许多处于实验性阶段的新兴疗法和理念为 SO 的治疗带来希望。例如新一代胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 semaglutide 和 tirzepatide 可使体重减轻 20% 以上（可能伴随有肌肉质量的丢失），且身体机能的主观和客观层面都有显著改善。遗憾的是并未针对 SO 进行专项测试且限制了老年人及慢病个体的数量^[48]。此外，睾酮补充剂、选择性雄激素受体调节剂等也可增加肌肉质量和身体功能，减轻肥胖和衰老带来的负面影响^[48]。其他的如具有抗炎及促合成代谢的生长激素释放肽类似物、肌肉生长抑制素的抑制剂、肌因子补充剂（如鸢尾素）等，同样构成了针对 SO 的多维治疗策略环节^[48]。

针对 SO 表型的异质性所展开的深层剖析为细胞疗法与基因疗法在 SO 领域的应用开辟了广阔前景。然而，受限于伦理障碍及临床转化的复杂性，此类前沿技术大规模进入临床实践仍需更多循证医学证据的支持与评估。

综上所述，贯穿于 SO 与 T2DM 病程中的 IR 与代谢性炎症具有极高的临床关注价值，可被视为驱动病程加速发展的独立危险因素。两者间的内在逻辑极其严密，但在具体分子机制层面仍存在探讨空间。针对已知的病理生理紊乱（如血脂异常、细胞器损伤累积、氧化应激及系统性炎症等），尽管新型疗法层出不穷，但目前仍缺乏能够产生全面、强效获益的干预手段。因此，未来亟需开展更多研究以揭示 IR 与代谢性炎症相关的确切信号转导通路，进而识别精准的治疗靶点。

此外，鉴于地理区域与种族特异性导致 SO 诊断标准及患病率存在显著差异，未来的研究应致力于整合多中心、大样本的数据库，以提供更具普适性的全球视角，希望本综述能为该交叉领域的研究提供更加全面的视角，引领更多针对老年 T2DM 合并 SO 的基础研究与临床转化探索。

参考文献

- [1] Antar S A, Ashour N A, Sharaky M, et al. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gate to identify potential targets for the development of new effective treatments [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115734.
- [2] Liu C, Wong P Y, Chung Y L, et al. Deciphering the “obesity paradox” in the elderly: a systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity [J]. *Obes Rev*, 2023, 24(2): e13534.
- [3] Rosenberg I H, Roubenoff R. Stalking sarcopenia [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(9): 727-728.
- [4] Bai J, Zhang Y, He L, et al. Normal weight central obesity and its impact on type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2024, 25(1): 3.
- [5] Salom Vendrell C, García Tercero E, Moro Hernández J B, et al. Sarcopenia as a little-recognized comorbidity of type II diabetes mellitus: a review of the diagnosis and treatment [J]. *Nutrients*, 2023, 15(19): 4149.
- [6] Donini L M, Busetto L, Bischoff S C, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement [J]. *Obes Facts*, 2022, 15(3): 321-335.
- [7] Rosenberg I H. Sarcopenia: origins and clinical relevance [J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(3): 337-339.
- [8] Newman A B, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51(11): 1602-1609.
- [9] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(4): 601.
- [10] Falcon L J, Harris-Love M O. Sarcopenia and the new ICD-10-CM code: screening, staging, and diagnosis considerations [J]. *Fed Pract*, 2017, 34(7): 24-32.
- [11] Chen L K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3): 300-307, e2.
- [12] Arroyo-Johnson C, Mincey K D. Obesity epidemiology worldwide [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2016, 45(4): 571-579.
- [13] Khor E Q, Lim J P, Tay L, et al. Obesity definitions in sarcopenic obesity: differences in prevalence, agreement and association with muscle function [J]. *J Frailty Aging*, 2020, 9(1): 37-43.
- [14] Donini L M, Busetto L, Bischoff S C, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(4): 990-1000.
- [15] Park J E, Lee S, Kim K. The effect of combining nutrient intake and physical activity levels on central obesity, sarcopenia, and sarcopenic obesity: a population-based cross-sectional study in South Korea [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 119.
- [16] Murdock D J, Wu N, Grimsby J S, et al. The prevalence of low muscle mass associated with obesity in the USA [J]. *Skeletal Muscle*, 2022, 12(1): 26.
- [17] Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(7): 4633-4641.
- [18] Mo Y H, Yang C, Su Y D, et al. Prevalence and diagnostic agreement of sarcopenic obesity with different definitions among Chinese community-dwelling older adults

- [J]. *Age Ageing*, 2022, 51: afab272.
- [19] Poznyak A, Grechko A V, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
- [20] Rhea E M, Leclerc M, Yassine H N, et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1688-1725.
- [21] 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.
- [22] Sylow L, Tokarz V L, Richter E A, et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 758-780.
- [23] Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8): 540-541.
- [24] Tan S, Gunendi Z, Meray J, et al. The evaluation of muscle strength and architecture in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 153.
- [25] Seo J A, Kang M C, Yang W M, et al. Apolipoprotein J is a hepatokine regulating muscle glucose metabolism and insulin sensitivity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 2024.
- [26] Just P A, Charawi S, Denis R G P, et al. Lkb1 suppresses amino acid-driven gluconeogenesis in the liver[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 6127.
- [27] Jung U J. Sarcopenic obesity: involvement of oxidative stress and beneficial role of antioxidant flavonoids [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1063.
- [28] Ishibashi C, Nakanishi K, Nishida M, et al. Myostatin as a plausible biomarker for early stage of sarcopenic obesity[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28629.
- [29] Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 20-40.
- [30] Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1633.
- [31] Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(502): eaan5662.
- [32] Ji Q, Chai S, Zhang R, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among Chinese adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional, multicenter, retrospective, observational study based on 3B study database[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1362433.
- [33] Nunan E, Wright C L, Semola O A, et al. Obesity as a premature aging phenotype - implications for sarcopenic obesity[J]. *Geroscience*, 2022, 44(3): 1393-1405.
- [34] Wu H, Ballantyne C M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549-1564.
- [35] Ahmed B, Sultana R, Greene M W. Adipose tissue and insulin resistance in obese [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111315.
- [36] Li B, Leung J C K, Chan L Y Y, et al. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance [J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 77: 101020.
- [37] Seo J B, Riopel M, Cabrales P, et al. Knockdown of Ant2 reduces adipocyte hypoxia and improves insulin resistance in obesity [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 86-97.
- [38] Conway J, Duggal N A. Ageing of the gut microbiome: potential influences on immune senescence and inflammation[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101323.
- [39] Mirzai S, Carbone S, Batsis J A, et al. Sarcopenic obesity and cardiovascular disease: an overlooked but high-risk syndrome[J]. *Curr Obes Rep*, 2024, 13(3): 532-544.
- [40] He L, Su Z, Wang S. The anti-obesity effects of polyphenols: a comprehensive review of molecular mechanisms and signal pathways in regulating adipocytes [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1393575.
- [41] da Silva Mendes de Farias T, da Paixao R I, Cruz M M, et al. Melatonin supplementation attenuates the pro-inflammatory adipokines expression in visceral fat from obese mice induced by a high-fat diet[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1041.
- [42] Kawai T, Autieri M V, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375-C391.
- [43] Ter Horst R, van den Munckhof I C L, Schraa K, et al. Sex-specific regulation of inflammation and metabolic syndrome in obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1787-1800.
- [44] Nay K, Jollet M, Goustard B, et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(1): E158-E171.
- [45] de Groot P, Scheithauer T, Bakker G J, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time [J]. *Gut*, 2020, 69(3): 502-512.
- [46] McKendry J, Currier B S, Lim C, et al. Nutritional supplements to support resistance exercise in countering the sarcopenia of aging [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2057.
- [47] Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. role of physical exercise, microbiota and myokines [J]. *Cells*, 2022, 11(1): 160.
- [48] Prado C M, Batsis J A, Donini L M, et al. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(5): 261-277.