

老年糖尿病相关性衰弱的发病机制及运动疗法研究进展

张爽,陈影,孙娜雅,姜宗良,王鹏,张伟宏

Pathogenesis of age-related frailty in diabetes mellitus and exercise therapy: a review Zhang Shuang, Chen Ying, Sun Naya, Jiang Zongliang, Wang Peng, Zhang Weihong

摘要:老年糖尿病与衰弱相互影响,互为因果,形成恶性循环,严重影响老年人的躯体功能和生活质量,对健康预期寿命构成重大威胁。从老年糖尿病患者衰弱的发病机制、运动防治机制、运动处方三方面进行综述,以期老年糖尿病合并衰弱患者构建切实可行的运动方案提供借鉴。

关键词:老年人; 糖尿病; 衰弱; 运动疗法; 综述文献

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.12.104

衰弱是一种常见的与年龄增长密切相关的老年综合征,主要指老年人生理储备能力下降导致抗应激能力减退,机体易损性增加及疾病易感性增高^[1]。《中国心血管病报告 2017》^[2]中指出,中国目前至少有 9 200 万糖尿病患者及 1.48 亿糖尿病前期患者,是全球糖尿病患者最多的国家,他们有加速老化的趋势,在更小的年龄有更大风险出现衰弱状况。衰弱是糖尿病的一种新型并发症,对其跌倒、失能、再入院、死亡等不良健康结局有重要的预测作用^[3-5]。老年糖尿病与衰弱相互影响,互为因果,形成恶性循环,严重影响老年人的躯体功能和生活质量,对健康预期寿命构成重大威胁,因此关注患者功能状况和生活质量的改善比单纯关注血糖控制更重要^[6]。而运动干预在维持和改善功能状况方面有着不可替代的作用^[7],不仅能减轻胰岛素抵抗,有效地降低血糖,而且能增强肌肉力量,延缓肌肉量减少,促进疲劳的缓解,改善衰弱,对骨骼肌系统、内分泌系统均能产生良好的生理效应^[8]。目前,国外对老年糖尿病合并衰弱患者的研究较为深入,衰弱状况不仅是老年糖尿病患者评估内容的重要组成部分,且已成为制订综合干预方案的决策依据^[9-10];而国内研究对于老年糖尿病合并衰弱患者的研究尚处于初步发展阶段,重视程度远远不够。本文对老年糖尿病患者衰弱的发病机制、运动防治机制及运动处方进行综述,以期老年糖尿病合并衰弱患者构建切实可行的运动方案提供借鉴。

1 老年糖尿病相关性衰弱的发病机制

1.1 血糖水平 骨骼肌质量和功能的丧失是衰弱的重要组成部分。高血糖升高血管紧张素Ⅱ的水平,血管紧张素Ⅱ通过激活泛素-蛋白酶体系统、抑制胰岛素样生长因子-1(Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1)信号通路、降低食欲、增加炎症细胞因子和激素(如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 和抑制骨骼肌生长的肌抑素)来诱导肌肉萎缩^[11]。低血糖一方面影响患者心肌代谢和中枢神经系统,导致心功能异常、认知

功能减退;另一方面增加患者入院次数,使患者健康状况进一步恶化,进而引发衰弱^[12]。

1.2 胰岛素抵抗 糖尿病患者存在胰岛素抵抗,一方面可抑制骨骼肌细胞摄取葡萄糖,导致肌肉收缩障碍,引起骨骼肌减少症^[13];另一方面可抑制胰岛细胞分泌 IGF-1(可促进肌肉生长和蛋白质合成),导致肌肉力量下降、蛋白质合成减少,进而引发衰弱^[14]。

1.3 神经病变 糖尿病周围神经病变是糖尿病常见并发症。运动在保持肌量、协调肌肉收缩、维持肌肉功能方面发挥重要作用,糖尿病周围神经病变与运动减少有关,导致肌肉消耗和远端骨骼肌无力^[15]。Tuttle 等^[15]的研究表明,神经病变增加了糖尿病患者衰弱的可能性,且下肢功能障碍与衰弱的严重程度有关。

1.4 炎症反应 糖尿病患者体内的炎症细胞因子和炎症标志物表达上调,如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、中性粒细胞等^[16]。在衰弱老年人中炎症标志物水平呈升高趋势。炎症增龄理论认为,随着年龄增加,先天性免疫和适应性免疫系统功能逐渐下降,炎症细胞因子水平升高,使机体呈现出慢性轻度炎症状态,进而导致衰弱。有研究发现,炎症相关生物标志物可能为老年人衰弱和死亡的预测因子^[17]。

1.5 氧化应激 高血糖是产生氧化应激的一个主要诱因。慢性高血糖状态下,葡萄糖自氧化、蛋白质的非酶促糖基化、多元醇通路的活性增高、蛋白激酶 C 的活化等都会产生大量的活性氧,增强氧化应激^[18]。一方面,氧化应激可增加细胞内钙水平,促进蛋白酶体激活,加速肌肉分解,并可引起骨骼肌细胞凋亡,造成肌肉骨骼系统损伤,降低肌肉功能和力量,导致身体活动水平下降,而低体力活动是衰弱的标志之一;另一方面,氧化应激可通过产生氧化的细胞成分等途径触发炎症反应,而炎症反应会导致衰弱的发生^[19]。

2 运动防治糖尿病相关性衰弱的作用机制

2.1 改善胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性 糖尿病最主要的病理生理特征是胰岛素抵抗。运动改善胰岛素抵抗的作用机制主要体现在以下几个方面:①增加胰岛素受体数量。运动促使胰岛素受体数目增多,增加肝脏、骨骼肌、脂肪组织对胰岛素作用的敏感性,提高

作者单位:郑州大学护理学院(河南 郑州, 450001)

张爽:女,硕士在读,学生

通信作者:张伟宏, zwhong306@zzu.edu.cn

收稿:2019-01-09;修回:2019-02-25

胰岛素与受体的亲和力,减轻胰岛素抵抗^[20]。②增加葡萄糖转运蛋白 4(Glucose Transporter 4, GLUT4)的含量。运动可增加细胞内的 GLUT4 蛋白和 GLUT4 mRNA 的含量,并促进细胞内的 GLUT4 向细胞膜转移,增加骨骼肌细胞膜上的 GLUT4 含量,促进骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用^[21]。③提供一种新的胰岛素信号转导方式。运动可使胰岛素绕过损伤机制与其受体结合,完成信号传导,机体可进行正常的糖代谢^[22]。④改善脂肪细胞因子的表达水平。脂肪细胞因子可通过各种不同途径诱发胰岛素抵抗,运动可使脂肪组织减少,从而降低脂肪细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、脂联素、抵抗素、瘦素等)水平,减轻胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性^[23]。

2.2 增强肌肉力量 随着年龄的增长,糖尿病患者的肌肉质量、力量、功能能力会快速下降,导致身体活动功能下降,进而造成衰弱^[24]。运动可通过增加蛋白质合成、肌原纤维数量和肌纤维横截面积来改善肌肉质量和力量^[25]。运动增强肌肉力量的可能机制:运动增加 IGF-1 水平,随后激活雷帕霉素靶蛋白诱导肌肉蛋白质合成;运动减少肌生长抑素信号通路,从而抑制蛋白质的降解;运动通过激活卫星细胞增加肌原纤维蛋白,减少肌肉脂肪浸润;运动可增加 I 型、II 型肌纤维横截面积^[25]。肌肉力量的增强可调节骨骼代谢平衡和维持骨量,延缓骨量的丢失。

2.3 改善炎症反应 运动一方面可降低 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6(脂肪细胞产生)等炎性细胞因子水平,防止促炎细胞因子在内分泌腺的积聚;另一方面增加白细胞介素-4 和白细胞介素-10 等抗炎细胞因子的表达,从而改善炎症反应^[26]。白细胞介素-6 是一种多效性细胞因子,可来自于脂肪细胞(促炎作用),也可来自于骨骼肌细胞(抗炎作用)^[27]。运动可促进骨骼肌细胞分泌白细胞介素-6,进而刺激其他抗炎细胞因子如白细胞介素-10 的增加,抑制炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α 的产生。

2.4 改善氧化应激 运动本身会导致氧化应激,但运动过程中抗氧化酶活性也会适应性增加,机体耐受氧化应激、清除过多自由基的能力也随之提高,从而改善机体氧化应激水平。运动可降低血脂、血糖,改善脂质过氧化、体内高血糖环境,降低其诱发氧化应激的风险。运动还可增强蛋白质相关酶活性,减缓其氧化应激损伤,促进细胞修复,抑制细胞凋亡^[28]。

3 老年糖尿病相关性衰弱的运动处方

3.1 运动处方内容

3.1.1 运动形式 2018 年 ADA 指南^[29]推荐老年糖尿病患者每周可进行有氧训练、抗阻训练、柔韧性训练和平衡训练。美国运动医学协会推荐衰弱老年人的运动方式中应包括抗阻训练和(或)平衡训练^[31]。对于老年糖尿病合并衰弱患者,目前较为提倡的是联合有氧、抗阻、平衡、柔韧性训练等多组分运

动形式^[31]。多组分运动(Multicomponent Exercise Training)正是一种将协调和(或)平衡和(或)柔韧性训练等融入到传统的有氧、抗阻训练中的新型运动方式,已被提议可作为传统训练方案的替代方案,最常被考虑的是综合有氧训练、抗阻训练、平衡训练和柔韧性训练^[32-33]。其中有氧训练应包括改变步速和方向的步行、跑步机上行走、台阶运动、爬楼梯、骑固定式脚踏车等^[34];抗阻训练主要包括克服弹性物体运动、对抗性运动、负重抗阻运动和利用力量训练器械等,其中老年人最常见的运动方式是弹力带抗阻训练^[35]。

3.1.2 运动强度 运动强度的评判指标主要有心率、自我疲劳程度分级、最大重复次数(Repetition Maximum, RM)或最大负荷重量(One Repetition Maximum, 1RM)的百分比等。心率是较为简便的方法,但影响心率的因素较多(如服用药物),应根据情况进行调整;1RM 百分比用来评定抗阻训练的运动强度;自我疲劳程度分级是以个人的主观感受为主,共 15 个级别,分为 6~20 分,但易受个人主观因素的影响。Sinclair 等^[35]的研究表明,有氧训练强度应从最大心率的 40%~50%逐步过渡到最大心率的 70%~80%,抗阻训练强度应从初始的 30%~40% 1RM 逐步增加至 80% 1RM,自我疲劳程度分级一般为 12~14 分为宜。

3.1.3 运动时间与运动频率 Sinclair 等^[34]针对老年糖尿病患者衰弱管理的 1 项国际立场声明指出,抗阻训练每周 2~3 次,每次 2~3 组,每组重复 8~12 次;有氧训练时间可从 5~10 min 开始,循序渐进延长至 15~30 min。2018 年 ADA 指南^[29]建议:老年糖尿病患者每周至少进行 150 min 中等强度或 75 min 高强度有氧训练,每周至少 3 d,且连续不超过 2 d 无活动;每周进行 2~3 次抗阻训练、柔韧性训练和平衡训练。Baptista 等^[36]对老年糖尿病患者进行每周 3 次、每次 60 min 的多组分运动训练计划,包括 5~10 min 热身训练、20~30 min 有氧训练、15~20 min 抗阻训练、10 min 平衡训练、10 min 伸展训练、5~10 min 放松训练。多项研究表明,衰弱老年人的运动周期为 3~18 个月,运动频率为每周 2~3 次,运动持续时间为每次 45~60 min^[37-38]。但也有研究表明,衰弱老年人运动的最佳持续时间为 30~45 min,衰弱前期老年人的运动持续时间为 45~60 min^[39]。因此需要更多的研究来验证。

3.2 运动中注意事项

3.2.1 运动安全性 运动前选择合适的衣着、鞋袜和安全的场地;须有家属或照顾者陪同;运动前的热身训练是必不可少的,主要目的是充分活动各个关节,提高关节活动度,防止因体液减少造成关节损伤。低血糖是运动过程中最常见的不良反应,运动时应随身携带含糖量较高的食品,以备不时之需。若出现强

烈的饥饿感、四肢无力、出冷汗等低血糖现象,应立即停止运动,及时补充食物。运动后的放松训练一方面是消除康复运动训练后引起的疲劳感,另一方面是减少老年人因年龄增长引起关节部位柔韧性下降而造成的关节损伤的危险性^[41]。

3.2.2 运动依从性 运动训练需要长期坚持,因此患者的运动依从性尤为重要。健康教育、定期入户随访、电话随访、发放运动监测日记、建立微信群、团体干预等都是强化运动依从性的有效方法。“雨课堂”是一种线上和线下相结合的教学模式,不仅可有效提升研究对象参与积极性,而且可全方位掌握研究对象学习情况,实现全新的互动体验及数据记录分析^[42]。因此,借助“雨课堂”的形式对患者进行健康教育(定期推送疾病相关知识、药物、运动、饮食等专题),并鼓励患者上传每次的运动日记,可作为强化患者运动依从性的新型方式。

4 小结

糖尿病是一种常见的老年慢性病,随着疾病的发展和年龄的增加,多个器官及系统功能逐渐受损,老年糖尿病患者存在更大的出现衰弱状况的风险。运动主要通过改善胰岛素抵抗、增强肌肉力量、改善炎症反应、改善氧化应激等途径防治老年糖尿病相关性衰弱。虽然运动疗法对老年糖尿病合并衰弱患者的有效性已得到验证,但目前国内对于老年糖尿病合并衰弱患者的研究处于初步探索阶段,尚缺乏运动治疗的相关研究。因此,如何构建一套切实可行的运动方案并大力推广,是今后对老年糖尿病合并衰弱患者研究的重点领域。

参考文献:

- [1] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2017[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017: 66-67.
- [3] Morley J E. Diabetes and aging: epidemiologic overview[J]. *Clin Geriatr Med*, 2008, 24(3): 395-405.
- [4] Liccini A, Malmstrom T K. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(9): 846-851.
- [5] Castro-Rodriguez M, Carnicero J A, Garcia-Garcia F J, et al. Frailty as a major factor in the increased risk of death and disability in older people with diabetes[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(10): 949-955.
- [6] Rodriguez-Mañas L, Bayer A J, Kelly M, et al. An evaluation of the effectiveness of a multi-model intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes—the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15(1): 34.
- [7] 孟德松. 传统健身功法·易筋经干预 2 型糖尿病疗效的实验研究[D]. 桂林: 广西师范大学, 2017.
- [8] Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 303-311.
- [9] 董娟, 施红, 奚桓. 衰弱与营养不良相关研究分析[J]. 医

学信息, 2016, 29(16): 20-21.

- [10] Sumantri S, Setiati S, Purnamasari D, et al. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes[J]. *Acta Med Indones*, 2014, 46(3): 183-188.
- [11] Yoshida T, Tabony A M, Galvez S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2322-2332.
- [12] Abdelhafiz A H, Sinclair A J. Low HbA1c and increased mortality risk is frailty a confounding factor? [J]. *Aging Dis*, 2015, 6(4): 262-270.
- [13] Jang H C. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults[J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(3): 182-189.
- [14] 李婷, 沈静. 衰弱与 2 型糖尿病的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(4): 494-496.
- [15] Tuttle L J, Bittel D C, Bittel A J, et al. Early-onset physical frailty in adults with diabetes and peripheral neuropathy[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(5): 478-483.
- [16] Fougère B, Boulanger E, Nourhashemi F, et al. Chronic inflammation: accelerator of biological aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(9): 1218-1225.
- [17] 徐洁琼, 李维辛. 老年糖尿病相关性衰弱、肌少症发病机制及干预的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(37): 109-112.
- [18] 戴青原, 郭涛. 氧化应激与糖尿病及动脉粥样硬化研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(5): 664-668.
- [19] Soysal P, Isik A T, Carvalho A F, et al. Oxidative stress and frailty: a systematic review and synthesis of the best evidence[J]. *Maturitas*, 2017, 99: 66-72.
- [20] 袁爱国, 刘辉文, 雷雨. 2 型糖尿病有氧运动疗法的最新研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 702-706.
- [21] Way K L, Hackett D A, Baker M K, et al. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(4): 253-271.
- [22] 杨中方, 陆伟明, 臧悠程, 等. 妊娠糖尿病患者运动疗法的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2015, 30(9): 107-110.
- [23] 申翹璇, 楼青青, 张丹毓, 等. 抗阻力运动在 2 型糖尿病治疗中的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(4): 367-369.
- [24] Leenders M, Verdijk L B, 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.
- [25] Gomes M J, Martinez P F, Pagan L U, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20428-20440.
- [26] 徐国琴, 陈建才, 林文弢. 2 型糖尿病的运动治疗机制研究进展[J]. *河北体育学院学报*, 2012, 26(5): 65-71.
- [27] 吴秀琴, 刘丽霞, 尹玉娇, 等. 有氧运动和茶多酚对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗和血清炎症因子的影响[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 32(5): 106-112.
- [28] 吴伟, 张玲莉, 邹军. 中药多糖及运动抗氧化作用对糖尿病防治的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(14): 2591-2599.
- [29] American Diabetes Association. 2. Classification and diagno-