

中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版)

中国老年医学学会老年内分泌代谢分会 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)
中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组



Expert consensus of the diagnosis and treatment measures for the Chinese elderly patients with type 2 diabetes (2018 Edition) Geriatric Endocrinology and Metabolism Branch of the Chinese Geriatrics Society, National Clinical Research Center of Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Compilation Group of Expert Consensus of the Diagnosis and Treatment Measures for the Chinese Elderly Patients with Type 2 Diabetes

Corresponding author: Tian Hui, Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. Email: thui301@126.com

【Summary】 According to the national survey data over the past five years, there are about 50.16 million elderly diabetic patients (≥ 60 years old) in China. With the increase in the total number of the elderly, this number will be expected to increase. Among the elderly patients, most of them are newly diagnosed, and are associated with a number of risk factors for cardiovascular diseases at the time of initial diagnosis. Those who were with young-onset have a long-term clinical course, and often complicated with diabetic chronic complications and potential organ dysfunctions. Most of the elderly diabetic patients in China are with poor glycemic control. The diabetes-related complications have become one of the major reasons for the senile death. It is well accepted that early diagnosis and reasonable treatment could reduce the occurrence of diabetic complications, and the disability and fatal cardiovascular and cerebrovascular events. Thus, it is recommended, in the consensus, to conduct a comprehensive assessment of the glycemic control, metabolic cardiovascular risk factors, diabetes complications, multiple organ functions of the elderly patients, as well as their intelligence and physical fitness. Personalized control targets on blood glucose, pressure, lipids, uric acid and body weight would be established based on the assessment of each patient and consideration of the balance between benefits and risks in order to achieve the goal of early detection, early diagnosis, early treatment and early target reaching. Moreover, it is also recommended, in the consensus, to focus on the basic treatments (diets, exercises, self-monitoring and management), initiate suitable hypoglycemic drugs with complementary mechanisms when needed, and take into consideration of management of multiple cardiovascular risk factors and drug usage together with the caution of mutual interactions of multiple drugs.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Aged; Diagnosis; Treatment

21 世纪是我国人口老龄化的快速进展时期。国家统计局 2018 年公布的数据显示,2017 年我国老年(≥ 60 岁)人口占总人口的 17.3%(2.4 亿),预计到 2050 年,我国老年人口比例将超过 30%^[1]。其中 20% 以上的老年人是糖尿病患者(95% 以上是 2 型糖尿病),45% 以上的老年人处于糖尿病前期状态^[2]。糖尿病直接或间接造成的人体损伤,已成为我国居民死亡的主要危害因素之一。控制糖尿病和相关代谢异常,延缓并发症及合并症给老年人健康生存带来的危害,不仅是关乎老年人也是关乎全民进入小康后如何保健康的重要议题。

结合近 5 年国内外研究进展,不断优化糖尿病防治理念,促进糖尿病规范化诊疗措施的实施,进一步提高老年糖尿病总体管理水平是本次“中国老年 2 型糖尿病防治措施

专家共识(2018 年版)”修订的主要目的。

一、我国老年 2 型糖尿病的流行现状和危害

回顾近 40 年我国多次全国糖尿病流行病学调查数据,在糖尿病总患病率增加的同时,老年人群糖尿病患病率也明显增加(表 1)^[3-8]。按 2013 年全国糖尿病调查 60 岁及以上老年人中糖尿病患病率为 20.9%,估算 2017 年 2.4 亿老年人中老年糖尿病约有 5 016 万,较 2008 年 3 538 万增加近 1 500 万^[9],今后 30 年老年糖尿病人数还会增多,成为糖尿病的主要人群。

国内糖尿病流行病学研究多为年龄在 18~79 岁的人群,结果显示 60 岁以后糖尿病患病率仍有随龄增长的趋势,70 岁以后趋于平缓。各年龄组糖尿病患病率均表现为城市高于农村、经济发达地区高于经济不发达地区、女性略高于男性。令人担忧的是历次糖尿病普查中均有半数甚至 2/3 的糖尿病患者在普查前处于未诊断状态^[7-8,10],国内因糖尿病并发症或缺血性心脑血管疾病就诊时才被诊断为糖尿

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.09.004

通信作者:田慧,解放军总医院老年内分泌科,北京,100853

Email: thui301@126.com

表 1 近 40 年我国糖尿病患病情况调查结果

普查年度	糖尿病患病率(%)		普查人群	普查方法	诊断标准
	总体人群	≥60 岁人群			
1980 ^[3]	0.67	4.30	30 万, 全人群	尿糖+馒头餐 2hPG 筛选	兰州标准
1986 ^[4]	1.04	—	10 万, 25~64 岁	馒头餐 2hPG 筛选+OGTT	WHO 标准 1985
1994 ^[5]	2.28	7.11	21 万, 26~64 岁	馒头餐 2hPG 筛选+OGTT	WHO 标准 1985
2002 ^[6]	城市 4.50; 农村 1.80	6.80	10 万, ≥18 岁	空腹血糖筛选+OGTT	WHO 标准 1999
2007—2008 ^[7]	9.70	20.40	4.6 万, ≥20 岁	OGTT 一步法	WHO 标准 1999
2010 ^[8]	11.60	22.86	9.9 万, ≥18 岁	OGTT 一步法	WHO 标准 1999 + HbA1c
2013 ^[2]	10.90	20.90	17 万, ≥18 岁	OGTT 一步法	WHO 标准 1999 + HbA1c

注: 2hPG 为餐后 2 h 血糖; OGTT 为口服葡萄糖耐量试验; WHO 为世界卫生组织; HbA1c 为糖化血红蛋白; —为没有相关数据

病的患者很常见,以致治疗率和达标率均低,糖尿病的危害明显增加。

一项探讨中国人群中糖尿病与死亡率关系的前瞻性研究显示,糖尿病显著增加缺血性心脏病、卒中、慢性肝病、肿瘤(肝癌、乳腺癌)、女性慢性泌尿生殖系统疾病的死亡风险。尽管糖尿病患病率在城市地区高于农村地区,但是农村患者死亡风险增加更为明显^[10];与村镇糖尿病防治相关知识严重不足、文化和医疗水平低有关^[11]。在欧美国家糖尿病患者的主要死亡原因是心血管疾病,国内报道是心、脑血管疾病^[12-13],其次是恶性肿瘤、肺部感染和肾衰竭等。60~70 岁糖尿病患者的死因以恶性肿瘤排位最前,80~90 岁心血管病、肺部感染升至最高。

老年人群中 40%~70% 患有高血压病,30%~50% 患有血脂紊乱,均高于糖尿病的患病率,腹型肥胖比单纯体重指数(BMI)增高在老年患者中更常见。同时合并糖代谢紊乱、高血压、向心性肥胖、高甘油三酯血症(代谢综合征)的老年人高达 30%~40%,而无上述各项者不到 10%。高血压和血脂紊乱是老年人心脑血管死亡最主要的危害因素,约 72% 的糖尿病患者会合并高血压和血脂紊乱(中国 2 型糖尿病患者心血管疾病危险因素——血压、血脂、血糖的全国性评估研究,即中国 3B 研究)^[14],三者并存将使心脑血管死亡风险增加 3 倍^[15]。

随着国民寿命的延长,老年期会涉及每个人的 20~30 个生命年。按现有资料估计,糖代谢异常将影响我国 1 亿老年人的晚年健康。高龄老人也是多种慢性病的高风险人群,如缺少科学的防病治病行为,糖尿病所致危害不仅减少生存年,还会因失明、致残、智能障碍等使相当一部分老年患者的生活质量大大下降。

二、我国老年 2 型糖尿病的临床特点

老年糖尿病中 95% 以上是 2 型糖尿病,少数为 1 型和其他类型糖尿病,分类标准与中青年相同^[4]。老年 2 型糖尿病可分为老年前患糖尿病和老年后新发糖尿病两种情况,以后者占大多数。两者在自身状况、糖尿病临床特点、罹患其他疾病和已存在的脏器功能损伤等方面均有所不同^[16-18]。在环境因素相似的情况下,患病越晚提示胰岛 β 细胞代偿能力越好^[19]。与进入老年前已患病者比较,老年后患糖尿病患者更多表现为明显胰岛素抵抗和胰岛素代偿性高分

泌^[20],更多伴存心血管病风险因素、多种因素所致的肾功能损害,而较少糖尿病视网膜病变^[17-18]。老年糖尿病以餐后血糖升高为多见,尤其是新诊断的患者,即使是联合空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)做筛查时,仍有 1/3 比例的餐后高血糖患者漏诊。这种状况在医疗条件相对差的农村更明显,涉及我国农村约占 65% 的老年人群^[21]。老年人群中糖尿病前期的患病人数远远高于中青年人群,在控制糖尿病快速发展的策略中应尤为关注该群体^[8]。

我国老年糖尿病患者的知晓率、诊断率和治疗率均不高,血糖总体控制水平不理想。在中老年(年龄>45 岁)人群的两项全国多省市糖尿病患者调查中,以 HbA1c<6.5% 为标准,血糖控制达标率分别为 20.3% (2009 年) 和 16.8% (2010 年)^[22]。我国老年糖尿病血糖控制达标率(HbA1c≤7.0%)不同区域差别较大,可低至 8.6%^[23]。北京医疗保险条件好、自我管理能力强的老年人群 HbA1c 控制达标率(63.5%, HbA1c≤6.5%)高于社区老年患者(46.5%)^[24]。美国 Joslin 糖尿病中心的老年 1 型糖尿病患者平均 HbA1c 可控制在 6.6%,其中 20% 的老年患者(糖尿病程 50 余年)无糖尿病并发症^[25]。可见良好的自我管理水平和医疗保健条件对老年患者血糖控制有积极的促进作用。

在老年糖尿病的治疗中,加强糖尿病教育和管理是重要的理念工程。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)和糖尿病控制与并发症试验(DCCT)的后续研究给了我们早期强化血糖控制获得“代谢记忆”的启示,多个研究显示在糖尿病早期给予的良好血糖控制是患者后期获益的基石^[26-27]。丹麦干预多重危险因素对降低 2 型糖尿病微血管病、心血管病、病死率的效果(Steno-2)13 年及 21 年随访研究^[28-29]和日本 2 型糖尿病长期理想血糖控制对糖尿病大血管、微血管病变的影响(Kumamoto 研究)显示,对糖尿病多重危险因素的综合治疗可获得良好结局^[30]。因此,“早防早治、良好血糖控制、综合控制多项代谢异常”是糖尿病患者的理想治疗原则。但在现实中大多数患者未能遵循这个原则,原因之一是缺乏糖尿病筛查意识或条件,半数以上糖尿病患者不能早发现异常、早期诊断、早开始治疗。其二,已诊断的患者中约有 2/5 为老年人,是被多数指南认为有风险而放宽管理的人群;另 1/5 已有严重并发症或合并脏器功能异常或是患有其他病变、恶性疾病不宜严格控制血糖者;剩余的患者

还会受到不同原因影响未能达到良好治疗目标。以致全国调查中糖尿病患者的血糖控制达标率始终不能提升,使其危害持续增加。

老年综合征是老年人群中常见的与年龄相关的疾病组合,包括智能、体能的缺失,自伤和他伤防护能力的下降,跌倒和骨折风险的增加,认知障碍和抑郁,尿失禁、疼痛、用药过多等^[16]。这些都对老年糖尿病患者的自我管理带来负面影响。

我国老年人有防病治病的一些优势条件,绝大多数已无工作压力,在掌握防病知识后,治疗的依从性高于中青年患者。近年来城市、乡村新农合基本医疗保险覆盖率达到 95% 以上,大多数老年糖尿病患者基本用药可以得到保证。关键是提高全民健康意识,提高患者的自我管理能力,促进不同层次医疗保健机构改变管理理念,争取安全有益地控制多项代谢异常所致的损害,总体改善老年糖尿病患者的生活质量。

三、老年糖尿病治疗策略的优化

(一) 综合评估的策略

制定老年糖尿病个性化治疗方案的基础是对患者情况的综合评估,以提高对患者的了解度。可从以下 5 个方面进行。

1. 了解患者的血糖控制水平:包括总体水平(HbA_{1c}、糖化白蛋白是最好的指标)、实际血糖波动情况(幅度大小和影响因素)、血糖变化的特点(空腹抑或餐后血糖升高为主,短期还是长期高血糖);影响血糖控制的因素,包括饮食和运动情况、现有降糖药治疗方案(剂量、方法)和低血糖发生的风险等。要求和督促患者自测血糖,获知患者血糖变化的特点,为调整降糖治疗打好基础。

2. 了解患者自身糖调节能力:对就诊的老年糖尿病患者,有条件时可与血糖检测同步测定患者的血浆胰岛素和/或 C 肽浓度,结合病程、血糖变化情况了解患者胰岛 β 细胞分泌水平和胰岛素抵抗程度,有助于选择合适的降糖药。

3. 评估患者是否合并高血压、血脂异常、高尿酸血症(痛风)和肥胖:凡是老年人均应定期进行身高、体重(计算 BMI)、腰围、血压测定,鼓励患者学会自己测量脉率,不仅是桡动脉也会触摸足背动脉搏动。每年到医疗单位测定空腹血糖、尿尿常规、血脂四项、血尿酸,同时测定血液中肝酶和肾功能[计算估算的肾小球滤过率(eGFR)]指标,有条件者可测定血清蛋白质、电解质、同型半胱氨酸水平,有助于评定患者的营养状况、心血管疾病风险,以便为患者确定饮食食谱,制定综合治疗方案。

4. 评估并发症和脏器功能:通过眼底检查、足部 10 g 尼龙丝检测、尿白蛋白/肌酐比值测定、颈动脉 B 超、心电图和 128 Hz 音叉检查等进行糖尿病并发症的早期筛查,了解是否存在糖尿病并发症及损伤程度。根据既往病史、体征、相关检查了解主要脏器功能是否存在异常或潜在的功能不全,包括心、脑、肺、肾、胃肠道(应用阿司匹林有无出血风险)和泌尿系功能。有否其他伴存影响寿命的恶性肿瘤、严

重疾病,营养状况如何(可借助微型营养评估表),有无肌少症[可借助简易五项评分问卷(SARC-F)],评估预期寿命。鼓励老年患者主动接受口腔(牙龈和牙齿)检查,及时防治牙龈病变和龋病。

5. 评估患者的自我管理:从智能(文化水平、理解能力和智力测评)和体能(肢体运动的灵活度和耐力,可通过握力器和 3 m 折返走评估)方面判断患者的体能、跌倒和骨折风险;通过认知功能[借助简易智能精神状态量表(MMSE 量表)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA 量表)]、精神状态(老年抑郁量表)、视力和听力损害程度、日常生活能力(ADL 表)的评估判断患者的个人行动能力;从糖尿病知识获取程度和自我健康需求判断患者的自我约束力;从患者实际医疗需求和医疗经费是否充足了解患者治病的财力(个人、家人和社会支持的总和)资源和社会支持力度。

糖尿病专科医师或专科护士,应该充分了解上述 5 个方面的内容,对患者进行全面的评估,也可根据实际条件进行项目选择。第 1、2 条是合理选用降糖药的基础,规避乱(滥)用药;第 3、4 条是综合治疗、全面控制心血管风险、保护脏器功能的基础;第 5 条有助于评估患者的自我管理能力;综合考虑为患者制定量身打造的治疗方案。基层医疗单位可根据实际条件进行评估,尽可能做到对患者有全面了解,方能有助于实施个性化的治疗和管理。

(二) “四早”原则

1. 早预防:观念的转变很重要。糖尿病及高血压、血脂紊乱、高尿酸血症和向心性肥胖(即四高+肥胖)是具有遗传背景、受环境因素影响、多项组合高发、在“小康”社会严重影响国民健康的慢性代谢性疾病,躲避是毫无意义的自我耗损,预防则需遵从“治未病”理念。积极进行糖尿病防治知识的学习和宣教,提倡健康生活方式,适度运动。特别是糖尿病的高危人群(有家族史者、腹型肥胖者、高血压患者、高甘油三酯血症患者、高胰岛素血症患者)应列为重点防治对象,做好糖尿病的一级预防(防发病)。

2. 早诊断:2 型糖尿病的发生有较长的前期过程,包括高胰岛素-正常血糖的代偿期、血糖轻度异常的糖尿病前期(以空腹血糖升高为主的空腹血糖受损和以糖负荷后 2 h 血糖升高为主的糖耐量减低,也可两者并存),直到糖尿病的早期阶段(血糖轻中度升高)。在不能改变遗传背景的情况下,鼓励高危患者定期体检和进行糖尿病筛查,以便早发现潜在的糖尿病威胁,早开始保护自身 β 细胞功能。联合空腹血糖(FPG)、随机或餐后/糖负荷后 2 h 血糖(2hPG)和 HbA_{1c}(检测方法需经国家 HbA_{1c} 标准化检测认定),或采用口服葡萄糖(75 g)耐量试验(OGTT)进行糖尿病筛查,有助于减少漏诊率。在确定糖尿病诊断时,要关注糖尿病前期人群;切勿放松处于尚未达到糖尿病诊断标准但可归属于糖代谢异常人群的前期管理。

3. 早治疗:包括早开始治疗性生活方式干预(TLC)、及时启动降血糖药物治疗和适时开始胰岛素治疗。一旦检查发现 FPG>5.6 mmol/L、2hPG 或随机血糖>7.8 mmol/L 或

HbA1c >6.0%, 是开始通过 TLC 防治糖尿病的警示点。如经过 TLC (约 3 个月), HbA1c 仍 >6.5% 可考虑开始非胰岛素促泌剂类口服降糖药物干预。我国的大庆研究、芬兰糖尿病预防研究 (DPS) 和美国糖尿病预防研究 (DPP) 均显示, 单纯 TLC 可以使糖尿病的发病率减少 40%~58%^[31-32], 二甲双胍、阿卡波糖和吡格列酮类药物干预研究分别降低糖尿病发病率 77%、88% 和 54%, 疗效略优于单纯 TLC^[33-36]。联合 2~3 种以上口服降糖药治疗后 HbA1c 仍 >7.0%, 可以起始胰岛素治疗, 推荐首选基础胰岛素治疗。但对饮食控制差、肥胖、自身胰岛素分泌水平不低的患者不宜过早应用胰岛素, 需先严格生活方式管理并加强有减轻体重作用的降糖药应用。控制血糖的同时也要尽早管理并存的高血压、高脂血症和高尿酸血症。

4. 早达标: 老年糖尿病患者的个性化控制目标包括血糖和非血糖的其他代谢相关指标。已有研究显示, 对存在多项心血管危险因素老年糖尿病患者单纯控制血糖可能得不到心血管获益, 而综合控制多重心血管危险因素早达标方可早获益^[28-30]。

(三) 老年糖尿病患者个性化控制目标的制定

制定个性化控制目标的目的是使患者在治疗中获得最大利益和最小风险, 落实过程中需兼顾来自医生的判断与患者自身承受能力。

1. 血糖相关指标: 有关糖尿病诊断标准的研究, 来自 20 世纪 80 年代国外^[37]和 21 世纪国内^[38]的数据均提示, HbA1c ≥6.5% 是糖尿病视网膜病变检出率陡增的拐点, 该切点诊断糖尿病的特异性在中老年人群相似^[39-40], 加之 FPG (≥7.0 mmol/L) 和 2hPG 或随机血糖 (≥11.1 mmol/L) 共同作为糖尿病的诊断标准, 近 20 年无变化。仅是美国糖尿病学会 (ADA) 将 2 型糖尿病前期 FPG 异常的标准由 ≥6.1 mmol/L 降低至 ≥5.6 mmol/L。已知轻度血糖升高和高胰岛素血症对大血管的损害在 2 型糖尿病更早期就已存在^[41], 日本糖尿病学会血糖正常的 HbA1c 标准是 <6.0%^[42]。各指南老年 2 型糖尿病的诊断标准与其他年龄段的糖尿病患者相同 (WHO 1999, 表 2)。

诊断标准确立后关心的是基于什么水平的血糖控制能减缓糖尿病的发展和降低高血糖所致并发症的危害及相关死亡。代表一个阶段平均血糖水平的 HbA1c 作为血糖控制的评估标准更优于单点的 FPG 或负荷后血糖界值。在选择 HbA1c 控制标准的诸多研究中, 仅 UKPDS 和 DCCT 在长于 20 年的随访研究数据中, 看到选择 HbA1c <7.0% 为强化控

制目标有远期获益的结果。冠心病和糖尿病等危症的研究经 10 年观察才得到糖尿病心血管危害的确切数据^[43], 提示糖尿病慢性高血糖引起的损害有一定时间效应。选择约 10 年糖尿病病程并伴有动脉粥样硬化性心血管病 (ASCVD) 危险因素的二型糖尿病, 进行快速强化降糖的合并 2 型糖尿病的退伍军人中血糖控制和血管并发症研究 (VADT)、2 型糖尿病患者强化血糖控制和血管病变结局研究 (ADVANCE) 和控制糖尿病心血管风险的作用研究 (ACCORD) 在 3~5 年的观察中未能见到 ASCVD 事件的减少, 但在亚组分析中, 强化降糖 (HbA1c <6.5%) 在糖尿病病程较短、入组 HbA1c 水平较低和/或无 ASCVD 病史的患者中获益更加明显^[44-47]。在一项老年糖尿病患者的研究中看到早期开始严格控制血糖可看到远期的获益, 而对基线病程 >5 年者的严格治疗未能见到远期获益^[48]。2 型糖尿病是个复杂性疾病, 每个人的遗传背景、伴随疾病、慢性病发展的不同阶段、社会环境、治疗需求等偏差很大, 需要为患者制定个性化的血糖控制目标。不同学术组织列出的参考条件和标准近 2 年也有较大变化。

2018 年“ADA/欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 立场声明”中仍推荐在制定个性化 HbA1c 控制标准时需关注 7 方面的问题, 第一条就是低血糖和降糖药物的副作用^[49]。美国临床内分泌学会 (AACE) 将 HbA1c 简化为 ≤6.5% 和 >6.5% 两个标准, 只要在安全性好和患者可负担的情况下就选择前者^[50]。日本糖尿病学会推荐的标准分 3 个层面, 以血糖正常化为目标 HbA1c ≤6.0%, 以防止并发症发生为目标 HbA1c ≤7.0%, 控制血糖有难度者 HbA1c 应该 ≤8.0%^[51]。上述学术组织对老年糖尿病患者的血糖控制标准均有不同程度的放宽 (7.5%~9.5%), 但并没有提供可以借鉴的临床证据。这种放宽的标准, 与糖尿病诊断标准之间的差距给临床一线医生和患者带来了很大的困惑, 甚至误认为老年患者诊断糖尿病后要等到 HbA1c 7.5% 时才给予治疗, 从而延误了早期控制血糖、保护胰岛 β 细胞的时机。美国一项不同年龄糖尿病患者健康状态的调查显示, 在 75 岁以上的老年糖尿病人群中仍有 50% 以上处于良好血糖控制的健康状态^[52]。我国老年糖尿病人群中 95% 以上是 2 型糖尿病, 其中大多数为 60~75 岁, 新发糖尿病、病程在 10 年以内、预期寿命在 10 年以上、有条件接受健康理念管理好糖尿病的患者是大多数, 且我国老年人的寿命在逐渐延长。制定老年糖尿病血糖控制标准和总体管理策略时, 在关注衰弱老年患者的同时也要考虑大多数老年患者的长期获益。

表 2 糖尿病诊断标准 (WHO 1999)

糖代谢状态分类	静脉血浆葡萄糖 (mmol/L)		糖尿病诊断标准
	空腹	糖负荷后 2 h	
正常血糖	<6.1	<7.8	(1) 空腹血糖或静脉血浆血糖 ≥7.0 mmol/L
空腹血糖受损 (IFG)	6.1~<7.0	<7.8	(2) 典型糖尿病症状 (烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降) 加上随机血糖或静脉血浆血糖 ≥11.1 mmol/L
糖耐量异常 (IGT)	<7.0	7.8~<11.1	(3) 葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥11.1 mmol/L 无典型糖尿病症状者, 需改日复查确认
糖尿病	≥7.0	≥11.1	

注: WHO 为世界卫生组织; IFG 和 IGT 统称为糖调节受损, 也称糖尿病前期

HbA1c 与血糖相关性的研究涉及 FPG、餐后血糖 (PG) 和持续血糖监测 (CGMS) 多种形式。FPG 和血糖变异性是影响 HbA1c 变化的两个主要方面。在 HbA1c < 7.0% 时, 空腹血糖 (包括 FPG 和负荷/餐后 3 h 以上的血糖) 的增值较血糖变异性对 HbA1c 影响更大^[53]。血糖控制良好的糖尿病患者, HbA1c ≤ 7.0% 时, 空腹血糖较血糖变异性与 HbA1c 相关性更好, 78% 的时间血糖 < 8.0 mmol/L。而 HbA1c > 7.0% 后, 血糖变异性的影响逐渐增大^[54], 即总体高血糖和血糖波动将双重因素共同损害患者的全身血管。有关 HbA1c 与 CGMS 关系的研究 (表 3) 显示, 如果允许 HbA1c 达到 8.0% 以上, 患者的血糖会在 10 mmol/L 左右波动^[55-56]。老年糖尿病患者会伴存更多心血管危险因素, 需要尽早、更好控制血糖, 减少多重危害叠加给晚年生活造成的负面影响。

表 3 糖化血红蛋白 (HbA1c) 与平均血糖关系对照表

HbA1c (%)	平均血浆葡萄糖水平 [mmol/L (mg/dl)]
6	7.0 (126)
7	8.6 (154)
8	10.2 (183)
9	11.8 (212)
10	13.4 (240)
11	14.9 (269)
12	16.5 (298)

论及糖尿病患者血糖控制的同时, “低血糖风险”最受关注。发生低血糖是因为体内降血糖与升血糖的调节机制失衡。除外其他致病因素, 糖尿病患者发生低血糖主要源于自身胰岛素释放延迟 (进食糖类食物后发生的反应性低血糖) 和应用了胰岛素或胰岛素促泌剂 (药物引起血清胰岛素相对过量引发低血糖)。反应性低血糖不会导致严重低血糖, 胰岛素或胰岛素促泌剂可引起不同程度的低血糖, 重者可威胁生命, 是降糖治疗中发生低血糖的主要威胁。现有的双胍类、糖苷酶抑制剂、格列酮类和肾小管钠糖转运蛋白 2-抑制剂 4 大类降糖药单独应用不会引发低血糖, 4 类药之间联合应用也不会发生严重低血糖。肠促胰岛素类中胰高糖素样肽 1 (GLP-1) 类似物或受体激动剂有发生低血糖的风险, 二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂单独应用或与前 4 类降糖药联合应用不会诱发低血糖。新诊断或病程短的老年糖尿病患者首先选择的是这 6 类降糖药, 单用或联合应用, 有条件控制血糖到正常水平也不发生严重低血糖。因胰岛素分泌不足或缺乏需要应用胰岛素促泌剂或胰岛素时, 需要用量适度并及时教会患者如何防范低血糖发生, 理解并学会调整饮食量、运动量和降糖药量的三点平衡。

老年糖尿病患者临床表现存在更多的异质性, 在综合评估的基础上, 诊疗策略的制定需“关注起点, 平衡靶点”。基于对每个患者都力争最优化的治疗和管理又避免过度医疗和规避治疗风险的理念, 简化分层, 对老年患者血糖控制可参考如下标准:

(1) HbA1c ≤ 7.0%: 相应 FPG 4.4~7.0 mmol/L 和 2hPG

< 10.0 mmol/L。目的是良好控制血糖以争取长期获益。适用于新诊断、病程 < 10 年、胰岛 β 细胞功能尚存、预期生存期 > 10 年、低血糖风险低, 应用非胰岛素促泌剂类降糖药物治疗为主、自理能力好或有良好辅助生活条件的老年糖尿病患者。或是自我管理能力强、医疗条件较好的应用胰岛素促泌剂或胰岛素治疗、能规避低血糖风险的老年患者。对于能早发现血糖异常、早开始自我管理和治疗的老年糖尿病患者有条件可以控制 HbA1c < 6.5%, 达到血糖正常化水平, 更好保护自身胰岛 β 细胞功能, 减少糖尿病并发症风险。

(2) HbA1c > 7.0%~8.0%: 对应的 FPG < 7.5 mmol/L 和 2hPG < 11.1 mmol/L。作为最优控制和可接受控制标准的中间调整阶段, 希望逐渐向最优控制水平靠近。适用于预期生存期 > 5 年、中等程度并发症及伴发疾病, 有低血糖风险, 应用胰岛素促泌剂类降糖药物或以多次胰岛素注射治疗为主、自我管理能力欠佳的老年糖尿病患者。减少尿糖排出 (血糖水平 < 10.0 mmol/L) 也是老年糖尿病患者治疗的一个重要目标, 有利于改善高血糖渗透性利尿 (引起血容量减少, 夜尿多等) 和营养负平衡。

(3) HbA1c > 8.0%~8.5%: 对应的 FPG < 8.5 mmol/L 和 2hPG < 13.9 mmol/L。为可接受的血糖控制标准。适用于血糖控制有难度的糖尿病患者, 需避免高血糖所造成的直接损害。如预期寿命 < 5 年、有严重低血糖发生史、反复合并感染、急性心脑血管病变 (应激性高血糖)、急性病入院治疗期间、完全丧失自我管理能力和无他人良好护理等情况, 尚需避免严重高血糖 (> 16.7 mmol/L) 引发的糖尿病急性并发症和难治性感染等情况发生。

2. 非血糖的其他代谢相关指标 (参见后节)。

四、老年糖尿病降糖治疗的措施

降糖治疗需要掌握患者不同血糖变化的特点, 为其提供针对性强、合适、便于操作的降糖药物治疗方案, 方能达到理想的血糖控制效果。

(一) 重视基础治疗

糖尿病的综合治疗包括糖尿病教育、患者自我管理和血糖监测、饮食治疗、运动治疗和降糖药物治疗。前 4 项是糖尿病的基础治疗, 降糖药物是重要的支持治疗。重视老年患者的教育和管理是提高糖尿病治疗水平的重要举措。有研究显示, 加强糖尿病患者的入门教育和早期定位管理 (固定医疗单位和医生) 有助于改善预后^[57]。这就需要提高不同分级诊疗机构进行糖尿病防治知识宣传和教育的的能力、鼓励和促进患者及家属主动参与血糖管理, 对改善老年患者血糖控制有积极的作用。

糖尿病患者根据血糖控制水平, 需要 3~6 个月到医院测定 HbA1c 了解总体血糖控制情况, 并与医生交流调整降糖治疗方案。除此之外, 居家血糖监测是了解血糖控制状态和提高患者自我血糖管理水平的必要措施, 随着血糖监测仪器的不断改进, 已有患者能自行操作的单点血糖或 CGMS。早有研究提示早晚餐前血糖是最简单反映全天的基点血糖 (模式 1)^[58], 三餐前和晚睡前血糖是全天的基线血

糖(模式2),与HbA1c相关性最好,三餐前、三餐后2h和晚睡前血糖能代表患者全天受饮食影响的血糖变化情况(模式3),CGMS能精确显示24h血糖的变化情况(模式6)^[59]。新诊断或从未进行自我血糖监测的老年糖尿病患者有条件首先选择模式3或6,测定调整饮食和降糖药物过程中全天的血糖变化情况,也可先选模式2,待基线血糖降至理想水平(6.5 mmol/L以下)再关注餐后血糖,如隔天轮换进行不同餐前和餐后2h的配对血糖监测。如果餐后2h血糖较餐前增幅>5 mmol/L,首先要调整的是主食量和进餐方式,再调整或辅用侧重降低餐后血糖的药物。没有餐前血糖作对照的单点餐后血糖对调整降糖药意义不大。血糖控制相对稳定的患者可选择模式1,每周1~2d观察可能的血糖变化,以便发现问题及时调整治疗。模式1也便于自己操作有困难的老年患者能到社区医疗站进行血糖监测。病情变化或合并急性、重症疾病时,根据病情和医疗条件选择模式2、3、4,便于及时观察血糖变化和调整治疗(表4)。

对任何年龄段的患者来说,饮食管理都是糖尿病治疗中的一个重要组成部分。老年糖尿病的预防研究已经明确了饮食与运动干预的有效性。但对于老年患者而言,尚需注意一些特殊问题。人体进入老年阶段后,代谢水平随着年龄的增长而逐渐下降,同时运动机能也逐渐降低,导致肌肉块逐年减少。一部分老年患者存在长期能量摄入超标的现象,表现为内脏脂肪存储过多、肌肉存量衰减型肥胖;另有部分老年患者因多种原因合并食欲减退、味觉或嗅觉异常、吞咽困难、口腔或牙齿等问题以及各种可能影响食物消化过程的功能障碍,导致体重过低和/或肌少症的发生^[60]。不良的饮食习惯(饮食结构单一、进食方式欠合理)是促成血糖波动大的重要影响因素,而不恰当的限制饮食也会给老年糖尿病患者带来额外的风险。

老年糖尿病患者的饮食管理应当保证所需热量供给、合理调配饮食结构(适当定量限制碳水化合物类食物,其供能应占50%~60%,包括10%的蔬果类,多进食能量密度高且富含膳食纤维、升血糖指数低的食物^[61])和进餐模式(少吃多餐、慢吃、先汤菜后主食)^[62-63]。根据每个人对食物的代谢水平选择适合的饮食结构(合并高甘油三酯血症者需控制脂肪类食物摄入,高尿酸血症者需控制高嘌呤食物摄入),以保持良好的代谢指标、改善生活质量。蛋白质的摄入量需要因人而异,适合老年人个体差异大的需求,单纯老

年糖尿病患者为1.0~1.2g·kg⁻¹·d⁻¹;患有急性或慢性疾病时可增加至1.2~1.5g·kg⁻¹·d⁻¹;有严重疾病或显著营养不良的患者可能需要2.0g·kg⁻¹·d⁻¹^[64]。合并慢性肾病(尚未透析)时,建议减为0.8g·kg⁻¹·d⁻¹。用大豆蛋白替代某些动物蛋白可能会改善某些心血管疾病危险因素,而肾功能没有变化^[65]。与酪蛋白或大豆蛋白相比,乳清蛋白有更高的食物热效应,更强的饱腹感和对后续食物摄入的抑制作用,还可以刺激更多胰岛素分泌来降低餐后血糖^[66]。有条件的患者最好能由精通糖尿病医学营养治疗的注册营养师提供个体化的医学营养治疗指导。

营养不良在老年人中很常见,可增加老年糖尿病患者营养不良风险的疾病有:胃轻瘫、肠道动力功能障碍、帕金森病、精神疾病和抑郁、慢性阻塞性肺疾病、肾衰竭、神经肌能障碍、口腔疾病。老年患者因为厌食、味觉和嗅觉的改变、咀嚼和吞咽困难,尤其是独居或经济上有困难时,导致健康进食、均衡饮食的能力下降,发生营养不良和微量元素缺乏的风险会上升。改变“饭菜汤分食”为“饭菜汤混合匀浆膳”有助于保证营养均衡,有条件的患者可以使用高能糖尿病特殊配方肠内营养制剂,在增加能量摄入的同时可以维持血糖控制、改善营养指标。营养干预期间,医疗资源的使用和花费也显著降低^[67-68]。吸烟是加重老年糖尿病患者血管病变、肺功能异常或肺癌最常见的危害,要力劝戒烟。总体健康状态尚好的老年糖尿病患者,在控制饮食前提下可以适度饮酒,但需注意主食量的调整,避免血糖过高或发生低血糖,可通过监测血糖变化学会自我管理。

糖尿病患者的运动治疗需要兼顾有助于血糖控制和保持良好的人体素质(体质量和灵活性)两方面。老年患者的运动管理更需要个体化,正常体能者、老龄体弱者、肢体残障者、智能障碍者分别选择能进行、容易坚持的全身或肢体运动方式。运动前需进行运动安全性评估。结合轻度、中度运动消耗量安排时间,提倡每日三餐后适量的室内活动,有利于缓解餐后高血糖。结合每周3~5次的体能和素质锻炼,增强体质并保持人体灵活性,注意颈部关节、肩关节、肘关节、腕指多关节、脊柱多关节、髋关节、膝关节、踝趾多关节的适度运动,有助于防跌倒、防骨折。结合有计划的抗阻力运动,如举重物、抬腿保持等可以帮助老年患者延缓肌肉的减少。肥胖者可通过适当增加有氧运动量消耗脂肪储存^[69]。老年患者在运动前后应常规对鞋袜及足部进行检

表4 糖尿病患者自我血糖监测的不同模式及检测意义

模式	监测模式分类	血糖监测时点选择	检测意义
模式1	基点血糖监测	早、晚餐前	观察一天血糖的两个基点,可为平常血糖监测模式,尤其每天2次注射胰岛素的患者
模式2	常用血糖监测点	三餐前+晚睡前	观察全天血糖的基线水平,有无低血糖风险
模式3	全天血糖监测点	三餐前+三餐后2h+晚睡前	了解不同治疗状态下全天血糖变化情况
模式4	可选择的监测点	非同日轮换进行不同餐前和餐后2h的配对血糖监测	了解不同餐次的饮食与降糖药的因果关系
模式5	必要时增加的点	凌晨2~3点,或特殊需要时	了解凌晨有无低血糖,特殊情况时血糖变化
模式6	特殊情况选用	24h动态血糖监测(CGMS)	详细了解血糖变化情况,用于血糖波动大、急症救治时,常规血糖检测对调整治疗有难度的患者

查^[70],避免在高温高湿的环境中进行运动^[71]。除急性心脑血管病、急性感染、重症心肺肾功能不全、急性损伤等危重情况及新发生眼底出血或视网膜脱离不宜运动外,疾病恢复期、慢性残障状态等老年患者也鼓励进行在可耐受时间段、固定体位(卧位、坐位或立位)的四肢关节活动,有助于疾病的康复。

(二)合理应用降糖药

1. 降糖药的选用原则:从临床实际情况分析,选择降糖药需要考虑两种情况。其一是糖尿病患者所处的疾病发展阶段。从病理改变的过程看,2型糖尿病的发展包括早期正常血糖-胰岛素代偿性高分泌阶段、糖尿病前期(血糖轻度升高)、糖尿病胰岛素分泌不足、糖尿病胰岛素分泌缺乏4个代表性阶段,在选择降糖药的策略上需有所区别。如能在正常血糖-胰岛素高分泌代偿阶段开始TLC干预,消除引起胰岛素抵抗的原因,可预防糖尿病。糖尿病前期的病理特点表现为胰岛素抵抗+相对分泌不足,保护胰岛β细胞、减轻胰岛素抵抗,必要时辅用非胰岛素促泌剂,可以延缓糖尿病发生。糖尿病发展至胰岛素分泌不足阶段,需要联合胰岛素促分泌剂、必要时联合基础胰岛素,多重机制降血糖^[72]。发展至胰岛素缺乏为主时,需要满足机体对胰岛素的需求,以胰岛素治疗为主(可采用多种治疗模式),辅用口服降糖药。老年2型糖尿病降糖药物选用路径,见图1。

其二是根据患者当时的血糖水平,以HbA1c检测值为参考依据,AACE推荐的降糖药选择流程图即来自此思路^[51]。在2型糖尿病漫长的病程中会遇到多种情况使血糖变化,需要根据实际情况选择降糖药组合方式。理想的血糖控制是从初始HbA1c $\geq 7.0\%$ 开始启用基础降糖药,经单药、多药联合后不能降至7.0%以下逐渐联合二线用药,力争HbA1c长期保持在 $<7.0\%$ 。遇到任何情况致血糖升高,可根据实际情况短期加强降血糖药应用,待纠正高血糖和诱发因素后再维持常规治疗模式。

多次胰岛素注射(强化治疗):遇到新诊断或未能良好管控血糖的老年糖尿病患者存高血糖(HbA1c $>9.0\%$,FPG >12 mmol/L)、合并感染或急性并发症、处于手术或应激状态、应用拮抗胰岛素作用的药物(如糖皮质激素)等特殊情况时,因存在明显的胰岛素抵抗、高糖毒性、高脂毒性等加

重胰岛β细胞损伤的因素,需积极采用短期一天多次胰岛素强化治疗模式,解除β细胞糖毒性,尽早纠正高血糖^[73]。病情稳定后重新评估,调整治疗模式。一般不推荐老年患者常规降糖治疗中采用操作难度大的多次胰岛素治疗模式。

降糖药的临床研究多在 <70 岁糖尿病患者中进行,高龄患者适宜剂量尚缺乏证据。老年患者个体差异较大,在选择降糖药时需注意疗效和安全性的平衡。首次应用需从小剂量起步,密切观察血糖变化和不良反应,逐渐增加剂量。目前所有降糖药的作用机制均较局限,当单药治疗血糖不能达标时,联合机制互补的药物具有更大的优势。除了胰岛素泵能因需调整胰岛素用量外,其他胰岛素制剂往往难顾及患者三餐血糖变化的需求,合用口服降糖药弥补欠缺,是非常实际、有效的治疗模式。

老年前患糖尿病的患者合并大血管、微血管病变的比例远高于老年后患糖尿病者,这部分患者胰岛β细胞功能多很差,平常血糖波动幅度大,如长期未能得到良好管理和治疗,会存在不同程度的脏器功能损害,在治疗选择上要充分考虑到可能对降糖药应用的影响。特别是防止严重低血糖的发生。

老年人低血糖症状多不典型,较多见的是非特异性神经、精神症状,尤其是眩晕、定向障碍、跌倒或突发性行为改变。对于存在认知功能障碍的老年人,不能及时识别低血糖有时会带来严重后果,其危害远高于轻中度高血糖。在老年人出现跌倒、突发性行为异常,应该想到低血糖的可能。对用胰岛素促泌剂或胰岛素治疗的老年患者和/或家属,需要在第一时间告知其低血糖的防治措施,有严重低血糖发生经历的老年患者,如不能彻底阻断发生原因,血糖的控制目标需大步放松,以不发生低血糖、又无严重高血糖为目标。

2. 各类降糖药物应用注意点:

【非胰岛素促泌剂】

二甲双胍:鉴于60年临床实践中降血糖及改善糖尿病患者预后的确切效用,现有国内外糖尿病指南中均推荐二甲双胍作为2型糖尿病患者控制高血糖的首选或一线用药。其降糖外作用(对胃肠、乳腺恶性肿瘤发生及发展的抑制,延缓老年痴呆症发生等)及单药极少低血糖风险对于老

年人有更多的益处,也是老年糖尿病患者(无年龄限制)首选且可长期应用(除外重度肾功能不全和缺氧性疾病)的降糖药^[74]。按剂量效应关系研究的结果,我国患者疗效最强且副作用不再增加的剂量是2 000 mg/d;但是药物带来的胃肠道反应与体重减轻对于瘦弱的老年患者可能不利,小剂量起步、逐渐增加至有效剂量(1 000 mg/d)可以缓解大部分患者的胃肠道不适,二甲双胍缓释制剂能明显减轻胃肠道副反应。双胍类药物本身没有肝肾毒性,因以原型从肾脏排出,如果eGFR在



注: HbA1c为糖化血红蛋白; DPP-4为二肽基肽酶4; GLP-1R为胰高糖素样肽-1受体; SGLT-2I为肾小管钠糖转运蛋白-2抑制剂; CSII为持续皮下胰岛素泵

图1 老年2型糖尿病降血糖药物治疗路径

45~60 ml/min, 则二甲双胍应该减量, 如果 eGFR<45 ml/min 不推荐启用二甲双胍, eGFR<30 ml/min 应停用^[75-76]。已有研究证实, 双胍类药物可用于轻中度肝功能不全和心力衰竭的老年患者, 但不用于缺氧或接受大手术的患者以避免乳酸性酸中毒的发生。影像学检查使用碘化造影剂时, 一般情况尚好和涉及中小手术的患者, 仅需在造影当天停用二甲双胍即可。大手术、有心肾功能不全者需在造影前 48 h 停用二甲双胍。造影结束后 48 h, 复查肝肾功能正常可继续服用二甲双胍, 此间需告诫患者多饮水促进造影剂排出。长期使用二甲双胍可能会导致维生素 B₁₂ 缺乏, 在应用二甲双胍治疗的糖尿病患者, 尤其是那些伴有贫血或周围神经病变的患者, 应该定期监测维生素 B₁₂ 水平^[77]。

α-糖苷酶抑制剂: α-糖苷酶抑制剂包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。主要通过抑制肠道糖苷酶的活性延缓糖类食物的吸收降低餐后血糖, 并能改善其他降糖药的低血糖风险, 对于以糖类食物为主要能量来源的中国老年糖尿病患者更为适用^[78]。阿卡波糖的临床研究显示, 100 mg 3 次/d 与二甲双胍 1 500 mg/d 的降糖疗效相当, 且有一定减重效应^[79]。伏格列波糖 0.3 mg 3 次/d, 米格列醇 100 mg 3 次/d 与阿卡波糖 100 mg 3 次/d 有相似的降糖效果。阿卡波糖^[35]和伏格列波糖^[36]均有研究显示在糖尿病前期患者应用获益(延缓糖尿病进程), 阿卡波糖为国内唯一说明书中标明有糖尿病前期服用适应证的降糖药物。在糖耐量异常合并冠心病患者中阿卡波糖对糖尿病和心血管病结局影响(ACE)研究显示, 阿卡波糖治疗有一定程度的降低心血管风险的获益^[80]。3 个药物对不同糖苷酶的抑制程度有所不同, 服药后的胃肠道反应(腹胀、排气增多)伏格列波糖较轻。采用从小剂量开始, 逐渐加量可以有效减少不良反应。单独服用本类药物通常不会发生低血糖, 还可减少低血糖发生。胰岛素促泌剂或胰岛素合用糖苷酶抑制剂的患者如果出现低血糖, 治疗时需口服或静脉葡萄糖制剂, 食用蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差。该类药物本身没有肾毒性, 阿卡波糖(<10%)和米格列醇(>60%)有不同程度吸收入血, 大部分在肠道水解后排出, eGFR<30 ml/min 患者不宜应用。伏格列波糖不吸收入血, 不增加肝肾代谢负担, 在肾衰竭透析患者降糖治疗中有效且安全性好^[81-82]。

格列酮类: 包括罗格列酮和吡格列酮, 可增加胰岛素敏感性^[83-84], 有延缓糖尿病进程和较长时间稳定血糖的临床疗效。单用不引发低血糖, 但有增加体重、水肿、加重心力衰竭、加重骨质疏松(骨折)的风险, 在老年人中应用还存在一定的负面影响。除老年前沿用、早老年或有特殊需求者外, 一般不推荐在老年糖尿病患者中使用。

肾小管钠糖转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂: SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏近曲小管重吸收葡萄糖的 SGLT-2 活性, 增加尿液中葡萄糖排泄, 达到降低血中葡萄糖水平的作用^[85-86]。SGLT-2 抑制剂的降糖疗效近似于二甲双胍。抑制 SGLT-2 作用, 在增加尿中葡萄糖排出的同时也增加水钠和尿酸的排出^[87], 可减少人体总的葡萄糖负荷, 减少内脏脂肪

(对骨骼肌影响小)^[88], 减轻体重和降低血压。在具有心血管高危风险的 2 型糖尿病患者中应用 SGLT-2 抑制剂恩格列净或卡格列净的临床研究结果显示, 该药物可使主要心血管不良事件和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降, 心力衰竭住院率显著下降^[89-90]。SGLT-2 抑制剂单独使用时不增加低血糖发生的风险, 联合胰岛素或磺脲类药物时, 可增加低血糖发生风险。SGLT-2 抑制剂在中度肾功能不全的患者可以减量使用。eGFR<60 ml/min 的老年糖尿病患者不建议启用 SGLT-2 抑制剂。在重度肾功能不全患者中因降糖效果显著下降不建议使用。SGLT-2 抑制剂的常见不良反应为泌尿道感染。罕见的不良反应包括酮症酸中毒(主要发生在 1 型糖尿病和自身胰岛素分泌缺乏的 2 型糖尿病患者)。可能的不良反应包括急性肾损伤(罕见)和骨折风险(罕见)^[91], 初用药时注意避免直立性低血压和脱水。目前我国被批准临床使用的 SGLT-2 抑制剂为达格列净、恩格列净和卡格列净。该类药物还缺乏老年糖尿病人群、长期的临床观察性研究结果。

【肠促胰岛素类】

胰高糖素样肽-1 受体(GLP-1R)激动剂: GLP-1R 激动剂通过激活体内 GLP-1R 发挥降糖效应, 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌, 并能延缓胃排空, 通过抑制食欲中枢减少进食量。GLP-1R 激动剂可有效降低空腹和餐后血糖, 并有降低体重、血压和甘油三酯的作用, 更适用于胰岛素抵抗、腹型肥胖的糖尿病患者^[92-94]。应用于相同状态的老年患者也有较好的疗效和安全性^[95], 只是还缺乏大人群、长期的临床观察性研究。单独使用 GLP-1R 激动剂极少增加低血糖发生的风险。目前国内上市的 GLP-1R 激动剂为艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和贝那鲁肽^[96-99], 均需皮下注射。这类药物可能导致恶心、厌食等胃肠道不良反应及体重减轻, 对于比较瘦弱的老年患者不适合。因有延迟胃排空的作用, 存在胃肠功能异常的老年患者也不宜选用该类药物。肾功能不全时药物需要减量。

DPP-4 抑制剂: 通过提高体内自身胰高糖素样肽-1(GLP-1)的作用改善糖代谢。降糖机制同 GLP-1R 激动剂, 降糖疗效略弱于之^[100-101]。单独应用不增加低血糖风险, 对体重影响小, 耐受性和安全性比较好, 用于老年患者^[102-106], 甚至伴有轻度认知障碍的老年患者均有较多获益^[107-108]。目前在国内上市的 DPP-4 抑制剂为西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀, 降血糖效应相近。DPP-4 抑制剂通过延缓胃排空降低餐后血糖, 近期研究未见胰腺炎风险增加^[109]。心血管安全性研究未见心血管相关死亡和事件的风险增加, 仍需注意因心力衰竭住院事件(沙格列汀略多)增加^[110]。利格列汀主要从胆肠代谢, 肾衰竭患者无需减量。其他 4 种均需从肾脏排出, eGFR<45 ml/min 需减量或停用(参照说明书)^[111]。阿格列汀分子结构独特, 对 DPP-4 酶高选择, 不经细胞色素 P₄₅₀ 代谢, 与其他药物相互间作用极少, 联合用药更安全^[112]。

【胰岛素促泌剂】

磺酰脲类:是胰岛素促泌剂类中历史最长、临床应用经验多、价格相对便宜的降糖药物。其通过促进胰岛 β 细胞释放胰岛素降低血糖,降糖效果较强,与药物有剂量相关效应,也受胰岛 β 细胞功能的影响,在 β 细胞功能殆尽时会有继发性药物失效。已有研究也发现,格列美脲等通过与胰岛素靶细胞膜的糖基磷脂酰肌醇(GPI)-蛋白结合,侧路调节胰岛素受体后效应,增强胰岛素的降糖作用。如果服药剂量与进食量不匹配,会引发低血糖甚至严重低血糖昏迷。对老年患者来说这类药物的低血糖风险相对更大,其中格列本脲的低血糖风险最大,不宜用于老年患者。对于肝肾功能正常的老年糖尿病患者可考虑选择每日1次的磺酰脲类药物,或根据血糖谱的特点选择中短效的磺酰脲类药物。缓释(格列齐特)和控释(格列吡嗪)的包装剂型,每天服用1次,且体内药物浓度平缓,低血糖发生少,推荐老年患者选用。除格列喹酮不经肾脏代谢排出外,其余磺酰脲类药物均是肝脏代谢肾脏排出,eGFR<45 ml/min需停用,可换用或选择格列喹酮。格列喹酮慎用于eGFR<30 ml/min的慢性肾脏疾病(CKD)^[113]和已行血液透析的患者^[80]。

格列奈类:为非磺酰脲类短效胰岛素促泌剂,通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,起效快、半衰期较短,需餐前服用。在相同降糖效力的前提下,格列奈类药物低血糖的风险较磺酰脲类药物低^[114-115]。我国上市的有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。瑞格列奈(从胆汁排出)受肾功能影响更小,慢性肾功能不全的患者可以不用减量。该类药物的副作用主要是低血糖、体重增加,需注意防范。

【胰岛素制剂】

胰岛素用于糖尿病治疗已近百年,是最强效的降血糖药物,是严重高血糖患者挽救生命的必需品;但其引发低血糖和长期过量应用增加体重的副作用在降糖治疗中必须关注。由于老年人群的特殊性,在使用胰岛素进行降糖治疗前应该认真考虑低血糖的风险。一项在身体状况良好的健康老年人(平均年龄66岁)进行的研究结果显示,无论是胰岛素泵还是一天多次皮下注射的方法使HbA_{1c}维持在7%的水平达12个月的时间,低血糖发生率很低^[116]。在一系列临床试验中与年轻患者(平均年龄53岁)相比,老年2型糖尿病患者(平均年龄69岁)加用长效胰岛素对于达到HbA_{1c}目标同样有效,并且没有增加低血糖的发生率^[117]。年龄超过75岁或者存在多种合并症的老年人中相关的研究数据还比较少。与人胰岛素相比,胰岛素类似物发生低血糖的风险性相对低。开始胰岛素治疗时务必对患者进行胰岛素注射方法和低血糖防治的宣教。发生低血糖多是进食量、运动量和胰岛素用量三点的平衡被打乱。如有防范意识,缺其一可调其二,减少低血糖发生。

现有胰岛素制剂品种较多,包括动物来源、基因合成人胰岛素或胰岛素类似物。按皮下注射后起效时间分为速效、短效、中效、长效和超长效,也有根据需求配制不同比例短(速)中效的预混制剂。可根据老年患者自身胰岛素功能

和具体血糖变化情况选用。

作为二线用药,对2种以上口服降糖药血糖未达标的老年患者在口服药的基础上首先增加基础胰岛素为好(每日1次胰岛素注射,推荐甘精胰岛素、地特胰岛素),先控制空腹(包括三餐前、晚睡前)血糖,餐后血糖以饮食结构调整和口服药为主,低血糖风险相对较低。如经济条件有限,选用预混胰岛素时(每日2次胰岛素注射),要联合口服药(二甲双胍、糖苷酶抑制剂、DPP-4抑制剂)补充胰岛素作用薄弱时区血糖管理所需,也有助于减少低血糖发生和控制体重,尤其在每日用量40 U以上者。初被诊断糖尿病时HbA_{1c}>9.0%,合并各种急性病变,应用糖皮质激素等任何情况下血糖过高(高血糖毒性)需采用每日3~4次胰岛素注射,甚至持续胰岛素泵皮下注射的强化血糖管理措施。除本身胰岛功能衰退外,一般经多次胰岛素注射控制血糖、纠正糖毒性、改善胰岛 β 细胞功能后均可减少胰岛素注射次数甚至停用胰岛素(初发患者为多)。

视力减退或者手部灵活性问题可能是一些老年人使用胰岛素治疗的障碍。胰岛素笔虽然使用比较方便,但是与药瓶和注射器相比价格较高。使用胰岛素治疗的患者通常需要更多的血糖监测,也会增加一部分治疗负担。

3. 药物应用后的疗效评估和剂量调整:为患者选择治疗模式后,疗效观察和后续的治疗调整是重要的环节。安排进一步的随诊、观察计划,注重患者的实效教育、改进与患者和/或家属沟通方式、根据病情变化及时调整治疗是提高总体血糖控制达标率的有效措施。美国对有健康记录的77 440例≥65岁患者进行回顾性调查,用胰岛素和磺酰脲类治疗组的HbA_{1c}平均控制水平在7.7%和7.0%^[118],管理对结局有很大促进作用。降糖治疗中血糖波动是不可避免的现象,但过度的血糖波动是加重血管损伤和发生低血糖的危险因素。2型糖尿病的血糖波动受不良饮食习惯和主食摄入过多影响较大,在药物调整的过程中加强饮食管理对减少血糖波动和低血糖风险均有益^[61-62]。

(三)其他降血糖治疗

干细胞治疗和代谢手术治疗是近年来在糖尿病治疗领域发展迅速的降血糖治疗方法,目前尚没有在老年糖尿病患者应用的适应证。

五、老年糖尿病合并多种代谢异常的综合治疗

老年糖尿病患者常合并其他代谢异常,在综合评估治疗风险的基础上,应根据老年糖尿病的特点,选择合适的血压、血脂、尿酸及体重的控制目标。老年糖尿病患者常为多病共存,需要服用多种药物。治疗时需要关注和了解药物间的相互作用和影响,并监测相应指标,及时调整治疗。

1. 控制高血压:根据目前多个国内外心血管专业指南^[119-120]推荐,老年糖尿病合并高血压者血压控制目标为<140/85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。2017年中华医学会糖尿病学分会(CDS)已将糖尿病合并高血压的控制标准调整到<130/80 mmHg^[4]。临床上可根据患者高血压病程、糖尿病病程、一般健康状况、有无心脑血管病变及尿蛋白水平

等情况设置不同血压控制目标。糖尿病患者降压治疗应积极,掌握“越早越好”的原则,早期开始控制血压在 130/80 mmHg 以下才能远期获益^[121]。血压处于 130~140/80~90 mmHg 水平,经 3 个月以上生活方式干预无效时可开始药物治疗^[122]。新诊断、心脑血管病变轻微、能耐受更好血压控制者可逐步达到血压<130/80 mmHg。合并糖尿病肾病以白蛋白尿排出为主症的老年糖尿病患者,需控制血压到<130/80 mmHg,尽可能减轻肾脏负荷延缓肾脏病变进展。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类降压药是老年糖尿病患者首选和基础用降压药,次选为长效或缓释钙离子拮抗剂(CCB)和/或选择性 β 受体阻断剂,慎用利尿剂,尤其是合并高尿酸血症者。提倡联合治疗,效益互补。

2. 控制血脂异常:血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是老年糖尿病患者必须关注的指标^[123]。对合并 ASCVD 相关疾病或检测指标异常的糖尿病患者,LDL-C 需要降低至<2.6 mmol/L(100 mg/dl),有其他心脑血管病变因素存在者(高危)LDL-C 应<1.8 mmol/L,未能达此标准者在除外肾脏病和甲状腺功能减退症的影响后,应该长期服用他汀类药物。对他汀类药物不耐受者(出现肝酶、肌酶异常)需酌情调换其他降胆固醇药物(考来烯胺、藻酸双酯钠)。如他汀类单药不能使 LDL-C 达标时,推荐联合服用胆固醇吸收抑制剂依折麦布 5~10 mg/d。单纯高甘油三酯血症者,首先控制脂肪的摄入量,甘油三酯(TG)水平在 2.26~5.50 mmol/L(200~499 mg/dl)者,可使用烟酸类或贝特类,如血清 TG $\geq$ 5.65 mmol/L(500 mg/dl)首选贝特类降脂药。

3. 体重管理:50% 以上的老年糖尿病患者是超重或肥胖者。体重的管理以适中为好[体重指数(BMI)20~<25 kg/m²]^[124],不建议单纯以体重变化衡量是否管理达标,老年糖尿病患者的腰围测量较 BMI 更能反映体脂沉积和胰岛素抵抗情况。尤其是胰岛素治疗者,腰围增长提示饮食过量,应该更精确调整进食量和胰岛素用量。建议以就诊时的状态为参照,肥胖者适度控制热量的摄入,消瘦者增加热量供给,两种情况均需进行饮食结构的调整,鼓励适度增加运动。奥利司他、二甲双胍和利拉鲁肽是可选择的降体重药物^[125-126]。

4. 控制高尿酸血症:血尿酸>420 μ mol/L 时尿酸盐可向组织、关节腔析出(不分性别),故选择此界值为高尿酸血症的诊断标准^[127]。老年人高尿酸血症检出率高于中青年,但痛风发作和痛风石少于中青年^[128-129]。老年糖尿病合并高尿酸血症更常见,国内报道约 20%~40%。高尿酸血症不仅可以引起痛风损害关节和肾脏,也与动脉粥样硬化、外周神经病变相关,控制高尿酸血症对老年糖尿病患者是重要管理目标之一。目前推荐的控制目标:血尿酸<360 μ mol/L(对于有痛风反复发作,且有痛风石者<300 μ mol/L),不建议血尿酸降至<180 μ mol/L。血尿酸干预治疗切点为>420 μ mol/L。生活方式(低嘌呤饮食、戒烟酒、多饮水)未能达标者,推荐服用降尿酸药物。老年人推荐服用抑制嘌呤合成类药物别

嘌醇(0.1~0.3 mg/d,首次应用注意观察过敏性皮疹和肝功能变化)、非布司他(10~40 mg/d,首次应用需观察肝功能变化,长期应用注意心血管病变),从小剂量起始,逐步降低尿酸水平至目标值。如用促尿酸排出的药物苯溴马隆,需注意关注肾功能[苯溴马隆不建议用于肌酐清除率(Ccr)<60 ml/min 的老年患者]的变化和碱化尿液,可辅用碳酸氢钠(小量多次)或枸橼酸氢二钾颗粒维持尿 pH 在 6.5 左右(6.2~6.9),尿 pH $\geq$ 7 时,无需服用碳酸氢钠,避免引发肾脏(非尿酸盐)结石。

5. 抗血小板药物:半数以上的老年糖尿病患者合并动脉粥样硬化症,阿司匹林为公认对心血管有保护作用的抗血小板制剂,使用方便,每日 100(75~100)mg,为抗血小板首选药物。应避免空腹服用并注意防范消化道出血风险。如有纤维蛋白原增高、存在高凝状态者,或对阿司匹林不耐受者,可用硫酸氢氯吡格雷(50~75 mg,1 次/d)或西洛他唑(50mg,2 次/d,下肢病变者优选)。

有明确大血管粥样硬化斑块形成的患者,尤其是有下肢动脉闭塞症者,可酌情定期静脉输注具有扩张血管、改善微循环的药物前列腺素 E₁制剂(10~20 μ g/d,连续 10~20 d 为 1 个疗程),也可长期口服西洛他唑或贝前列素钠片。

6. 其他心血管危险因素的控制:包括戒烟及纠正高同型半胱氨酸血症(叶酸 0.8 mg/d)等。

六、老年糖尿病合并症的防治及需要兼顾的问题

老年糖尿病患者不仅会有与糖尿病相关的合并症,也有其他心血管危险因素所致脏器损害,美国一项 40 岁以上 360 万人调查问卷的数据显示,调整了传统意义上的危险因素后,年龄每增加 10 岁,血管疾病的发病风险增长近 2 倍^[130]。总体治疗原则为早期评估、综合分析、因人施治、权衡效益风险,全面控制危险因素。

1. 心血管病变(冠心病、心律失常、心力衰竭):对于老年糖尿病患者应早期开始干预和治疗心血管病变的危险因素,包括在糖尿病、高血压前期即开始管理,生活方式干预,及时启动降 LDL-C 治疗等综合心血管危险因素管理措施。对糖尿病合并高血压和/或高 LDL-C 血症者应关注血管病变的筛查,颈动脉和/或下肢动脉彩色多普勒超声检查为简便易行、特异性好的筛查方法。有异常症状者适时行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)可较早发现病变及时处置。老年糖尿病患者因伴存心脏自主神经病变,可发生乏力、心悸、水肿等不典型症状或无症状心肌梗死,易合并心律失常或心力衰竭,可导致心源性猝死。需要经心电图和血肌酶的动态监测确定诊断,及时治疗。

2. 缺血性脑梗死:糖尿病合并的脑血管病变 90% 以上是缺血性脑梗死^[131],近 1/3 卒中患者的病因与颈动脉重度狭窄和易损斑块有关。老年糖尿病患者脑梗死的一级预防包括积极控制血压、血糖、LDL-C 在理想水平,并戒烟。对心脑血管疾病高危患者,应该定期检测颈动脉 B 超,如发现小斑块形成或颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)发现小缺血灶,即要开始抗血小板药物治疗。已发生脑梗死者,重在防止再

发。LDL-C 控制在 <1.8 mmol/L, HbA_{1c} $<7.0\%$, 血压不宜控制过严, $<150/85$ mmHg 亦为可接受标准。待病情稳定后逐步调整血压到 $<140/80$ mmHg。

3. 下肢动脉闭塞: 外周动脉疾病(PAD)是糖尿病常见的大血管并发症, 老年患者中多发, 下肢动脉闭塞最常见。糖尿病合并高血压将增加 PAD 的发生及靶器官损伤。应用彩色多普勒超声技术筛查下肢动脉的病变, 可以更早及准确检测血管损伤, 并进行危险分层。对出现下肢疼痛症状者, 临床上按疼痛程度分级(表 5)。治疗上按照病变不同阶段各有侧重, 单纯动脉管壁增厚伴散在斑块者, 需要加用抗血小板药物, 下肢动脉管腔狭窄 $>50\%$ 、足背动脉搏动缺失或有运动后下肢无力等症状, 可联合西洛他唑($50\sim 100$ mg, 2 次/d)长期服用, 下肢动脉管腔狭窄 $>75\%$ 、中重度间歇性跛行伴静息痛患者, 有条件需行介入治疗。

表 5 外周动脉疾病的 Fontaine 分期与 Rutherford 分类

Fontaine 分期		Rutherford 分类		
分期	临床评估	分级	分类	临床评估
I	无症状	0	0	无症状
II a	轻度间歇性跛行	I	1	轻度间歇性跛行
II b	中到重度间歇性跛行	I	2	中度间歇性跛行
		I	3	重度间歇性跛行
III	缺血性静息痛	II	4	缺血性静息痛
IV	溃疡或坏疽	III	5	小部分组织缺失
		III	6	大部分组织缺失

4. 糖尿病足: 发生糖尿病足病意味着同时存在全身动脉粥样硬化性改变, 是发生心脑血管严重病变的高风险信号, 需要对患者进行全面评估, 综合治疗。糖尿病足与下肢血管病变和神经病变的双重损害有关。老年糖尿病患者合并足病, 往往是神经缺血性溃疡或缺血性足溃疡。即使已经合并严重的足溃疡, 患者也不一定有明显的感染缺血症状, 因此主动检查十分重要。对于病程长的糖尿病患者, 均须注意预防足部皮肤破损, 认真处置足癣和甲癣。老年患者常有皮肤干燥、瘙痒等症状, 足底干裂也是引发足部感染的常见原因, 注意清洗后擦涂油脂类护肤剂。一旦发生足部皮肤溃烂, 应尽快到足病专科就诊, 接受多学科综合治疗, 必要时给予改善下肢血液循环的治疗, 有望早期控制感染及损伤, 降低截肢风险。

5. 糖尿病肾病与慢性肾衰竭: 老年糖尿病肾损伤常为多因素致病。遗传因素、高血压、高血糖、肥胖、高尿酸及肾毒性药物是老年 CKD 进展的主要影响因素, 合并肾损伤的老年糖尿病患者中, 单纯因糖尿病所致仅占 $1/3^{[12]}$, 高血压影响更大, 故选择治疗方法时需考虑包括病因治疗的措施。糖尿病肾病治疗原则: 严格饮食管理(限量摄入优质蛋白, $0.6\sim 0.8$ g·kg⁻¹·d⁻¹), 减轻肾脏负担。治疗措施包括尽早应用肾素血管紧张素系统(RAS)抑制剂、严格控制血糖、控制血压($<130/80$ mmHg)、肥胖者减轻体重、控制高尿酸血症及改善肾脏微循环等。如疾病进展为肾病综合征或尿毒症,

还需配合肾病科医生的专科治疗。

6. 糖尿病视网膜病变与失明: 老年患者需要定期进行眼底检查, 及时发现病变, 及早就开始治疗获益最大。老年前患糖尿病(长病程)较老年后患糖尿病者视网膜病变更多^[17-18], 眼底病变出血和黄斑变性是导致失明的主要原因。激光光凝治疗是预防失明的有效措施, 改善微循环(羟苯磺酸钙、胰激肽释放原酶)、抗炎治疗及抗血管内皮细胞生成治疗^[133-134]是目前正在使用且有效改善预后的治疗方法。

7. 糖尿病外周神经病变(DPN): 老年糖尿病患者约半数以上合并 DPN。以感觉神经、自主神经受损最为常见, 临床表现多样。由于老年患者伴存的骨关节病变、精神异常、认知障碍等病变, 在一些症状的发生中相互影响, 诊断 DPN 时需要综合分析。 α -硫辛酸、依帕司他、甲基维生素 B₁₂ 和中草药(木丹颗粒^[135]等)在改善 DPN 引起的感觉异常、肢体麻木和疼痛方面有一定效果, 非麻醉性镇痛药和辣椒素对减轻痛性神经病变症状有一定作用。前列地尔、胰激肽释放原酶、羟苯磺酸钙对改善微循环有一定帮助。

8. 老年骨质疏松症: 骨质疏松症好发于绝经后妇女及老年人, 适量补充维生素 D 和钙剂、及时启用双膦酸盐制剂是常规治疗措施, 预防跌倒、骨折是目标。老年糖尿病患者伴存的多种疾病均可导致跌倒及骨折的风险增高, 对老年人定期进行跌倒风险及身体功能评估非常必要, 同时应避免严重高血糖及低血糖导致跌倒风险的增加。体能锻炼(增加肌力和灵活性)是防跌倒和骨折的必要措施。

9. 联合用药需注意药物间的相互作用: 老年糖尿病患者常为多病共存, 需要服用多种治疗药物, 需注意药物间的相互作用。可升高血糖的药物包括: 降压药(CCB)、抗结核药物利福平、喹诺酮类药物、淀粉酶、胰酶制剂等。降低血糖的药物包括: 别嘌醇、喹诺酮类药物、 β 受体阻滞剂、ACEI、奎宁、盐酸小檗碱、磺胺、水杨酸盐、秋水仙碱、布洛芬、抗凝药物(双香豆素)、质子泵抑制剂(奥美拉唑)。升高尿酸的药物: 噻嗪类利尿剂、阿司匹林、烟酸类降脂药物、抗结核药(吡嗪酰胺、乙胺丁醇)。降低尿酸的药物: 氯沙坦、非诺贝特。

10. 老年糖尿病存在的其他问题: 老年糖尿病患者发生认知功能障碍的风险高于正常人。需要借助简单的评估工具表(简易精神状态量表, MMSE 表)对高龄、病程较长的患者进行筛查。糖尿病与抑郁症的发病率升高也有关, 未治疗的抑郁症可能会增加发生死亡及痴呆的风险, 需使用老年抑郁量表对患者进行早期筛查。伴有腹型肥胖的老年患者睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的发病率增高, 可伴有空腹高血糖、高胰岛素血症和清晨高血压, 有增加晨间猝死的高风险, 需及时检查、及时治疗, 通过改善患者通气情况改善总体预后。老年综合征(包括肌少症)也是导致老年糖尿病患者生活质量下降的重要因素, 需定期进行相关因素评估(老年综合评估表, CGA 表)和病因治疗。

老年糖尿病血糖控制不好而导致的并发症已成为重要的社会和经济负担。与中青年糖尿病患者不同, 老年糖尿

病患者对社会帮助的需求相对更多^[136]。故对老年患者除要求自我管理外还需关注社会支持。社会支持的来源涉及政府给予的老年基本医疗保障、患者参与社会活动和生活的各个方面,除了家庭(亲人和朋友)支持外,社区、邻里乡亲的支持也十分重要,尤其是存在明显认知障碍、运动受限的患者。老年人得到社会支持程度越高、生活质量越好、糖尿病管理效果越佳。如有来自政府的行政(政策及舆论宣传)和经济支持(医疗保障)将会提升老年糖尿病及相关代谢异常疾病的总体管理水平,为社会和人民健康谋福利。

编写组专家成员(按姓氏拼音字母排序):卞葺文(江苏省老年医院内分泌科);陈树(四川省人民医院老年内分泌科);迟家敏(北京医院内分泌科);杜玉茗(吉林省人民医院干诊内分泌科);范利(解放军总医院院长办公室);冯波(同济大学附属东方医院内分泌科);何兰杰(山东大学齐鲁医院内分泌科);贾军宏(解放军总医院附属三〇四医院内分泌科);贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);孔俭(吉林大学第一医院老年干部科);李春霖(解放军总医院老年内分泌科);李强(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢科);李小鹰(解放军总医院老年心内科);李秀钧(四川大学华西医院内分泌科);李焱(广州中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科);梁真(深圳大学第一附属医院老年综合科);刘铭(天津医科大学总医院内分泌科);刘静(甘肃省人民医院内分泌科);刘幼硕(中南大学湘雅二医院老年医学中心);陆菊明(解放军总医院内分泌科);吕肖锋(陆军总医院内分泌科);母义明(解放军总医院内分泌科);潘长玉(解放军总医院内分泌科);秦爱平(湖南省人民医院内分泌科二科);沈洁(南方医科大学第三附属医院内分泌代谢科);孙明晓(北京医院营养科);田慧(解放军总医院老年内分泌科);王涤非(中国医科大学第一附属医院老年内分泌代谢科);王颜刚(青岛大学附属医院内分泌科);汪耀(北京医院内分泌科);王玉环(西安交通大学第二附属医院内分泌科);王战建(河北医科大学第三医院内分泌科);邢小平(北京协和医院内分泌科);邢小燕(中日友好医院内分泌科);徐焱成(武汉大学中南医院);徐向进(南京军区福州总医院内分泌科);许樟荣(解放军第三〇六医院内分泌科);杨静(山西医科大学第一附属医院内分泌科);杨秋萍(昆明医科大学第一附属医院干疗科);尹士男(解放军总医院附属三〇四医院内分泌科);袁申元(北京同仁医院内分泌科);赵维纲(北京协和医院内分泌科);周红坚(云南玉溪市人民医院干疗科);祝开思(解放军第三〇五医院内分泌科);朱筠(新疆医科大学第一附属医院内分泌科)

学术秘书组成员(按姓氏拼音字母排序):曹晓红(四川省人民医院老年内分泌科);陈景言(四川省人民医院老年内分泌科);陈平(四川省人民医院老年内分泌科);龚燕平(解放军总医院老年内分泌科);金萌萌(解放军总医院老年内分泌科);刘敏燕(解放军总医院老年内分泌科);刘瑶霞(四川省人民医院老年内分泌科);卢艳慧(解放军总医院老年内分泌科);邱蕾(北京医院老年医学部);王丽娟(北京医院营养科);闫双通(解放军总医院老年内分泌科);张敏(四川省人民医院老年内分泌科);张献博(北京医院内分泌科)

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国 2017 年国

民经济和社会发展统计公报[R/OL]. (2018-02-28) [2018-04-28]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html.

- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [3] 全国糖尿病研究协作组调查研究组. 全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(11): 678-683.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [5] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1664-1669.
- [6] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7):478-484. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004.
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [8] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [9] 中国老年学学会老年医学分会老年内分泌代谢专业委员会, 老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013 年版)[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 243-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.027.
- [10] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3):280-289. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.
- [11] 秦露露, 徐慧兰, 张江林, 等. 农村老年糖尿病前期人群糖尿病预防相关知识水平及影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.02.020.
- [12] 张化冰, 向红丁, 杨玉芝, 等. 十五省市 1991-2005 年住院糖尿病病人死因调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(1):6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.01.003.
- [13] 苏咏明, 许雯, 李延兵. 住院糖尿病患者死亡原因分析——附 530 例报告[J]. 新医学, 2010, 41(3): 163-166, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2010.03.007.
- [14] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10): 925. e11-22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.035.
- [15] 苏俊, 田慧, 李春霖, 等. 老年糖尿病住院患者死亡原因分析[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(1):110-112. DOI: 10.3321/j.issn.1673-4254.2004.01.035.
- [16] Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study [J]. Diabetes Care, 2011, 34(8): 1749-1753. DOI: 10.2337/dc10-2424.
- [17] 阚芳芳, 方福生, 孙般诺, 等. 不同发病年龄老年 2 型糖尿病的临床特点[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(5):360-363.
- [18] Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S[J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2415-2419. DOI: 10.2337/dc06-1058.
- [19] Berkowitz SA, Meigs JB, Wexler DJ. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the national health

- and nutrition examination survey (NHANES) 2005-2010[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12): 2593-2600. DOI: 10.1007/s00125-013-3036-4.
- [20] 李妍妍, 田慧, 李春霖, 等. 老年男性高胰岛素血症患者的临床特点分析[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(1): 25-27, 31. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.01.009.
- [21] 肖亚洲, 陈立章. 我国农村老年人医疗保障体系的问题与对策[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(18): 1871-1872. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2008.18.054.
- [22] 纪立农, 陆菊明, 郭晓蕙, 等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(7): 397-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.07.004.
- [23] 樊爱青, 曾艺鹏, 傅丽云, 等. 上海远郊社区老年 2 型糖尿病血糖达标现状调查[J]. *老年医学与保健*, 2012, 18(4): 221-222, 226. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2012-04-08.
- [24] Yan ST, Li CX, Li CL, et al. Promotive effect of comprehensive management on achieving blood glucose control in senile type 2 diabetes[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3062-3070. DOI: 10.4238/2015.April.10.16.
- [25] Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, et al. Association of glycemic control with reduced risk for large-vessel disease after more than 50 years of type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(10): 3704-3711. DOI: 10.1210/jc.2017-00589.
- [26] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [27] White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the diabetes control and complications trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(12): 1707-1715. DOI: 10.1001/archophth.126.12.1707.
- [28] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.
- [29] Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2298-2307. DOI: 10.1007/s00125-016-4065-6.
- [30] Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 Suppl 2: B21-29.
- [31] 李光伟, 张平, 王金平, 等. 中国大庆糖尿病预防研究中生活方式干预对预防糖尿病的长期影响——20 年随访研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(10): 854-855.
- [32] Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish diabetes prevention study (DPS)[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(2): 284-293. DOI: 10.1007/s00125-012-2752-5.
- [33] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6): 393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
- [34] Crandall J, Schade D, Ma Y, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(10): 1075-1081.
- [35] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9323): 2072-2077. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5.
- [36] Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance[J]. *Lancet*, 2009, 373(9675): 1607-1614. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60222-1.
- [37] Thompson TJ, Engelgau MM, Hegazy M, et al. The onset of NIDDM and its relationship to clinical diagnosis in Egyptian adults[J]. *Diabet Med*, 1996, 13(4): 337-340. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199604)13:4<337::AID-DIA71>3.0.CO;2-A.
- [38] Hou JN, Bi YF, Xu M, et al. The change points of HbA(1C) for detection of retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(3): 401-405. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.11.029.
- [39] 田慧, 李春霖, 方福生, 等. 糖化血红蛋白诊断糖尿病切点的横断面研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5): 375-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.05.004.
- [40] 李萌, 罗樱樱, 杨晓燕, 等. 年龄对糖化血红蛋白和糖化血清白蛋白筛查糖尿病的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(5): 385-389. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2015.05.001.
- [41] 方福生, 田慧, 李春霖, 等. 高胰岛素血症与脉搏波传导速度的相关性分析[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(4): 299-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.04.009.
- [42] Committee Report: Glycemic targets for elderly patients with diabetes: Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1): 126-128. DOI: 10.1111/jdi.12599.
- [43] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(8): 1963-1972. DOI: 10.2337/dc06-9912.
- [44] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
- [45] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- [46] Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al. Glycemia treatment strategies in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(12A): 34i-43i. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.004.
- [47] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
- [48] van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20) [J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(4): 415-419. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02596.x.
- [49] American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S55-S64. DOI: 10.2337/dc18-S006.
- [50] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on

- the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2): 207-238. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
- [51] Araki E, Haneda M, Kasuga M, et al. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society[J]. *J Diabetes Investig*, 2017,8(1):123-125. DOI: 10.1111/jdi.12600.
- [52] Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study[J]. *Med Care*, 2010,48(4):327-334.
- [53] Fysekidis M, Cosson E, Banu I, et al. Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(12): 1553-1561. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.006.
- [54] Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,77(3):420-426. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.01.021.
- [55] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8): 994-999. DOI: 10.2337/dc17-0636.
- [56] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values[J]. *Diabetes Care*, 2008,31(8):1473-1478. DOI: 10.2337/dc08-0545.
- [57] Liao PJ, Lin ZY, Huang JC, et al. The relationship between type 2 diabetic patients' early medical care-seeking consistency to the same clinician and health care system and their clinical outcomes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(7): e554. DOI: 10.1097/MD.0000000000000554.
- [58] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 881-885.
- [59] Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(S2): S4-S11. DOI: 10.1089/dia.2017.0024.
- [60] Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the health, aging and body composition study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4): 872-878; quiz 915-916. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.872.
- [61] Josse AR, Panahi S, Esfahani A, et al. Nutritional considerations for older adults with type 2 diabetes[J]. *J Nutr Elder*, 2008,27(3-4): 363-380. DOI: 10.1080/01639360802265905.
- [62] Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, et al. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(3): 453-461. DOI: 10.1007/s00125-015-3841-z.
- [63] Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE, et al. Food order has a significant impact on postprandial glucose and insulin levels[J]. *Diabetes Care*, 2015,38(7):e98-99. DOI: 10.2337/dc15-0429.
- [64] Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Diabetes, nutrition, and exercise [J]. *Clin Geriatr Med*, 2015,31(3): 439-451. DOI: 10.1016/j.cger.2015.04.011.
- [65] Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2008,31(4):648-654. DOI: 10.2337/dc07-2065.
- [66] Campbell AP, Rains TM. Dietary protein is important in the practical management of prediabetes and type 2 diabetes[J]. *J Nutr*, 2015,145(1):164S-169S. DOI: 10.3945/jn.114.194878.
- [67] Laksir H, Lansink M, Regueme SC, et al. Glycaemic response after intake of a high energy, high protein, diabetes-specific formula in older malnourished or at risk of malnutrition type 2 diabetes patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.027.
- [68] Sanz-Paris A, Boj-Carceller D, Lardies-Sanchez B, et al. Health-care costs, glycemic control and nutritional status in malnourished older diabetics treated with a hypercaloric diabetes-specific enteral nutritional formula[J]. *Nutrients*, 2016,8(3):153. DOI: 10.3390/nu8030153.
- [69] Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, et al. Objective light-intensity physical activity associations with rated health in older adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2010,172(10): 1155-1165. DOI: 10.1093/aje/kwq249.
- [70] Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2017 scope of practice for the nutrition and dietetics technician, registered [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2018, 118(2): 327-342. DOI: 10.1016/j.jand.2017.10.005.
- [71] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity / exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2065-2079. DOI: 10.2337/dc16-1728.
- [72] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2012,35(6):1364-1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
- [73] 孙明晓, 蒋蕾, 汪耀, 等. 新诊断中老年 2 型糖尿病患者的初始治疗策略与血糖控制[J]. *中华老年医学杂志*, 2011,30(5):353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.05.001.
- [74] 田慧, 李春霖, 杨光, 等. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估[J]. *中华内科杂志*, 2008,47(11):914-918.
- [75] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency[J]. *Diabetes Care*, 2011,34(6):1431-1437. DOI: 10.2337/dc10-2361.
- [76] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review [J]. *JAMA*, 2014, 312(24): 2668-2675. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
- [77] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识 (2016 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016,24(10):871-884. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02.
- [78] Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003,59(1):37-42.
- [79] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1): 46-55. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70021-4.
- [80] Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 877-886. DOI:

- 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
- [81] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(5): 948-964. DOI: 10.3390/jcm4050948.
 - [82] Mori K, Emoto M, Shoji T, et al. Linagliptin monotherapy compared with voglibose monotherapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis: a 12-week randomized trial [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1): e000265. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000265.
 - [83] Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT) [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5): 845-851. DOI: 10.2337/dc07-2270.
 - [84] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9681): 2125-2135. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
 - [85] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89. DOI: 10.1177/1479164114561992.
 - [86] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2015, 75(1): 33-59. DOI: 10.1007/s40265-014-0337-y.
 - [87] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.01.
 - [88] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(7): 391-404. DOI: 10.1002/bdd.1909.
 - [89] Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (luseogliflozin: the components of weight loss in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus) study [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, DOI: 10.1111/jdi.12851.
 - [90] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
 - [91] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
 - [92] Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4): 317-332. DOI: 10.1111/dom.12596.
 - [93] Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 524-536. DOI: 10.1111/dom.12849.
 - [94] Singh S, Wright EE, Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 228-238. DOI: 10.1111/dom.12805.
 - [95] Raccach D, Miossec P, Esposito V, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (≥ 65 years old) and very elderly (≥ 75 years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(2): 204-211. DOI: 10.1002/dmrr.2588.
 - [96] Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 69-76. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.09.037.
 - [97] Yang W, Chen L, Ji Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1): 81-88. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01323.x.
 - [98] Yu PC, Han P, Liu X, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8): 726-735. DOI: 10.1002/dmrr.2541.
 - [99] Yang W, Min K, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the GetGoal-L-C randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 335-343. DOI: 10.1111/dom.13072.
 - [100] Pratley RE. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(3): 503-512. DOI: 10.1517/14656560802694713.
 - [101] Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 992-1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035.
 - [102] Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, 8(5): 405-418. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003.
 - [103] Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(6): 1148-1149. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03438.x.
 - [104] 邵迎红, 李剑, 孙般若, 等. 磷酸西格列汀治疗老年 2 型糖尿病的临床观察[J]. *中国药物应用与监测*, 2011, 8(6): 334-337. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2011.06.003.
 - [105] Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1145-1153. DOI: 10.2337/dc14-2868.
 - [106] Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS) [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 494-501. DOI: 10.2337/dc16-1135.
 - [107] Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(9): 1122-1131. DOI: 10.1093/gerona/glu032.
 - [108] Isik AT, Soysal P, Yay A, et al. The effects of sitagliptin, a

- DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017,123:192-198. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.12.010.
- [109] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1): 48-56. DOI: 10.1111/dom.12176.
- [110] Wu S, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55, 141 participants[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014,32(4):147-158. DOI: 10.1111/1755-5922.12075.
- [111] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013,21(10):865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.10.001.
- [112] American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012,60(4):616-631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- [113] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 格列喹酮临床应用中国专家共识(2017 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017,33(5):363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.05.001.
- [114] Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, et al. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment-naïve elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008,10(8):652-660. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00792.x.
- [115] Wang W, Bu R, Su Q, et al. Randomized study of repaglinide alone and in combination with metformin in Chinese subjects with type 2 diabetes naive to oral antidiabetes therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(18): 2791-2799. DOI: 10.1517/14656566.2011.602341.
- [116] Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005,28(7):1568-1573.
- [117] Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012,60(1):51-59. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03773.x.
- [118] Fu H, Curtis BH, Schuster DP, et al. Treatment patterns among older patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(12):833-839. DOI: 10.1089/dia.2014.0039.
- [119] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合并 2 型糖尿病患者的血压控制专家指导意见(2013 版)[J]. *慢性病学杂志*, 2013,14(11):801-805.
- [120] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014,311(5):507-520. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
- [121] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017):435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [122] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病患者血压管理的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,28(8):614-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.08.003.
- [123] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(6): 535-542. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0578-1426. 2010.06.028.
- [124] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑部. 中国健康老年人标准(2013)[J]. *中华老年医学杂志*, 2013,32(8):801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.08.001.
- [125] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,63(25 Pt B):2985-3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- [126] Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use[J]. *Am J Med*, 2009,122(6 Suppl):S37-50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.03.015.
- [127] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0578-1426. 2017.03.021.
- [128] 贾滢, 田慧, 邵迎红, 等. 老年男性高尿酸血症临床特点及相关危险因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012,11(9):666-671. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00170.
- [129] Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 168-174. DOI: 10.1159/000346603.
- [130] Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,61(16):1736-1743. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.054.
- [131] Baliga BS, Weinberger J. Diabetes and stroke: part one--risk factors and pathophysiology[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2006,8(1): 23-28.
- [132] Yan ST, Liu JY, Tian H, et al. Clinical and pathological analysis of renal damage in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Exp Med*, 2016,16(3):437-442. DOI: 10.1007/s10238-015-0362-5.
- [133] Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(3):463-473. DOI: 10.1007/s00417-016-3472-1.
- [134] Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2015,122(7):1402-1415. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.006.
- [135] 赵步长, 赵涛, 赵明中. 糖尿病周围神经病变的发病机制及中药木丹颗粒干预研究新进展[J]. *中国医药导报*, 2013,10(12):33-35. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2013.12.013.
- [136] Zhang X, Norris SL, Gregg EW, et al. Social support and mortality among older persons with diabetes[J]. *Diabetes Educ*, 2007,33(2):273-281. DOI: 10.1177/0145721707299265.

(收稿日期:2018-05-20)

(本文编辑:侯景君)