

## · 指南与共识 ·

## 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)

《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2022. 01. 002

据国家统计局第七次全国人口普查数据<sup>[1-2]</sup>显示,2020 年我国老年人口( $\geq 60$  岁)占总人口的 18.7%(2.604 亿),其中约 30% 的老年人罹患糖尿病且 T2DM 占 9~5% 以上。糖尿病防治已写入“健康中国 2030”规划纲要。在 2018 年《中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识》<sup>[3]</sup>的基础上,汇总国内外老年糖尿病相关指南和研究成果,进一步优化老年糖尿病防治理念,规范防治措施,不断提高老年糖尿病总体管理水平,是制订《中国老年 2

型糖尿病防治临床指南》(2022 年版)(以下简称“指南”)的主要目的。

本指南由中国老年医学学会老年内分泌代谢分会牵头组织,联合中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会、北京医学奖励基金会老年医学专业委员会,并邀请国内内分泌代谢、心血管病、肾脏病、神经内科、营养学及老年医学等专业的专家共同制订。指南的推荐类别和证据等级定义及推荐建议见表 1。

表 1 推荐类型和证据等级

推荐类型	定义	推荐与建议
I	证据和(或)一致认为,该治疗或方法有益、有用或有效	推荐/有指征
II	关于该治疗或方法的用途/疗效,证据不一致和(或)观点有分歧	
II a	证据/观点倾向于有用/有效	应该考虑
II b	证据/观点不足以确立有用/有效	可以考虑
III	证据和(或)一致认为该治疗或方法无用/无效,在某些情况下可能有害	不推荐
证据等级	定义	
A	数据来自多项随机对照临床试验或由随机对照临床试验组成的荟萃分析	
B	数据来自单项随机临床试验或多个大型非随机对照研究	
C	数据来自专家共识和(或)小规模研究、回顾性研究及注册研究等	

## 一、中国老年糖尿病的现状和危害

要点提示:

●老年糖尿病患者随社会老龄化加剧迅速增涨(30%,2017 年),已成为糖尿病主流人群。(A)

●老年人群糖尿病前期患病率 45%~47%,需要关注。(A)

●老年糖尿病总体血糖控制欠佳,管理水平亟待提高。(A)

●老年糖尿病患者因糖尿病并发症及合并症

致残、致死率高。(A)

自 1980 年以来,全国进行的多次糖尿病流行病学调查<sup>[2,4-9]</sup>显示,老年( $\geq 60$  岁,本指南以此界定,适合中国国情)糖尿病患病率明显升高(表 2)。2020 年全国老年人为 2.604 亿<sup>[1]</sup>,按 2017 年调查<sup>[2]</sup>结果的老年糖尿病患病率 30% 计算,全国老年糖尿病患者为 7813 万,其中糖尿病前期患者占比 45%~47%<sup>[7-9]</sup>。

中国老年医学学会老年内分泌代谢分会;中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会;北京医学奖励基金会老年医学专业委员会;国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)

通信作者:田慧,Email:thui301@126.com;李春霖,Email:lichunlin301@163.com;纪立农,Email:jililong@gmail.com

表 2 近 30 年中国糖尿病患病率调查结果

普查年度	患病率(%)		普查人数(万)	年龄(岁)	筛查方法	诊断标准
	总人群	≥60 岁人群				
1980 <sup>[4]</sup>	0.67	4.30	30	全年龄段	尿糖+馒头餐 2 hPG	兰州
1994 <sup>[5]</sup>	2.28	7.11	21	26~64	馒头餐 2 hPG+OGTT	WHO 1985
2002 <sup>[6]</sup>	城市 4.5 农村 1.8	6.80	10	≥18	FPG+OGTT	WHO 1999
2007~2008 <sup>[7]</sup>	9.70	20.40	4.6	≥20	OGTT 一步法	WHO 1999
2010 <sup>[8]</sup>	11.60	22.86	9.9	≥18	OGTT 一步法	WHO 1999 + HbA <sub>1c</sub>
2013 <sup>[9]</sup>	10.90	20.90	17	≥18	OGTT 一步法	WHO 1999 + HbA <sub>1c</sub>
2017 <sup>[2]</sup>	12.80	30.00	7.6	≥18	OGTT 一步法	WHO/ADA 2018 + HbA <sub>1c</sub>

兰州标准: FPG≥7.2 mmol/L

国内外研究<sup>[10-13]</sup>均显示, 65~79 岁年龄段的糖尿病发病率最高, 80 岁以后趋缓, 提示进入老年是罹患糖尿病的高风险期。我国历次糖尿病流行病学调查<sup>[2,7-9]</sup>显示, ≥50% 的糖尿病患者调查前未予诊断, 老年糖尿病患者知晓率、诊断率、治疗率较低, 血糖控制水平低, 常见因糖尿病并发症或缺血性心脑血管病就诊时确诊糖尿病。全国多省市糖尿病患者(>45 岁)调查<sup>[14]</sup>显示, 2009、2010 年血糖控制达标率(HbA<sub>1c</sub><6.5%)为 20.3%、16.8%。不同地区老年糖尿病患者达标率(HbA<sub>1c</sub>≤7.0%)差别较大, 最低仅为 8.6%<sup>[15]</sup>。医疗保健条件好、自我管理能力强老年糖尿病患者血糖控制达标率高于其他老年患者(63.5% vs 46.5%)<sup>[16]</sup>。美国 Joslin 糖尿病中心老年 T1DM 患者 HbA<sub>1c</sub> 控制在平均 6.6%, 其中 20% 的糖尿病病程>50 年的患者无糖尿病并发症<sup>[17]</sup>。证实良好的自我管理水平和医疗保健条件, 对老年糖尿病患者血糖控制有积极的改善作用。

随着我国国民寿命延长, 老年期将达 20~30 个生命年。按现有资料估计, 糖尿病和 IGR 影响 1.0 亿~4.5 亿老年人的晚年生活。高龄老人也是多种慢性病高发人群。在 2020 年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行疫情中, 高龄、糖尿病且血糖控制不佳患者的死亡率显著增加<sup>[18-19]</sup>。科学防治糖尿病不仅提高患者生存年, 还可大大减少其失明、残疾、智能障碍等并发症, 使患者生活质量得到提高。

## 二、中国老年糖尿病的临床特点

### 要点提示:

●进入老年期前已患糖尿病(30%)和老年期新诊断糖尿病(70%)的两部分患者临床特点不同。(B, I)

●老年糖尿病患病率城市高于农村, 但农村患者死亡风险增加更为明显。(A, I)

●老年糖尿病患者多合并其他代谢异常, 心脑血管疾病、恶性肿瘤、肺部感染、肾功能衰竭是主要死因。(A, I)

●老年综合征是常见伴随状态。(A, I)

老年糖尿病可分为进入老年期前已患病(约占 30%)及老年期患病(约占 70%)两类, 在自身状况、糖尿病临床特点、合并其他疾病和已存在脏器功能损伤等方面均有所不同<sup>[10,20]</sup>。老年糖尿病尤其是新诊断患者多为餐后血糖(PPG)升高, 经 FPG 和 HbA<sub>1c</sub> 联合筛查, 仍有 20% 的高 PPG 患者漏诊<sup>[2]</sup>。与进入老年期前已患病比较, 老年期患者多表现为明显 IR 和胰岛素代偿性高分泌<sup>[21-22]</sup>, 多存在心血管病(CVD)风险因素及伴多种因素所致的肾功能损害, 而较少 DR<sup>[11,20]</sup>。

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。糖尿病患病率城市高于农村, 但农村患者死亡风险增加更为明显<sup>[23]</sup>, 与村镇糖尿病防治相关知识严重不足、健康素养和医保、防治水平低有关<sup>[24-25]</sup>。糖尿病可致早亡, 人均损失寿命为 5.4~6.8 人年。CVD 是欧美国家糖尿病患者主要死亡原因, 而我国是心脑血管疾病<sup>[26-27]</sup>, 其次是恶性肿瘤、肺部感染、肾功能衰竭。

老年人群中高血压病(40%~70%)、脂代谢紊乱(30%~50%)患病率均高于糖尿病, 腹型肥胖较单纯 BMI 升高在老年患者中更有代表性。同时合并糖代谢紊乱、高血压、腹型肥胖、高 TG 血症即 MS 的老年患者高达 30%~40%, 而无 MS 各项者仅不到 10%。高血压和脂代谢紊乱是老年人心脑血管病死亡最主要的危险因素。中国 3B 研究<sup>[28]</sup>

显示,约 72% 的糖尿病患者合并高血压和血脂紊乱,三者并存使心脑血管死亡风险增加 3 倍。

老年综合征(GS)是老年糖尿病患者中常见的与增龄相关的疾病组合<sup>[29]</sup>,包括智能和体能缺失,自伤和他伤防护能力下降,跌倒和骨折风险增加,认知障碍和抑郁,尿失禁,疼痛,用药过多等<sup>[30]</sup>。这些均对老年糖尿病患者的自我管理有负面影响<sup>[31]</sup>。

### 三、中国老年糖尿病的诊断与分型

要点提示:

●糖尿病诊断标准不受年龄影响。(A, I)

●FPG、标准餐负荷 2 h、OGTT 2 hPG 或随机血糖、HbA<sub>1c</sub> 是糖尿病诊断的主要依据,无糖尿病典型临床症状时必须复检,以明确诊断。(A, I)

●初诊老年糖尿病患者以 FPG 正常、高 PPG、IR 为特征。(B, I)

●老年糖尿病分为 T1DM、T2DM 和特殊类型,T2DM 约占 95%。(A, I)

#### 1. 老年糖尿病的诊断标准

糖尿病诊断标准研究<sup>[32-33]</sup>显示,静脉血测定的 FPG $\geq 7$  mmol/L、负荷后 2 h 或随机血糖 $\geq 11.1$

mmol/L 和 HbA<sub>1c</sub> $\geq 6.5\%$ ,是 DR 风险显著升高的切点,以此诊断各年龄段人群糖尿病的特异性相似<sup>[34-35]</sup>,故三项指标均可作为糖尿病的诊断依据。后续研究<sup>[36]</sup>观察到,IGR 轻度血糖升高和高胰岛素血症对大血管有损害。2004 年 ADA<sup>[37]</sup>将 IGR 的 FPG 异常筛查标准由 $\geq 6.1$  mmol/L 降至 $\geq 5.6$  mmol/L,其后的研究<sup>[38]</sup>支持 2019 年 ADA 的 IGR 诊断标准中 HbA<sub>1c</sub> 由 $\geq 6.1\%$  降至 $\geq 5.6\%$ ,并推荐用于老年 IGR 的筛查和诊断<sup>[39]</sup>。近年来全国糖尿病流行病学调查中采用 HbA<sub>1c</sub> 标准,可增加检出 0.5%~1.9% 的糖尿病患者<sup>[2,8-9]</sup>。2021 年中华医学会糖尿病学分会(CDS)<sup>[40]</sup>建议采用 HbA<sub>1c</sub> 诊断糖尿病。本指南采用 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准(表 3),并延续推荐<sup>[3]</sup>国内具有 HbA<sub>1c</sub> 检测国际认证标准(国家糖化血红蛋白标准化程序 NGSP 或国际临床化学与医学实验室联盟 IFCC)实验室的 HbA<sub>1c</sub> 数据,以作为老年糖尿病诊断标准,即正常人 $<6.0\%$ ,IGR(包括 IFG、IGT 和 IFG+IGT) $6.0\%\sim 6.4\%$ ,糖尿病 $\geq 6.5\%$ (I)。应用时需排除存在影响血红蛋白与血糖关系的疾病或干扰检测的因素。

表 3 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准

血糖代谢状态	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	糖尿病诊断标准描述
正常	$<6.1$	$<7.8$	$<6.0$	FPG $\geq 7.0$ mmol/L(无典型糖尿病症状择日复查确认); 或典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)+随机血糖或静脉血浆血糖 $\geq 11.1$ mmol/L; 或 OGTT 2 hPG $\geq 11.1$ mmol/L(无典型糖尿病症状择日复查确认); 或 HbA <sub>1c</sub> $\geq 6.5\%$
IFG	$\geq 6.1, <7.0$	$<7.8$	$\geq 6.0, <6.5$	
IGT	$<7.0$	$\geq 7.8, <11.1$	$\geq 6.0, <6.5$	
糖尿病	$\geq 7.0$	$\geq 11.1$	$\geq 6.5$	

临床上每个患者、尤其是老年患者,发现血糖异常的程度和临床表现差别较大,就诊时采血时间、身体状态及合并影响血糖代谢疾病的情况各不相同,在获取血糖检测数值、诊断糖尿病时需综合考虑。新诊断患者需注意以下情况:

(1)HbA<sub>1c</sub> $<6.5\%$  或缺少此项检查数值的患者,如 FPG 和/或 2 hPG 仅 1 项异常未能达到表 3 糖尿病诊断条件,建议择期行 75 g OGTT,有助于鉴别 IGR 或无症状糖尿病状态。

(2)有研究<sup>[41-42]</sup>显示,OGTT 0、2 hPG 正常而仅 1 hPG $\geq 11.1$  mmol/L 人群,糖负荷后血糖曲线下面积和后续临床转归与 IGT 相似,也是需要关注的 IGR 表现形式。如需确诊,还要结合既往

FPG、PPG 和 HbA<sub>1c</sub> 检测结果加以综合判断。

(3)糖尿病诊断需排除 1 周内严重感染、心脑血管急性病变、严重外(创)伤、急性胰腺炎等可引发应激性高血糖的影响因素,并了解是否合并皮质醇增多症、甲状腺机能亢进症、垂体生长激素腺瘤等导致 IR 的内分泌疾病,或应用糖皮质激素、肿瘤化疗等药物。

#### 2. 老年糖尿病的分型

T1DM 病理生理学特征是胰岛  $\beta$  细胞数量显著减少和消失,导致胰岛素分泌显著下降或缺失。包括经典的 T1DM、LADA 和特发性 T1DM。这些患者多在患病后进入老年期,而老年后新诊断患者很少,各年龄段患病率相近(0.32%~0.44%)<sup>[43]</sup>。



老年期发生的 LADA 在表型和遗传上与非老年期不同(HLA-DQ 遗传背景差异显著),其临床特征(有更好的残余胰岛  $\beta$  细胞功能和更高的 IR 水平,MS 特征更多,胰岛自身抗体阳性比例相似)和遗传学特征更接近于老年 T2DM<sup>[44]</sup>。

T2DM 病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖的代谢能力下降(IR)伴随胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷,导致胰岛素分泌不足(或相对减少)。 $\geq 95\%$  的老年患者均为 T2DM,其中约 70% 老年期慢性起病,血糖逐步升高,IR 多于胰岛素分泌不足<sup>[45]</sup>。

特殊类型糖尿病涉及胰岛  $\beta$  细胞功能遗传性缺陷,胰岛素靶细胞遗传性缺陷,胰腺相关疾病,内分泌腺疾病,药物或化学品所致,感染性、免疫性、遗传性等多种病因学相对明确的糖尿病。

#### 四、老年 T2DM 患者的筛查与三级预防

要点提示:

●老年人健康查体除 FPG 外,推荐增加 2 hPG 筛查。(C, IIa)

●因各种原因急诊的老年患者应测定空腹或随机血糖。(B, IIa)

●HbA<sub>1c</sub> 测定有助于糖尿病患者病情判断和治疗选择。(B, I)

●IGR 和新诊断糖尿病是老年糖尿病管理的重点人群。(A, I)

●早预防、早诊断、早生活方式干预和及时启用降糖药物,是治疗优选策略。(A, I)

●定期进行糖尿病并发症的筛查和脏器功能的评估,综合治疗。(B, I)

##### 1. 老年糖尿病的筛查

糖尿病筛查是老年人体检的必要项目。有 HbA<sub>1c</sub> 检测项目时可结合 FPG 共同评估血糖代谢状态。OGTT 2 hPG 有助于更早发现糖代谢异常。100 g 馒头餐后 2 hPG $\geq 11.1$  mmol/L 可作为糖尿病诊断依据<sup>[46]</sup>。

无糖尿病史的老年患者门诊就诊需静脉采血时,均应测定空腹或随机血糖,6.1 $\leq$ FPG $<$ 7.0 mmol/L、7.8 $\leq$ 随机血糖 $<$ 11.1 mmol/L 患者建议到内分泌科就诊,进一步明确糖代谢状态。如检测指标已满足表 3 诊断标准患者,除外应激情况可明确诊断糖尿病。对各种原因入院的老年患者,建议在检测血糖的基础上加测 HbA<sub>1c</sub>,有助于

发现糖尿病和了解近期总体血糖控制情况。

##### 2. 老年 T2DM 的三级预防

(1)一级预防,预防发病(治未病)。IGR 老年患者要进行常态化防治糖尿病及相关代谢疾病的科普宣教,提倡健康生活方式,推动落实全体老年人群定期糖尿病筛查的医保政策,力争早发现异常、早开始管理,降低糖尿病发病率。大庆研究<sup>[47-48]</sup>显示,生活方式干预成功延缓糖尿病发病,有益于缓解脏器损害。

(2)二级预防,预防糖尿病并发症,保护脏器功能。全国糖尿病调查<sup>[7-9]</sup>中,老年糖尿病患者约半数以前处于未知状态,临床首次因并发症就诊才确诊糖尿病的现象很普遍,糖尿病治疗起步晚是并发症高发的重要因素。约 2/3 进入老年后罹患糖尿病患者,均有机会早起始优化血糖管理,努力控制各项代谢指标接近正常水平,减少并发症发生及其危害<sup>[10]</sup>。积极促进三级医疗机构共同筛查和管理糖尿病患者,完善互联网信息获取,机构+医保联合监管,提高患者知晓率、治疗率、达标率和自我管理水平,可有效减少糖尿病并发症的发生发展,维护患者心、脑、肾器官功能。

(3)三级预防,降低并发症相关致残、致死率。已有糖尿病并发症患者,应定期评估糖尿病并发症和脏器功能,规范糖尿病管理流程,辅导和帮助患者进行科学饮食、运动管理,自我血糖监测,及时合理用药,尽可能控制各项代谢指标达标,积极处置并发症,保护脏器功能,综合控制合并的其他心脑血管病变危险因素,降低并发症相关致残、致死率。

#### 五、老年 T2DM 患者治疗策略的优化

要点提示:

●对老年 T2DM 患者进行有关血糖及胰岛功能水平、并发症及合并症情况、脏器功能和个人生活能力的综合评估,是制定个体化治疗方案的基础。(A, I)

●早预防、早诊断、早治疗、早达标,是老年 T2DM 优化治疗结局的基本原则。(B, I)

●制订个体化血糖控制目标,使老年 T2DM 患者获益最大化,风险最小化。(A, I)

●以 HbA<sub>1c</sub> $<$ 7.0% 及对应的 FPG 4.4~7.0 mmol/L、2 hPG $<$ 10.0 mmol/L 为血糖控制达标

值,适用于大多数预期寿命较长、无低血糖风险、尚无严重心、脑、肾病变的老年 T2DM 患者。(A, I)

●HbA<sub>1c</sub><8.5% 及对应的 FPG<8.5 mmol/L、2 hPG<13.9 mmol/L,为可接受的血糖控制标准,适用于病程长、血糖控制难度大、低血糖风险高的老年糖尿病患者,应避免糖尿病急性并发症的发生。(B, I)

### 1. 综合评估的策略

综合评估是制订老年糖尿病个体化治疗方案的基础条件,对新诊断/首次就诊患者均需进行以下 5 个方面<sup>[3]</sup>评估,根据总体水平确定复诊再评估计划。

(1) 患者血糖控制水平:包括总体水平(HbA<sub>1c</sub>)、实际血糖波动情况(幅度大小和影响因素)、血糖变化特点(空腹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、已有降糖治疗方案)、低血糖发生风险等。

(2) 患者血糖调节能力:有条件可与血糖检测同步测定患者血浆胰岛素和/或 C-P 浓度,结合病程、血糖变化情况,评估胰岛  $\beta$  细胞功能和 IR 程度。

(3) 合并高血压、血脂异常、高尿酸血症和肥胖:老年人应定期进行体重、WC、血压测定,鼓励患者学会自己观察桡动脉、足背动脉搏动和测量脉率。每年到医院检测 FPG、血脂四项、血尿酸,同时测定肝肾功能的血液指标,有条件者可测定血清白蛋白、电解质和同型半胱氨酸水平。有助于为患者确定食谱、制定综合治疗方案。

(4) 并发症和脏器功能:通过眼底检查、足部 10 g 尼龙丝检测、UACR 测定、颈动脉/下肢动脉 B 超检查等,进行糖尿病并发症早期筛查,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,了解包括心、脑、肺、肾和胃肠道(应用阿司匹林有无出血风险)等主要脏器功能,以及伴存恶性肿瘤等严重疾病情况,营养状况(借助 MiNi 简表),肌肉衰减情况(借助 SARC-F 量表),评估预期寿命;鼓励患者主动接受口腔(牙龈和牙齿)检查,及时防治牙龈病变和龋病。

(5) 患者自我管理水平: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,握力器和 3 m 折返走)方面,判断评估患者治疗依从性、体质能、跌倒和骨折风险;从糖尿病知识获取程度和自我健康需求,判断评估患者的自我约束力;必要时通过认知功能(借助 MMSE 量表、MoCA 量表、老年失能评估量表)、精神状态(老年抑郁量表)、视力和听力损害程度、日常生活能力的评估,判断患者个人行动能力;从患者实际医疗需求和医疗经费是否充足情况,了解患者治病医疗支出财力(个人、家属和社会支持总和)资源和社会支持力度。

糖尿病专科医护人员应充分了解上述 5 个方面内容。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,便于实施精准治疗和管理。

### 2. “四早”原则

(1) 早预防:观念转变很重要。糖尿病、高血压、血脂紊乱、高尿酸血症和中心性肥胖(四高+肥胖),是具有遗传背景、受环境因素影响、多项组合高发的慢性 MS,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,倡导健康生活方式。有家族史、腹型肥胖、高血压、高 TG 血症、高胰岛素血症等糖尿病高危人群,应列为重点防治对象,做好糖尿病一级预防(防发病)。

(2) 早诊断:T2DM 发生发展历经高胰岛素-正常血糖代偿期、IGR、糖尿病早期(血糖轻、中度升高)及并发症损害阶段。鼓励高危患者定期进行糖尿病筛查,早发现潜在风险,早开始保护胰岛  $\beta$  细胞功能。联合 FPG、随机或 2 hPG 和 HbA<sub>1c</sub> 检测,或采用 75 g OGTT 进行糖尿病筛查,有助于减少漏诊率,做好糖代谢异常人群的早期管理。

(3) 早治疗:包括尽早开始治疗性的生活方式干预(TLC)、及时采取降血糖药物治疗和适时起始胰岛素治疗。FPG>6.1 mmol/L、2 hPG 或随机血糖>7.8 mmol/L、HbA<sub>1c</sub>>6.0% 是 TLC 的起始点。单纯 TLC 可降低 40%~58% 的糖尿病发病率<sup>[49-51]</sup>。糖尿病预防研究<sup>[52-54]</sup>显示,二甲双胍、阿卡波糖和吡格列酮干预,可分别降低糖尿病发病率 77%、88% 和 54%,但应用于老年人群预防

糖尿病的长期有效性和安全性尚需进一步验证。糖尿病管理和治疗策略上,应避免因“过度放宽控制标准”而延误早期 TLC 和药物治疗,更需改变出现症状就医的“救赎”模式。老年糖尿病患者 TLC 治疗后仍  $\text{HbA}_{1c} > 7.0\%$ , 需要考虑单药或联合除磺酰脲类或格列奈类之外的口服降糖药(OAD)治疗,控制  $\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$  有利于减少糖尿病并发症。联合 2~3 种以上 OAD 治疗仍  $\text{HbA}_{1c} > 7.5\%$ , 应起始胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)或胰岛素注射治疗,胰岛素治疗可首选基础胰岛素。但对饮食控制差、肥胖、自身胰岛素分泌水平尚可的患者,不宜过早应用胰岛素治疗,需先严格 TLC 并优先选用有减重作用的降糖药。

(4)早达标:老年糖尿病患者个性化控制目标应包括血糖和其他代谢相关指标。已有研究<sup>[55-56]</sup>显示,对存在多项心血管危险因素老年糖尿病患者,尽早综合控制多重心血管危险因素达标方可早获益。

### 3. 老年糖尿病患者个体化血糖控制目标的制订

老年糖尿病患者制定个体化控制目标的目的,是使患者在治疗中获得最大利益和最小风险,在医生诊疗的同时需兼顾患者的承受能力。

T2DM 是复杂性疾病,每个人的遗传背景、伴发病症、疾病发展的不同阶段、社会环境、治疗需求等差异很大,需要为患者制订个体化血糖控制目标。研究<sup>[57-63]</sup>提示,糖尿病早期( $< 5$  年病程)起始治疗、血糖控制水平接近正常( $\text{HbA}_{1c} 6.5\% \sim 7.0\%$ )和长期稳定即全天血糖控制在目标范围( $3.9 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$ )时间(TIR) $> 70\%$  患者的结局,优于起始治疗晚、血糖长期控制差的患者。糖尿病病程长、胰岛  $\beta$  细胞功能差、并发症后期、缺乏自我管理能力和应用胰岛素/胰岛素促泌剂(低血糖风险大)等,是血糖控制标准适当放宽的依据<sup>[64-65]</sup>,而年龄并非直接影响因素。多个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放宽( $\text{HbA}_{1c} 7.5\% \sim 9.5\%$ )<sup>[66]</sup>,但并没有我国可以借鉴的临床证据。标准放宽易导致临床医生和患者在  $\text{HbA}_{1c}$  达  $7.5\%$  时才起始治疗,而错失早期控制血糖、保护胰岛  $\beta$  细胞的时机。我国老年

糖尿病患者多为 60~75 岁、新诊断糖尿病、糖尿病病程 $< 10$  年、预期寿命 $> 10$  年、有良好健康理念的患者<sup>[67]</sup>。制定老年糖尿病患者血糖控制标准和总体管理策略,在关注衰弱老年患者的同时,需兼顾相对健康、预期寿命长患者的长期获益。

FPG 和血糖变异性是影响  $\text{HbA}_{1c}$  变化的主要方面。 $\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$  时,FPG 升高对  $\text{HbA}_{1c}$  影响较大<sup>[68]</sup>,与  $\text{HbA}_{1c}$  相关性较血糖变异性高。而  $\text{HbA}_{1c} > 7.0\%$  后,血糖变异性的影响逐渐增大<sup>[69]</sup>。 $\text{HbA}_{1c} > 8\%$  的患者平均血糖在  $10 \text{ mmol/L}$  左右波动<sup>[70-71]</sup>。2020 年 COVID-19 流行期间,平均血糖 $> 10.0 \text{ mmol/L}$  的糖尿病患者死亡率明显增加<sup>[72-73]</sup>。

设定血糖控制目标应关注低血糖风险。除早期糖尿病患者发生反应性低血糖(源于进食糖类食物后自身胰岛素释放延迟)外,低血糖发生主要与应用胰岛素或胰岛素促泌剂有关,常伴有患者运动量或饮食量不适当增减。反应性低血糖不会导致严重低血糖,而胰岛素或胰岛素促泌剂可引起不同程度低血糖、甚至威胁生命,是降糖治疗中发生低血糖的主要危险因素。除双胍类、糖苷酶抑制剂、格列酮类和钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)类降糖药单独应用不会引发低血糖外,GLP-1RA、二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP-4i)有诱发轻度低血糖的风险,单用或与前 4 种降糖药联用不会诱发严重低血糖。老年糖尿病患者降糖治疗可优先考虑这 6 类降糖药,单用或联合应用。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,应用量适度并及时教会患者如何防范低血糖发生,保持饮食量、运动量、降糖药量间的三点平衡。

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并避免过度医疗和规避治疗风险的理念,简化分层。老年患者血糖控制参考以下标准(表 4):

(1)  $\text{HbA}_{1c} \leq 7.0\%$ : 对应的 FPG  $4.4 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$  和  $2 \text{ hPG} < 10.0 \text{ mmol/L}$ ,目的是良好控制血糖以争取长期获益。适用于新诊断、短病程、自我管理能力强、医疗条件较好的患者,或是应用



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。对于早发现血糖异常、早开始自我管理和治疗的患者,有条件可以控制血糖至正常水平( $\text{HbA}_{1c} \leq 6.5\%$ ),减少糖尿病并发症风险。

(2)  $\text{HbA}_{1c} 7.0\% \sim 8.0\%$ : 对应的  $\text{FPG} < 7.5 \text{ mmol/L}$  和  $2 \text{ hPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ , 作为最优控制和可接受控制标准的中间调整阶段,适用于自我

管理能力欠佳、有低血糖风险的患者。

(3)  $\text{HbA}_{1c} 8.0\% \sim 8.5\%$ : 对应的  $\text{FPG} < 8.5 \text{ mmol/L}$  和  $2 \text{ hPG} < 13.9 \text{ mmol/L}$ , 适用于血糖控制有难度、从严格控制血糖获益有限、低血糖风险高的患者,侧重于避免严重高血糖( $\text{FPG} > 16.7 \text{ mmol/L}$ )引发的糖尿病急性并发症和难治性感染等情况发生。

表 4 老年 T2DM 患者血糖控制标准

项目	良好控制标准	中间过度阶段	可接受标准
$\text{HbA}_{1c} (\%)$	$\leq 7.0$	$7.0 \sim 8.0$	$8.0 \sim 8.5$
$\text{FPG} (\text{mmol/L})$	$4.4 \sim 7.0$	$5.0 \sim 7.5$	$5.0 \sim 8.5$
$2 \text{ hPG} (\text{mmol/L})$	$< 10.0$	$< 11.1$	$< 13.9$
治疗目标	预防并发症发生	减缓并发症进展	避免高血糖的急性损害
适用条件	适用于新诊断、病程短、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。	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。希望在治疗调整中转向良好控制。	适用于预期寿命 $< 5$ 年、伴有影响寿命的疾病、从严格控制血糖获益有限、有严重低血糖发生史、反复合并感染、急性心脑血管病变、急性病入院治疗期间、完全丧失自我管理能力、缺少良好护理的患者。需避免高血糖造成的直接损害。

除空腹、餐后测量的点血糖和  $\text{HbA}_{1c}$  外,已证实每日血糖波动与 CVD 的相关性<sup>[74-77]</sup>。DEVOTE 研究<sup>[78]</sup>显示,如果患者每日  $\text{FPG}$  变异性增加 1 倍,则严重低血糖、主要心血管不良事件(MACE)和全因死亡风险分别为 2.7 倍、1.2 倍和 1.4 倍。近期关注 TIR 与微血管和大血管损伤的相关性<sup>[79]</sup>,在短期连续血糖监测数据或每日 7 点位以上血糖数据(二者相关性良好<sup>[80]</sup>)的分析中,TIR 低于 70% 仍存在糖尿病相关微血管和大血管病变风险。有关糖尿病结局队列研究<sup>[81]</sup>显示,TIR  $< 85\%$  的患者全因死亡和 CVD 死亡风险显著增加,其中  $\leq 50\%$  的 OR 值为 1.83、1.85。有研究<sup>[82-83]</sup>根据线性回归模型推导出 TIR 与  $\text{HbA}_{1c}$  的换算关系:70% 的 TIR 对应  $\text{HbA}_{1c}$  为  $6.7\% \sim 7.0\%$ 。根据上述研究,TIR 国际共识(2019)<sup>[84]</sup>、ADA(2021)和 CDS(2020)均将 TIR  $> 70\%$  确定为一项良好的血糖控制目标值,老年糖尿病亦需 TIR  $> 50\%$ 。提高 TIR 水平可作为改善糖尿病患者血糖控制的措施之一。

## 六、糖尿病教育和患者自我管理

要点提示:

●糖尿病教育可显著改善患者  $\text{HbA}_{1c}$  水平和糖尿病整体控制水平。(B, I)

●提供具有老年人特色、个体化、多种形式的

糖尿病基本管理(饮食、运动、血糖监测、健康行为)的教材和实施办法,鼓励和促进患者及家属主动参与血糖管理。(B, I)

●加强糖尿病患者的入门教育和早期定位管理(责任医生)有助于改善预后。(B, I)

●医院-社区联合糖尿病分级管理体系,是改善糖尿病整体管理水平的必要措施。(B, I)

糖尿病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、运动治疗的基本措施,以及重要的支持治疗即降糖药物治疗。重视老年患者糖尿病防治知识教育和具有老年人群特色的管理,是提高糖尿病治疗水平的重要举措。有研究<sup>[85]</sup>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。故应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能力,鼓励和促进患者及家属主动参与血糖管理。

### 1. 糖尿病教育的目的和内容

对新诊断或初诊的糖尿病患者,详细告知患者糖尿病的性质、危害和自我管理的重要性,使患者能理解长期管理(治疗)的必要性,主动参与日常自我管理和定期医疗机构检查评估。

根据三级防治原则,有针对性地讲解治疗糖尿病基本措施(饮食、运动、血糖监测、健康行为)的

要点和实施办法,血糖控制和并发症防治的近、远期目标,和日常生活中调整心态、皮肤护理、防跌倒、应激情况的自我救治等,使患者采取有利于疾病控制、改善不良结局的生活方式。可采取多种形式,对糖尿病(包括 IGR)患者和家属及可能罹患糖尿病的高危人群,进行糖尿病防治知识和自我管理方式教育。

为应用降糖药治疗的患者介绍药物应用方法及注意事项,尤其是应用胰岛素促泌剂和/或胰岛素治疗时,防止低血糖发生的知识,有益于提高药物疗效和患者依从性。对自我管理能力强患者,可教授在日常生活(饮食量、运动量)变换时,根据血糖监测情况自行小剂量调整降糖药量的技巧,以保持血糖稳定和防止低血糖发生。

吸烟可加重老年糖尿病患者血管病变、肺功能异常,要力劝戒烟。

不断更新、循序渐进的糖尿病知识再教育,是必不可少的环节。应为患者制定相应的随访和医患沟通计划并落实,督促和帮助患者实施有效的管理策略,促进糖尿病患者长期带病健康生存。

在我国目前的三级诊疗体系中,促进三级以上医院组建“六师”共管的团队(由糖尿病专科医师、专科护士、专科药师、心理咨询师、营养师和运动管理师组成)十分重要,加强二、三级医院糖尿病专科医师进行糖尿病教育的主动性,提高社区基层全科医师糖尿病防治知识的宣教能力,是改善糖尿病整体管理水平的必要措施。

## 2. 老年糖尿病患者的自我管理和支持

老年糖尿病患者(和/或家属、照护者)自我管理主要涉及以下内容:

(1)主动通过多种途径获取糖尿病防治知识。

(2)在医生指导下,参与制定并实施有益于控制各项代谢指标的饮食和运动计划。

(3)有计划的进行血糖、血压、脉率、体重自我监测并记录,学会分析影响自己血糖变化的因素(发现问题)并找寻(学习探讨或与专科医护人员联系)解决方法<sup>[86]</sup>。

(4)关注和学习所用治疗药物疗效和副作用,服药时间与起居、进餐的关系,按医嘱整理全天的服药单,认真按时、按量服用,提高药物治疗效果。

(5)定期到医疗机构进行总体代谢指标检查

和并发症及脏器功能评估,及时发现和治疗并发症。学习心脑血管病变危急情况及低血糖的自我救治方法,降低严重医疗事件发生的不良后果。

(6)老年退行性变化的自我评估和预防,涉及体能(听力、视力、肢体运动)和智能(记忆力、识别能力、运算能力)的维护。

给患者制定自我管理的计划应由浅入深、从简至难,根据其诊疗经历、治疗需求、理解能力、自我操作水平区别对待,提供个体化的管理方案。对新诊断患者入门教育时,先要求“四会”即会生活(饮食和运动)、会检测血糖、会用药及会就诊。在随诊中不断鼓励和教育有能力的患者,逐步提高前述 6 项的自我管理能力。来自糖尿病、内分泌专业学会及互联网+社区联合组织的糖尿病自我管理支持模式,在实现“医院-社区-家庭(个人)”一体化、支持糖尿病患者提高自我管理能力的循环链中,发挥重要作用。

## 七、老年糖尿病患者的饮食管理

要点提示:

●根据患者年龄、身高、体重、代谢指标、脏器功能配置个性化饮食处方,保证生理需求及降低代谢负担。(C, I)

●供能营养素应以碳水化合物(50%~55%)为主,宜多选择高能量密度且富含膳食纤维、低升糖指数的食物,增加蔬菜和适当比例的低糖水果。(B, I)

●蛋白摄入建议为 1.0~1.5 g/(kg·d),以优质蛋白为主,可改善 IR、降低年龄相关的肌肉衰减等。(A, I)

●定期给予糖尿病教育和饮食指导可明显降低 HbA<sub>1c</sub>。(B, I)

●改变进食习惯,先汤菜后主食,有利于减少 PPG 波动。(B, I)

进入老年后,人体代谢水平随着年龄增长而下降,同时运动机能也降低,导致肌肉衰减。部分老年患者存在长期能量摄入超标的现象,表现为内脏脂肪增加、肌肉衰减型肥胖;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、口腔或牙齿等问题影响食物消化过程,导致体重过低和/或肌肉衰减症的发生<sup>[87]</sup>。饮食结构单一、精制碳水化合物比例过大<sup>[88]</sup>、进食方式欠合



理的不良饮食习惯是造成血糖波动大、高 PPG 的重要影响因素,而不恰当的限制饮食也给老年糖尿病患者带来额外风险。

糖尿病的饮食管理应保证所需能量供给、合理调配饮食结构(适当定量限制碳水化合物类食物供能比为 50%~55%,多进食能量密度高且富含膳食纤维、升血糖指数低的全谷物食品<sup>[89]</sup>,其中水果类约占 5%~10%,蔬菜类能量比可忽略)和进餐模式(少吃多餐、慢吃、先汤菜后主食)<sup>[90-91]</sup>。根据每人对食物代谢水平选择适合的饮食结构比,合并高 TG 血症患者需控制脂肪类食物(15%~20%)摄入,高尿酸血症患者需控制高嘌呤食物摄入(蛋白质 20%~25%),以保持代谢指标正常、改善生活质量。有条件的患者最好能由注册营养师提供个体化的医学营养指导。

开具饮食处方应根据患者身高、体重(理想体重和实测体重)、运动量、性别、年龄计算每日总热卡,根据患者是否合并脂肪代谢(TG 水平)、嘌呤代谢(血尿酸水平)异常,分配三大供能营养素所占比例,通过等能量(90 kcal/份)食物换算表,折算具体谷薯类、蛋白质类和脂肪类食物的实重量并给出三餐分配建议。

推荐健康老年人蛋白质摄入量 1.0~1.3 g/(kg·d)(理想体重,后同),患有急性或慢性疾病的患者 1.2~1.5 g/(kg·d)。对于尚未透析的老年慢性肾病患者,建议为 0.6~0.8 g/(kg·d)。有严重疾病或显著营养不良的老年人可能需要 2.0 g/(kg·d)蛋白质<sup>[92]</sup>。具体配置因人而异的适合老年人个体差异大的需求。用大豆蛋白替代动物蛋白,可降低某些 CVD 危险因素,而肾功能无变化。与酪蛋白或大豆蛋白相比,乳清蛋白有更高的食物热效应,更强的饱腹感并有益于降低 PPG<sup>[93]</sup>。

营养不良在老年人群中很常见。可增加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、肾功能衰竭、神经机能障碍、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、缺乏关爱或经济上有困难时,导致主动进食、均衡饮食能力下降,发生营养不良和微量元素缺乏的风险上升。吞咽障碍患者可采用“菜肉饭混合匀浆膳”有助于保证营养均衡,必要时可辅

用糖尿病特殊配方肠内营养制剂,在增加能量摄入的同时维持血糖正常。总体健康状态尚好的老年糖尿病患者,在控制饮食的基础上可适度饮酒,但需注意主食量调整,避免血糖过高或发生低血糖(通过监测血糖自我管理)。

## 八、老年糖尿病患者的运动治疗

要点提示:

●糖尿病运动治疗目标是保持良好身体素质和有助于血糖控制。(B, I)

●老年糖尿病患者可以选择个性化、易于进行和坚持、有增肌作用的全身和肢体运动方式及运动时间(30~45 min/d)。(C, IIa)

●无行走困难的老年糖尿病患者,建议每日三餐后适量的近距离活动,有利于缓解高 PPG。(B, I)

●运动前做准备活动,运动中注意防跌倒、防骨折。(A, I)

运动治疗需要兼顾血糖控制和保持良好的身体素质(体质量和灵活性),适度运动(兼顾工作、运动和休闲)较单纯饮食控制,更有益于老年患者代谢和心理平衡的调整<sup>[94]</sup>。老年患者运动管理更需个体化。体能和智能水平正常者,选择能进行、容易坚持的全身或肢体运动方式(快走、游泳、乒乓球、羽毛球、门球、广播操、运动器械等)。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近距离轻度活动,有利于缓解高 PPG。结合 30~45 min/d(每周 3~5 次)的体能和素质锻炼(有增肌作用的全身和肢体运动方式),增强体质并保持身体灵活性,注意 8 大关节(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、多方位活动,有助于防跌倒、防骨折。结合有计划的抗阻力运动,如对掌、举重物、抬腿保持等可帮助老年患者延缓肌肉的衰减。肥胖患者可通过适当增加有氧运动减少脂肪堆积<sup>[95]</sup>。运动前需进行运动安全性评估,重点关注心脑血管和运动机能指标。运动前后应常规对鞋袜及足部进行检查<sup>[96]</sup>,避免在高温高湿的环境中进行运动<sup>[97]</sup>。除急性心脑血管病、急性感染、重症心肺肝肾功能不全、急性损伤等危重情况不宜运动外,处于疾病恢复期、慢性残障状态等的老年患者,鼓励在可耐受时间段、相对固定体位

(卧位、坐位或立位)进行四肢关节活动,有助于预防肌肉衰减症及促进疾病康复。

### 九、老年糖尿病患者自我血糖监测

要点提示:

●自我血糖监测有助于患者了解自己病情并为降糖治疗提供依据。(A, I)

●根据病情有计划的进行血糖监测,有助于患者自我管理、调整降糖方案,促进血糖的理想控制。(B, I)

●病情变化时多点或连续血糖监测(SMBG)可为更好调整降糖治疗提供信息。(A, I)

SMBG 是患者自我了解血糖控制状态和提高血糖管理水平的必要措施,有助于促进血糖控制达标。

血糖监测以三餐前(空腹)、餐后 2 h 及晚睡前的 7 点血糖为标准模式,结合并记录每餐摄入食物和餐后运动情况,分析血糖变化影响因素并修正不利于血糖控制的生活习惯。根据患者血糖控制情况 and 自我管理能力、治疗需求,“7 点血糖”可采取多种组合(表 5)。早、晚餐前血糖简单反映每日基础血糖(模式 1)<sup>[98]</sup>;三餐前和夜晚睡前血糖可较全面

反映全天的基础血糖(模式 2),与 HbA<sub>1c</sub> 相关性最好;“7 点血糖”能代表患者每日基础血糖和受饮食影响的餐后血糖变化情况(模式 3);连续血糖监测仪(CGM)能全面反映 3~14 d 血糖变化情况(模式 6)<sup>[99]</sup>。新诊断或从未进行 SMBG 的患者,若有条件则首选模式 3 或 6,以测定调整饮食和降糖药物过程中每日血糖变化情况;也可选模式 2,待基线血糖降至理想水平(<6.5 mmol/L)再关注 PPG。血糖控制稳定的患者可酌情增加模式 4,间隔 1~2 d 轮换进行不同餐前和 2 hBG 的配对血糖监测。如果 2 hBG 较餐前增幅>5 mmol/L,首先要调整的是主食量和进餐方式,再调整或加用侧重降低 PPG 的药物。有夜间低血糖发生风险患者还可增加夜间 3 点左右的血糖检测(模式 5),不推荐没有餐前血糖作对照的单人 PPG 测定。血糖控制相对稳定的患者可选择模式 1,每周 1~2 d 观察血糖变化,以便发现问题及时调整治疗。模式 1 也适合自己操作有困难的老年患者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、6,便于及时观察血糖变化和调整治疗。

表 5 糖尿病患者 SMBG 不同模式及检测意义

模式	监测模式类型	监测时点选择	监测意义
1	基点血糖监测	早、晚餐前	观察每日血糖的 2 个基点,为平常血糖监测模式,尤其 2 次/d 注射预混胰岛素的患者
2	常用血糖监测点	三餐前+晚睡前	观察每日血糖的基础水平,有无低血糖风险
3	全天血糖监测点	三餐前+2 hBG+晚睡前	了解不同治疗状态下每日血糖变化情况
4	可选择的监测点	非同日轮换进行不同餐前和 2 hBG 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
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和特殊情况时血糖变化
6	特殊情况选用	24 h CGM	详细了解血糖变化情况,用于新诊断时、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

SMBG 患者注意事项:(1)仔细阅读血糖仪说明书,按照操作程序进行。日常所用快速血糖测定仪是采取外周毛细血管血测定血糖,连续血糖监测仪是通过葡萄糖传感器测定皮下组织间液的葡萄糖,虽然这些检测仪都经系统校正,但与静脉采血测定的血清血糖值仍有误差。建议首次使用血糖仪,应与静脉测定血糖值比较,了解大概的差值。(2)学习不同“点血糖”和“7 点血糖”的控制标准,通过记录 SMBG 数值可计算 TIR(是否>70%),了解自己血糖控制水平。(3)根据血糖控制水平,需 3~6 个月到医院测定 HbA<sub>1c</sub>(有条件者加测糖化白蛋白),了解总体血糖控制情况并就

医,调整降糖治疗方案。

### 十、老年糖尿病患者高血糖的药物治疗

要点提示:

●在治疗前应评估胰岛功能,同时根据患者治疗时 HbA<sub>1c</sub> 检测值为参考依据,制订治疗方案。(B, I)

●选择降糖药物需关注心脑血管病变、肾脏功能、低血糖风险、对体重的影响、成本、副作用风险和患者医保承受能力,制订更多获益的个体化降糖治疗方案。(A, I)

●选择简化、易操作、低血糖风险小的用药模式能提高依从性。(B, I)

●二甲双胍是首选用药(无年龄限制)且可长期应用(除外严重肾功能不全)。(A, I)

●在生活方式管理和二甲双胍治疗基础上,如  $HbA_{1c} > 7.5\%$ , 尽早开始降糖药物联合治疗对维持血糖长期良好控制效果更优。(A, I)

●合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或高风险因素、慢性肾脏疾病(CKD)或心力衰竭(HF)时,根据患者个体情况优先选择 GLP-1RA 或 SGLT2i。(A, I)

●在生活方式和 OAD 联合治疗血糖仍未达标,应起始胰岛素治疗,建议首选基础胰岛素。(A, I)

●高血糖( $HbA_{1c} > 9.5\%$ ,  $FPG > 12 \text{ mmol/L}$ )、合并感染或急性并发症、处于手术或应激状态等特殊状况时,建议采用多次胰岛素注射(强化治疗)或持续皮下胰岛素输注(CSII)方法控制血糖,待患者高血糖得到控制后可根据患者情况调整治疗方案。(A, I)

起始降糖药物治疗之前,需对老年 T2DM 患者进行整体评估,包括影响降糖药选择的脏器功能、联合用药的需求、服药依从性的影响因素(经费、自我管理能力等)。

### 1. 降糖药物的选用原则

T2DM 发展包括早期正常血糖-胰岛素代偿性高分泌、IGR(血糖轻度升高)、胰岛素分泌不足、胰

岛素分泌缺乏 4 个代表性阶段,其选择降糖药的策略各不相同。IGR 的病理特点表现为 IR+胰岛素分泌相对不足,通过生活方式干预即可延缓进程。糖尿病早期的治疗以减轻 IR 和胰岛  $\beta$  细胞负荷为主,可选用除胰岛素促泌剂之外的降糖药。胰岛素分泌明显不足阶段可选用胰岛素促泌剂,必要时联用基础胰岛素<sup>[100]</sup>。胰岛素缺乏为主阶段以胰岛素治疗为主,辅用 OAD。除降血糖之外有减轻体重、改善 ASCVD、CKD 发展风险或 HF 需求时,可优先选择二甲双胍、GLP-1RA 或 SGLT2i。建议患者就诊时  $HbA_{1c} < 7.5\%$  选择单药治疗模式,  $HbA_{1c} \geq 7.5\%$  选择双药/三药联合治疗模式,  $HbA_{1c} \geq 9.5\%$ , 考虑联合胰岛素治疗<sup>[101]</sup>。根据  $HbA_{1c}$  水平分层,较早联合治疗的血糖控制效果优于阶梯式血糖控制模式<sup>[102]</sup>。

新诊断或存在高血糖( $HbA_{1c} > 9.5\%$ ,  $FPG > 12 \text{ mmol/L}$ )、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)等特殊状况患者,因存在明显 IR、高糖、高脂毒性等加重胰岛  $\beta$  细胞损伤的因素,需积极采用每日多次胰岛素强化治疗模式,降低糖脂毒性对胰岛  $\beta$  细胞的损伤,尽早纠正高血糖<sup>[103]</sup>。病情稳定后重新评估,调整或转回常规治疗模式。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(图 1)。



图 1 老年 T2DM 降糖药物治疗路径

目前所有降糖药的作用机制均有其局限性,当单药治疗血糖无法达标时,联合机制互补的药物具有更大治疗优势。除闭环胰岛素治疗系统能按需调整胰岛素用量外,其他胰岛素制剂均不满足患者三餐血糖变化的治疗需求,联合 OAD 加以弥

补,是非常实际、有效的治疗模式。

老年期前已罹患糖尿病较老年后起病的老年患者,合并大血管、微血管病变的比例高,胰岛  $\beta$  细胞功能差,血糖波动幅度大,如长期管理和治疗不佳,会存在不同程度的脏器功能损害,在治疗选



择上应充分考虑应用降糖药可能的不良影响,特别是防止严重低血糖的发生。对发生严重低血糖的老年患者,需调整胰岛素/胰岛素促泌剂的剂型或用量,如无法消除危险因素需放宽血糖控制,以不发生低血糖且无严重高血糖为目标。

## 2. 各类降糖药物应用注意要点

(1)二甲双胍:通过抑制肝糖原分解、增加葡萄糖在外周组织的利用和无氧酵解等机制降血糖,对改善糖尿病预后也有确切疗效,是现有国内外糖尿病指南中均推荐 T2DM 的首选或一线用药。也是老年糖尿病患者(无年龄限制)首选且可长期应用(除外肾功能不全)的降糖药<sup>[104]</sup>。双胍类药物以原型从肾脏排出,没有肝肾毒性。eGFR 在 45~60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>),需减量使用,eGFR <45 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)不推荐启用,eGFR <30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)应停用<sup>[105-106]</sup>。胃肠道反应大和体重较轻的老年患者需小剂量起始、逐渐增加至有效剂量(1000 mg/d),老年患者推荐最大剂量 2550 mg/d。国内盐酸二甲双胍有速释、缓释和控释剂型,后两种胃肠道反应相对轻,也有多种与其他降糖药的合剂。二甲双胍可用于轻中度肝功能不全和 HF 的老年患者,但缺氧或接受大手术患者禁用,以避免发生乳酸性酸中毒。长期使用二甲双胍可能与维生素 B<sub>12</sub> 缺乏有关,定期监测维生素 B<sub>12</sub> 水平<sup>[107]</sup>,必要时补充维生素 B<sub>12</sub>(腺苷钴胺)。影像学检查使用碘化造影剂时,需按说明书及患者肾功能情况提前停用、并在结束造影后 48 h 根据肾功能情况恢复二甲双胍治疗。

(2) $\alpha$ -糖苷酶抑制剂:包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。通过抑制肠道糖苷酶的活性、延缓糖类食物的吸收降低 PPG,单独服用不会发生低血糖,并能改善其他降糖药的低血糖风险,适用于以碳水化合物类食物为主要能量来源的中国老年糖尿病患者<sup>[108]</sup>。该类物质在餐中与第一口主食同服(或嚼服)疗效更好。伏格列波糖 0.3 mg、米格列醇 100 mg 与阿卡波糖 100 mg,3 次/d 降糖效果相似。服药后的胃肠道反应(腹胀、排气增多)米格列醇和伏格列波糖较轻,采用从小剂量起始,逐渐加量可有效减少胃肠道反应。有胃肠道疾病、功能障碍或手术史者不宜选用。阿卡波糖(300 mg/d)和米格列醇(300 mg/d)治疗的减重作

用更强<sup>[109]</sup>,可适用于需减重的老年患者。阿卡波糖和伏格列波糖的研究<sup>[110-111]</sup>证实了 IGR 患者应用的获益(延缓糖尿病进程)。糖苷酶抑制剂与胰岛素促泌剂或胰岛素联合治疗患者若出现低血糖,应口服或静脉给与葡萄糖制剂,食用蔗糖或淀粉类食物则纠正低血糖的效果差。糖苷酶抑制剂本身没有肾毒性,阿卡波糖和米格列醇可不同程度吸收入血,eGFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)不宜应用。伏格列波糖极少吸收入血,透析患者降糖治疗中有效且安全性好<sup>[112-113]</sup>。阿卡波糖、伏格列波糖均有极少肝功能损伤报道,中、重度肝硬化患者不宜选用。米格列醇在体内以原型从肾脏排出,不经肝脏代谢,对肝功能异常者无禁忌<sup>[114]</sup>。

(3)格列酮类(TZDs):包括罗格列酮和吡格列酮,通过增加 IS 降低血糖<sup>[115-116]</sup>,可延缓糖尿病进程和较长时间稳定血糖,适用于新诊断、IR 为主要特征的老年糖尿病患者,单用不引发低血糖,有益于降低心脑血管粥样硬化性病变的进程。但有增加体重、水肿、加重 HF、加重骨质疏松(骨折)的风险,老年患者应用需评估利弊。老年糖尿病患者建议罗格列酮 4~8 mg/d,吡格列酮 15~30 mg/d。联合二甲双胍、GLP-1RA、SGLT2i 治疗,有助于增强疗效、减轻 TZDs 的副作用<sup>[117]</sup>。

(4)SGLT2i:通过抑制肾脏近曲小管 SGLT2 重吸收葡萄糖的功能,增加尿液中葡萄糖排出,达到降低血糖的作用<sup>[118-119]</sup>,SGLT2i 降糖疗效与二甲双胍相当。抑制 SGLT2i 可在增加尿中葡萄糖排出的同时也增加水钠和尿酸的排出<sup>[120]</sup>,减少人体总的葡萄糖负荷,减少内脏脂肪(对骨骼肌影响小)<sup>[121]</sup>,降低体重和血压。我国已上市的制剂有达格列净<sup>[122-124]</sup>、恩格列净<sup>[125-127]</sup>和卡格列净<sup>[128-129]</sup>,均在一系列 CVD 和肾脏病结局的大型临床研究被证实,对具有心血管高危风险的 T2DM 患者,可使主要 MACE 和 HF 住院率显著下降,对于 DKD 患者,能减少蛋白尿排出和使肾脏事件复合终点的发生发展风险显著下降<sup>[130-135]</sup>,已被各指南推荐为该患者的首选用药。有关老年糖尿病分组研究<sup>[136]</sup>及上述研究中老年亚组的分析,均提示 SGLT2i 的应用和获益不受年龄和糖尿病病程延长的影响,尤其在合并 HF 和老年 DKD 患者获益更多<sup>[137-138]</sup>。SGLT2i 单独使用不增加低血糖发生

的风险,但联合胰岛素或磺脲类药物可增加低血糖发生风险。SGLT2i 在老年患者中应用剂量为达格列净 10 mg/d、恩格列净 10 mg/d 和卡格列净 100 mg/d,中度肾功能不全患者应减量使用。 $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的老年糖尿病患者不建议启用 SGLT2i,已使用患者需按说明书减量, $eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  者应停用。SGLT2i 常见生殖泌尿道感染的不良反应。罕见不良反应包括 DKA(多发生在 T1DM 和自身胰岛素分泌缺乏的 T2DM 患者),不适用于有营养障碍、低钠血症、外周动脉闭塞及泌尿生殖道感染史患者<sup>[139]</sup>。不建议用于围手术期<sup>[140]</sup>、有影响进食的检查、外(创)伤治疗期患者。可能不良反应包括急性肾损伤(罕见)和骨折风险(罕见)<sup>[141]</sup>,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还有艾托格列净<sup>[142]</sup>。卡格列净对胃肠道黏膜细胞上的 SGLT1 也有一定抑制作用,可延缓胃肠道葡萄糖的吸收速度。卢格列净<sup>[143]</sup>、托格列净<sup>[144-145]</sup>和依格列净均有相似疗效<sup>[146]</sup>,已在国外上市或处于上市前研究。

(5)肠促胰素类:①GLP-1RA 通过激活体内 GLP-1 受体发挥降糖效应,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-1RA 可降低 FPG 和 PPG,并有降低体重、血压和 TG 的作用,更适用于 IR、腹型肥胖的患者<sup>[147-149]</sup>,应用于相同状态的老年患者也有较好的疗效和安全性<sup>[150]</sup>。单独使用 GLP-1RA 极少导致低血糖发生。目前国内上市的 GLP-1RA 为艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、贝那鲁肽、度拉糖肽(周制剂)和司美格鲁肽(周制剂)<sup>[151-153]</sup>,均需皮下注射。相关多项大型临床研究,均观察到不同程度降低心脑血管事件,利拉鲁肽也可降低肾脏事件风险达 22%。合并 CVD 或需要减轻体重的老年糖尿病患者,GLP-1RA 可作为优先选择的注射类降糖药。原则上这类药物的应用没有年龄限制,但可能导致恶心、厌食等胃肠道不良反应及体重减轻,不适用于较瘦弱的老年患者。因有延迟胃排空的作用,存在胃肠功能异常尤其是有胃轻瘫的老年患者,不宜选用该类物质。肾功能不全使用时药物需减量,胰腺炎和甲状腺 C 细胞肿瘤患者禁

用<sup>[154]</sup>。②DPP-4i 通过增加体内自身 GLP-1 水平改善糖代谢。降糖机制同 GLP-1RA 但疗效略弱<sup>[155-156]</sup>。单独应用不增加低血糖风险,对体重影响小,耐受性和安全性较好,用于老年患者<sup>[157-161]</sup>、甚至伴有轻度认知障碍的老年患者均有较多获益<sup>[162-163]</sup>,与胰岛素联合治疗能进一步稳定血糖并减少胰岛素用量<sup>[164]</sup>。目前国内上市的制剂有西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀,疗效均相近。DPP-4i 通过增加餐时胰岛素分泌、延缓胃排空降低 PPG,研究<sup>[165]</sup>示未增加胰腺炎风险。心血管安全性研究<sup>[166]</sup>示未增加 MACE 和相关死亡的风险,仍需注意因 HF 住院事件(沙格列汀略多)。利格列汀主要从胆肠代谢,肾功能衰竭患者无需减量,与其他药物相互间影响少。其他 4 种均需从肾脏排出, $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  需减量或停用<sup>[167-168]</sup>。阿格列汀不经细胞色素 P450(CYP450)代谢,与其他药物相互间作用极少,联合用药更安全<sup>[40,169]</sup>。

(6)胰岛素促泌剂:①磺酰脲类通过促进胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素降低血糖,降糖效果较强,有剂量相关效应,且易受胰岛  $\beta$  细胞功能的影响,胰岛  $\beta$  细胞功能差会有继发性药物失效。已有研究<sup>[170-171]</sup>发现,格列美脲等通过与胰岛素靶细胞膜的 GPI 蛋白结合,旁路调节胰岛素受体后效应,提高胰岛素的效用,与胰岛素联合应用可减少胰岛素用量并有利于血糖控制<sup>[172]</sup>。服药剂量不当,易引发低血糖甚至严重低血糖昏迷。对于老年患者,这类药物的低血糖风险大,其中格列本脲风险最大,加之对心脏缺血预适应作用的影响,不宜应用<sup>[173]</sup>。除低血糖外,磺酰脲类药物有增加体重的副作用<sup>[174]</sup>。对于肝肾功能正常的老年糖尿病患者,可考虑选择 1 次/d 磺脲类药物,或根据血糖谱特点选择中短效磺脲类药物。缓释(格列齐特)和控释(格列吡嗪)剂型,1 次/d,服药后体内药物浓度平缓,低血糖发生少,推荐老年患者选用。除格列喹酮极少经肾脏代谢排出外,其余磺酰脲类药物均是肝脏代谢肾脏排出, $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  需停用,可换用或选择格列喹酮。格列喹酮在  $eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  时不宜应用,慎用于已接受血液透析的患者<sup>[175]</sup>。②格列奈类为非磺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 PPG,起效快、半衰期较短,需餐前服用。低血糖风险格列奈类较磺脲类低<sup>[176]</sup>。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)和那格列奈在慢性肾功能不全的患者不用减量,米格列奈禁用于  $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。该类药物的副作用主要是进餐后或下次餐前低血糖、体重增加,需注意防范。在合并用药时需注意药物相互影响。瑞格列奈、那格列奈主要通过 CYP450 系列酶代谢,如同时应用 CYP2C8 和 CYP3A4 抑制剂(氯吡格雷、吉非贝齐、酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素等)或诱导剂(利福平等)可增强(引发低血糖)或抑制(促发高血糖)瑞格列奈的作用,临床需关注血糖监测<sup>[177]</sup>。

(7)胰岛素制剂:胰岛素是最有效的降血糖药物,为严重高血糖患者挽救生命的必需品,但需关注其引发低血糖和增加体重的副作用。老年患者应用胰岛素治疗前应评估低血糖发生风险。自我管理水平较好、胰岛素治疗模式简化(单用长效)可降低老年患者低血糖风险<sup>[178-179]</sup>。胰岛素类似物尤其是基础胰岛素类似物(地特胰岛素,甘精胰岛素,德谷胰岛素),较人胰岛素低血糖发生风险低。起始胰岛素治疗须对患者进行胰岛素注射方法和低血糖防治的宣教,完善 SMBG 的管理计划。发生低血糖多因饮食量、运动量和胰岛素用量 3 点的平衡被打乱。有研究<sup>[180]</sup>表明,发生低血糖 53% 的原因是延误进食。胰岛素治疗中注意体重控制、剂量不宜  $> 50 \text{ U}/\text{d}$ 。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人胰岛素类似物。按皮下注射后起效时间分为速效、短效、中效、长效和超长效,也有因需求配置不同比例短(速)中(长)效的预混制剂,可根据患者胰岛  $\beta$  细胞功能和血糖变化情况选用。按每日胰岛素皮下注射频次可有 6 个治疗模式:

①1 次/d 胰岛素注射,作为二线用药,对 2 种以上 OAD 血糖未达标的老年患者,加用基础胰岛素(推荐首选甘精胰岛素、德谷胰岛素、地特胰岛素、德谷门冬双胰岛素)控制 FPG(包括三餐前、晚睡前),低血糖风险相对较低,起始剂量推荐  $0.1 \sim 0.3 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、每晚 22 点左右注射,如有夜间低血糖风险,可调至早餐前注射,其后应以 FPG 为剂量调整参考,  $> 7 \text{ mmol}/\text{L}$  应每 4~5 d 增加

2~4 U/d,直到 FPG 稳定在  $5.5 \sim 7.0 \text{ mmol}/\text{L}$ ,剂量调整需测定 PPG,而降低 PPG 应以调整饮食结构和 OAD 为主,治疗 3~4 月后  $\text{HbA}_{1c} > 7.5\%$ 、FPG 达标 PPG 波动大、自身胰岛素分泌不足患者,需改为每日多次胰岛素注射模式,仅单餐 PPG 高,可调换为德谷门冬双胰岛素,适当增加剂量在高 PPG 的餐前注射,FPG 达标但胰岛素用量  $> 40 \text{ U}/\text{d}$  且超重/肥胖(胰岛素抵抗)的患者,在严格控制饮食的基础上可联用 GLP-1RA,非肥胖患者可联合长效磺脲类(格列美脲的胰岛素受体后效用);

②2 次/d 胰岛素注射,胰岛功能较差或不便使用基础胰岛素患者,可选择 2 次/d 注射预混胰岛素或德谷门冬双胰岛素,根据血糖波动特点,选择 30/70、25/75 或 50/50 的配置剂型,起始剂量为  $0.2 \sim 0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,可按 1/2、1/2 或 3/5、2/5 比例分配在早、晚餐前皮下注射,常需配合口服药(二甲双胍,糖苷酶抑制剂, DPP-4i, 长效磺脲类)以补充胰岛素作用减弱时段的血糖控制,有助于减少低血糖发生和控制体重,尤其在用量  $> 40 \text{ U}/\text{d}$  患者;

③3 次/d 胰岛素注射,适用于应激状态或特殊治疗时,针对以日间血糖较 FPG 升高严重的患者,选择预混胰岛素(30/70、50/50、25/75)每日三餐前注射,起始剂量为  $0.2 \sim 0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,可按 2/5、1/5 和 2/5 比例分配在三餐前皮下注射,根据血糖监测情况调整药量,常为短期应用模式,待需求解除后重新调整治疗模式;

④4 次/d 胰岛素注射,适用于胰岛素分泌严重缺乏、前述模式胰岛素治疗血糖控制差( $\text{HbA}_{1c} > 8.5\%$ )或反复发生低血糖、初诊高血糖( $\text{HbA}_{1c} > 9.5\%$ )、合并感染、创伤等应激状态的老年糖尿病患者,采用三次餐时速效/短效胰岛素+晚睡前长效(基础)胰岛素皮下注射,初用者起始剂量为  $0.2 \sim 0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,其中 1/3~1/2 设为基础胰岛素用量,其余用于三餐前,根据血糖水平和变化调整胰岛素用量,经每日多次胰岛素注射控制血糖、纠正糖毒性、改善胰岛  $\beta$  细胞功能后,可减少胰岛素注射次数甚至停用胰岛素(多为新诊断患者);

⑤CSII,半智能的胰岛素泵可模拟全天不同生理活动和多餐进食对胰岛素的需求、经特制皮下留置针持续注射胰岛素,更有利于全天血糖的平



稳控制和减少低血糖风险,胰岛素用量推荐先经过 4 次/d 注射模式预估每日用量,转换时减少 10%~20% 的总量,根据基础胰岛素用量设置日间、夜间和凌晨每小时胰岛素用量,根据餐时胰岛素用量设置三餐前胰岛素大/中剂量,根据多点血糖监测调整各时点胰岛素用量至血糖控制稳定达标,且不发生低血糖,适用于胰岛素分泌缺乏(包括长糖尿病病程、LADA)需长期每日多次胰岛素注射、有一定自我管理能力的老年糖尿病患者,需较快纠正高血糖(包括新诊断、感染/应激/创伤伴高血糖院内救治患者)的短期强化胰岛素治疗,不建议用于长期血糖控制不佳、合并肾功能病变的老年患者;

⑥静脉胰岛素注射,用于糖尿病急性并发症,如高血糖高渗状态(HHS)、DKA,慢性并发症如糖尿病足(DF)以及重症感染、创伤救治、危重症患者救治、肠外营养支持等情况。

### 3. 降糖药物应用后的疗效评估和剂量调整

患者治疗方案疗效观察和后续的治疗调整是重要环节。安排进一步随诊、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、了解患者生活方式(饮食、运动)情况、用药依从性等,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 77440 例 ≥65 岁患者进行回顾性调查<sup>[181]</sup>,用胰岛素和磺酰脲治疗组的 HbA<sub>1c</sub> 平均控制水平在 7.7% 和 7.0%,优化管理对结局起很大改善作用。原则上,常用胰岛素治疗剂量 <50 U/d,大于此剂量,提示存在 IR 且增加 AS 和视网膜、肾脏微血管病变进展的风险<sup>[182]</sup>,需注意评估 IR 的原因并给予纠正,非急性应激因素患者需严格控制能量摄入、联合 GLP-1RA 或 OAD 调整降糖治疗模式。降糖治疗中常见血糖波动现象,过大的血糖波动是加重血管损伤和发生低血糖的危险因素。T2DM 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<sup>[183-184]</sup>。TIR>70% 的标准也是老年胰岛素治疗患者血糖管理的目标。

### 4. 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治疗方法,但目前尚无在

老年患者应用的适应证。

## 十一、老年 T2DM 患者心血管危险因素的综合防治

### 要点提示:

●一般情况下,老年糖尿病合并高血压的血压控制目标为 <140/85 mmHg,已有 DKD 或合并肾损伤血压控制标准调整至 <130/80 mmHg,但不宜 <110/60 mmHg,有脑梗死、长期血压控制不良的老年患者血压 <150/80 mmHg 即可。(A, I)

●血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACE-I)类降压药是老年糖尿病患者首选和基础用降压药。(A, I)

●老年糖尿病患者血脂异常重点关注 LDL-C,应使用他汀类药物按心血管危险分层控制在要求范围内。(A, I)

●控制高尿酸血症是老年糖尿病患者重要的管理目标之一。糖尿病合并单纯高尿酸血症,血尿酸控制在 <420 μmol/L 即可,如合并高尿酸相关肾病,血尿酸需降至 <360 μmol/L(对于有痛风发作的患者 <300 μmol/L)。(A, I)

●控制心血管危险因素,还需注意阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、体重管理、纠正高同型半胱氨酸血症、安全应用抗血小板聚集药物。(A, I)

●老年糖尿病患者面临多疾病药物治疗,需关注药物间相互作用,降低多重用药风险。(A, I)

### 1. 合并高血压的管理

推荐采用合格的上臂式家用自动电子血压计,结合家庭、诊室坐位血压测量获取 2 次以上血压值进行评估<sup>[185-186]</sup>,老年高血压诊断标准与中青年相同。(表 6, A)

表 6 老年人群血压水平定义与分级(mmHg)<sup>[187]</sup>

分级*	SBP	DBP
正常血压	<120	<80
正常高值	120~139	80~89
高血压 <sup>#</sup>	≥140	≥90
1 级高血压	140~159	90~99
2 级高血压	160~179	100~109
3 级高血压	≥180	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	<90

\*SBP 与 DBP 分属不同级别时,以较高级别为准;单纯收缩期高血压按照 SBP 水平分级

<sup>#</sup>家庭血压值的高血压诊断标准为 ≥135/85 mmHg(对应于诊室血压的 140/90 mmHg)

一般情况下,老年糖尿病合并高血压患者血压控制目标为 $<140/85$  mmHg。控制高血压以改善相关心脑血管病结局为目的,鉴于老年、糖尿病加高血压 3 个 CVD 危险因素共存,2017 年 CDS<sup>[188]</sup>将糖尿病合并高血压的控制标准调整至 $<130/80$  mmHg。糖尿病患者降压治疗应掌握“早起步早获益”的原则,尽早检出且在生活方式管理的基础上,初始即将血压控制 $<130/80$  mmHg 才能远期获益<sup>[189]</sup>。血压处于 $130\sim140/80\sim90$  mmHg 水平,经 3~6 个月以上生活方式干预无效应起始药物治疗<sup>[190]</sup>。新诊断、心脑血管病变轻微、能耐受更好血压控制患者,可逐步达到血压 $130/80$  mmHg,但不宜 $<110/60$  mmHg。合并 DKD 以白蛋白尿排出为主的老年糖尿病患者,需控制血压 $<130/80$  mmHg,以减轻肾脏负荷。已有脑梗死、长期血压控制不良的老年患者,血压不宜控制过低, $<150/90$  mmHg 即可。

ARB 或 ACE-I 类降压药是老年糖尿病患者首选和基础降压用药,其次可选长效或缓释钙离子拮抗剂(CCB)和/或选择性 $\beta$ 受体阻断剂,慎用利尿剂,尤其是合并高尿酸血症、肾脏功能不全患者。早期起始药物降压患者,单药治疗有效率高。对高血压病程较长或血压水平较高的患者,提倡尽早开始不同降压机制的药物联合治疗,效益互补。初用降压药物时,需酌情从小(半)剂量开始服用,分阶段逐步将血压降至目标值<sup>[191]</sup>。

对接受降压药治疗的老年患者,需督促居家进行全天候(常用早晨、上午、下午、晚间 4 个时段)自我血压监测,观察并记录血压波动的影响因素,定期与专科医生、护士交流,以便调整降压治疗方案。

## 2. 血脂异常的管理

高 TG 血症和低 HDL-C 血症是糖尿病常见血脂异常类型,LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化(AS)关系密切<sup>[192]</sup>。合并 ASCVD 相关疾病或检测指标异常的糖尿病患者,LDL-C 需降至 $<2.6$  mmol/L,有其他心脑血管病变因素(高危)患者应 $<1.8$  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,应长期服用他汀类药物。他汀类单药 LDL-C 未达标,推荐联用胆固醇吸收抑制剂依折麦布 $5\sim10$  mg/d。有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、藻酸双酯钠及联合依折麦布)。合并单纯高 TG 血症患者(LDL-C 正常),首先减少脂肪摄入,TG 水平在 $2.26\sim5.50$  mmol/L 患者,可使用烟酸类(高尿酸血症者不适用)或贝特类降脂药,TG $\geq 5.65$  mmol/L 首选贝特类降脂药。

## 3. 控制高尿酸血症

血尿酸 $\geq 420$   $\mu\text{mol/L}$  时尿酸盐可向组织、关节腔析出(不分性别),故以此为高尿酸血症的诊断标准<sup>[193]</sup>。老年人群较中青年人群高尿酸血症检出率高,但痛风发作和痛风石较少<sup>[194-195]</sup>。老年糖尿病合并高尿酸血症更常见,国内报道约 $20\%\sim40\%$ 。高尿酸血症也是 AS、外周神经病变的独立危险因素,控制高尿酸血症是老年糖尿病患者重要管理目标之一。目前推荐的控制目标为糖尿病合并单纯高尿酸血症,血尿酸控制正常( $<420$   $\mu\text{mol/L}$ )即可,如合并高尿酸相关肾脏病变,血尿酸需降至 $<360$   $\mu\text{mol/L}$ (有痛风发作患者 $<300$   $\mu\text{mol/L}$ )。通过生活方式(低嘌呤饮食、戒烟酒、多饮水)血尿酸未达标患者,应服用降尿酸药物。老年人推荐服用抑制嘌呤合成类药物(别嘌呤醇、非布司他),小剂量起始,逐步降低血尿酸水平至目标值。如用促尿酸排出的药物苯溴马隆,需注意关注肾功能变化和碱化尿液,可辅用碳酸氢钠(少量多次)维持尿 pH 在 $6.2\sim6.9$ ,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。别嘌呤醇主要从肾脏排出,CKD 3~4 期需减量,5 期禁用。非布司他用于 CKD 4~5 期患者可减量( $20$  mg/d)<sup>[196]</sup>。

## 4. 体重管理

$>50\%$  的老年糖尿病患者超重或肥胖。体重管理以适中为宜(BMI  $20\sim25$   $\text{kg/m}^2$ )<sup>[197]</sup>,不建议单纯以体重变化衡量是否达标,老年糖尿病患者腰围测量(腹型肥胖男性 $\geq 90$  cm,女性 $\geq 85$  cm)较 BMI 更能反应体脂沉积和 IR 情况,尤其是胰岛素治疗患者,腰围增长提示饮食过量,应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,肥胖患者适度控制热量摄入,消瘦患者增加热量供给,两种情况均需调整饮食结构,适度增加有氧运动和抗阻力(增肌)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<sup>[198-199]</sup>。

老年 T2DM 代谢指标的控制标准见表 7。(A, I)

表 7 老年 T2DM 多项代谢指标的控制标准

项目	一般控制标准	严格控制标准	调整期可接受标准
血压 (mmHg)	<140/85	<130/80	<150/90
适用条件	复杂病情,长病程,合并脑血管病变	短病程,合并 DKD 蛋白尿者	有缺血性心脑血管病史,长期高血压未控制
LDL-C (mmol/L)	<2.6	<1.8	<4.4
适用条件	无心脑血管病史,CVD 风险中等	有心脑血管病史,CVD 风险高	无心脑血管病史,CVD 风险低
TG (mmol/L)	<2.5	<1.7	<3.5
适用条件	无胰腺炎病史,CVD 风险中等	有胰腺炎病史,CVD 风险高	无胰腺炎病史,CVD 风险低
血尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	<420	<360	<300
适用条件	单纯高尿酸血症	有痛风病史,合并肾病	痛风合并痛风石,肾病

## 5. 抗血小板聚集药物

适用于心脑血管病二级预防。阿司匹林是首选、公认对心血管有保护作用的抗血小板聚集药物,使用方便,每日 75~100 mg,空腹服用并注意防范消化道出血。如有纤维蛋白原增高、存在高凝状态或对阿司匹林不耐受患者,可用硫酸氢氯吡格雷 (50~75 mg qd) 或西洛他唑 (50 mg bid, 下肢 AS 病变者优选)<sup>[200-202]</sup>。

## 6. 其他 CVD 危险因素的控制

OSAS 是公认的心脑血管病不良结局的危险因素。易发生于体型肥胖、短颈和老年人中,以晨起 FPG 升高为特征的老年糖尿病患者,需就诊行睡眠呼吸暂停监测,确诊 OSAS 佩戴合适的正压呼吸机,有助于改善病情,降低心脑血管病变和死亡风险。吸烟是 CVD 和肺损伤明确的危险因素,老年糖尿病患者强烈建议戒烟并评估血管、肺功能;已戒烟者仍需关注血管、肺功能评估,及时发现异常,尽早开始相关治疗。高同型半胱氨酸血症是老年糖尿病患者大血管病变危险因素<sup>[203]</sup>,确诊后需调整饮食结构(多食蔬菜),可辅用叶酸 (2.5~5.0 mg/d) 治疗。

## 7. 联合用药需注意药物间的相互作用

老年糖尿病患者常多病共存及多种药物治疗,需注意药物间的相互作用。升高血糖的药物包括: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、质子泵抑制剂(奥美拉唑)等。升高血尿酸的药物: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)。降低血尿酸的药物:氯沙坦、非诺贝特<sup>[177,204-205]</sup>。

## 十二、糖尿病急性并发症

糖尿病急性并发症是指任何原因引发与血糖

相关的人体急性代谢异常,主要包括 DKA、HHS 和糖尿病相关低血糖。

### 要点提示:

●老年糖尿病患者需尽可能控制血糖在可接受范围内,避免发生 DKA 和 HHS。(A, I)

●补液是 DKA 及 HHS 首要治疗措施,推荐首选 0.9% 氯化钠注射液。原则上先快后慢,随后的补液速度需根据患者脱水程度、电解质水平、尿量、心肾功能等调整。(A, I)

●DKA 和 HHS 患者,与补液同时开始胰岛素治疗,推荐采用连续静脉输注 0.1 U/(kg·h),以后根据每小时血糖变化情况调整胰岛素输注量。(A, I)

●DKA 患者在血钾<5.2 mmol/L 并有足够尿量(>40 ml/h)时即开始静脉输注补钾。(B, IIa)

●DKA 患者合并有严重酸中毒(pH<7.0)需适当静脉输注补充碳酸氢钠注射液。(B, IIa)

●HHS 患者静脉补液首选 0.9% 氯化钠注射液,有条件者可饮用温开水,当血糖下降至 16.7 mmol/L 时,开始静脉输注补充 5% 葡萄糖注射液。(B, IIa)

●DKA 和 HHS 治疗过程中需避免发生严重低血糖和低钾血症。(B, I)

### 1. DKA

DKA 因绝对或相对胰岛素缺乏(IR、升糖激素增加)导致体内糖利用严重障碍,糖异生增加,脂肪分解,酮体生成过多在血中蓄积引起代谢性酸中毒,老年患者常因感染、创伤、手术、脑卒中、心肌梗死以及胰岛素减量或中断等诱发<sup>[206]</sup>。DKA 是糖尿病严重并发症之一,应用胰岛素使 DKA 死亡率低于 5%,老年较中青年患者患病率低但死亡率高(5%~16%)。



DKA 常呈急性发病。发病前有高血糖临床表现(多尿、烦渴多饮、体重下降),46% 患者出现弥散性腹痛,更多患者有恶心、呕吐<sup>[207]</sup>。50% 的患者有不同程度意识障碍(头痛、烦躁、嗜睡等), <25% 的患者出现意识丧失<sup>[208]</sup>。较严重的患者

呼吸深快,呼气中可有烂苹果味。疑似 DKA 患者需检查血糖、BUN、Cr、血清酮体、电解质、血渗透压、血常规、尿常规、尿酮体、血气分析、心电图等。DKA 根据酸中毒严重程度分为轻、中和重度(表 8)。

表 8 DKA 诊断标准及分类

检测项目	DKA		
	轻度	中度	重度
血糖(mmol/L)	>13.9	>13.9	>13.9
血 pH	7.25~7.30	7.00~7.24	<7.00
碳酸氢盐(mmol/L)	15~18	10~15	<10
血或尿酮体	阳性	阳性	阳性
血或尿 $\beta$ -羟基丁酸(mmol/L)	>3.0	>3.0	>3.0
阴离子间隙	>10	>12	>12
神志状态	清醒	清醒/嗜睡	嗜睡/昏迷

DKA 治疗原则为尽快纠正酮症/酸中毒和水电解质失衡,同时积极寻找和消除诱因,防治并发症,降低病死率。

(1)纠正容量缺失:静脉补液有助于改善肾脏灌注,降低 IR<sup>[209]</sup>。心、肾功能正常患者初始补液推荐使用生理盐水,最初 2~4 h 补液速度为 500~1000 ml/h。之后补液速度取决于脱水程度、电解质水平、尿量等。老年患者,特别是有心、肾功能不全患者应经常评估心、肾及神经系统状况,以防止补液过多。一旦血糖降至 11.1~13.9 mmol/L,可考虑更换含有 5%~10% 的葡萄糖(避免低血糖),同时持续给予胰岛素,直到纠正酮症<sup>[210]</sup>。

(2)胰岛素:多数 DKA 患者需接受静脉输注胰岛素,直到 DKA 纠正,恢复正常饮食,可改为皮下注射胰岛素治疗。血糖较高患者起始静脉持续胰岛素输注量为 0.1 U/(kg·h),若第 1 小时内血糖下降不足 10%,则增至 0.14 U/(kg·h)<sup>[211]</sup>。当 DKA 患者血糖降至 13.9 mmol/L 时,应减少胰岛素输注量至 0.05~0.10 U/(kg·h),并开始给予 5% 葡萄糖液,根据血糖水平调整胰岛素给药速度,持续进行胰岛素输注直至 DKA 缓解。缓解标准为血糖<11.1 mmol/L,血清酮体<0.3 mmol/L,血清  $\text{HCO}_3^- \geq 15 \text{ mmol/L}$ , pH>7.3,阴离子间隙 $\leq 12 \text{ mmol/L}$ <sup>[211]</sup>。

(3)补钾:几乎所有 DKA 患者有严重低钾,需补钾治疗。但在就诊时,因酸中毒血钾可正常或稍高,随着起始胰岛素治疗,血钾离子随葡萄糖转入细胞内,抑制酮体生成,酸中毒逐渐缓解,血钾

明显下降。在开始胰岛素及补液治疗后,如果血钾<5.2 mmol/L 则需静脉补钾,一般在每升输入溶液中加入氯化钾 1.5~3.0 g,以保证血钾在正常水平。如治疗前已有低钾血症,尿量 $\geq 40 \text{ ml/h}$ 时,在补液和胰岛素治疗同时补钾。严重低钾血症可危及生命,若血钾<3.3 mmol/L,应优先进行补钾治疗,当血钾升至 3.5 mmol/L 时,再开始胰岛素治疗,以免发生心律失常、心脏骤停和呼吸肌麻痹<sup>[211]</sup>。合并肾功能不全患者补钾需谨慎。

(4)纠正酸中毒:补充胰岛素终止酮体再生成是 DKA 纠正酸中毒的主要措施,静脉输注碳酸氢盐并非 DKA 常规治疗方式。既往研究<sup>[212]</sup>未显示应用碳酸氢钠治疗可缩短 DKA 治愈、住院时间及减少死亡率。但严重代谢性酸中毒可能引起心肌受损、脑血管扩张、胃肠道出血及昏迷等严重并发症。故推荐仅在 pH<7.0 的患者考虑适当补碱治疗<sup>[211]</sup>。首次静脉滴注 5% 碳酸氢钠液 125 ml 后,每 2 h 测定 1 次血 pH 值,2~6 h 重复,直至 pH 维持在 $\geq 7.0$ 。

治疗过程中,需监测心脑血管病变和肾功能变化,防止应激性胃肠道出血(予抑制胃酸制剂)。纠正 DKA 后,需对患者进行防止复发的教育,并调整降糖治疗方案。

## 2. HHS

HHS 是糖尿病严重急性并发症之一,临床以严重高血糖、脱水和意识障碍、血浆渗透压显著升高而无明显 DKA 为特征。HHS 多发生于老年糖尿病患者,死亡率为 50%,老龄重症患者高达 67%<sup>[213]</sup>,

远高于 DKA<sup>[214]</sup>。HHS 发病率为 30%~40%，起病隐匿，无糖尿病史<sup>[215]</sup>。多数 HHS 患者有多尿、烦渴、虚弱、视物模糊和精神状态进行性下降病史<sup>[216]</sup>。就诊时多数患有感染性疾病或其他疾病，导致入水量不足，因延迟就医而发病。院内老年患者常继发于心脑血管病限制入水量后。体格检查时，HHS 患者常有明显脱水、黏膜干燥、皮肤弹性下降及低血压的体征<sup>[216]</sup>。病情加重后主要表现为脱水和神经系统症状和体征，如淡漠、嗜睡、定向力障碍、幻觉、昏迷和病理征阳性。

(1) HHS 实验室诊断参考标准<sup>[208]</sup>为：血糖  $\geq 33.3$  mmol/L；有效血浆渗透压  $\geq 320$  mOsm/L；血清  $\text{HCO}_3^- \geq 18$  mmol/L 或动脉血 pH  $\geq 7.3$ ；尿糖呈强阳性，而血清酮体及尿酮体阴性或为弱阳性；阴离子间隙  $< 12$  mmol/L。

(2) 治疗：HHS 治疗主要包括纠正脱水和降低血糖，同时纠正电解质和酸碱失衡，以及去除诱因和治疗并发症。

① 补液。诊治过程中需监测血清渗透压，避免快速矫枉过正的并发症。输入生理盐水速度为 15~20 ml/(kg·h)<sup>[211]</sup>，随后补液速度根据脱水程度、电解质水平、血浆渗透压、尿量等进行调整。无胃肠道禁忌者，部分液体补充可饮用温开水，既能直接补充等渗液体，也能减轻血循环负担。24 h 总补液量为 80~100 ml/kg。每小时检测或计算有效血浆渗透压[公式： $2 \times ([\text{Na}(\text{mmol/L}) + \text{血糖}(\text{mmol/L})]$ 。当补足液体而血浆渗透压不再下降或血钠升高时，可考虑给予 0.45% 生理盐水。24 h 血钠下降速度  $\leq 10$  mmol/L<sup>[217]</sup>。HHS 患者补液可降低血糖，当血糖下降至 16.7 mmol/L 时，需补充 5% 的含糖液体<sup>[211]</sup>。

② 静脉补液的同时使用胰岛素治疗<sup>[40]</sup>。使用原则与治疗 DKA 大致相同，以 0.1 U/(kg·h) 持续静脉输注。HHS 降糖速度不宜过快，当血糖降至 16.7 mmol/L 时，应降低胰岛素滴注速度至 0.02~0.05 U/(kg·h)，同时续以葡萄糖溶液静脉点滴，并调整胰岛素用量和葡萄糖浓度，使血糖维持在 13.9~16.7 mmol/L，直至高血糖危象表现消

失<sup>[211]</sup>。治疗中需避免严重低血糖发生<sup>[218]</sup>。

③ 补钾。HHS 患者总体钾低，缺乏程度少于 DKA 患者。建议在浓度低于 3.3 mmol/L 时给予钾，而浓度高于 5.5 mmol/L 时无需补钾<sup>[219-220]</sup>。

④ 抗凝治疗。HHS 患者静脉血栓发生风险显著高于 DKA 患者，除非有禁忌证，建议患者住院期间接受低分子肝素预防性抗凝治疗<sup>[221]</sup>。

⑤ 连续性肾脏替代治疗。早期给予连续性血液净化疗法(CRRT)能有效减少并发症，减少住院时间，降低患者病死率。CRRT 可平稳有效地补充水分和降低血浆渗透压，可清除循环中的炎性介质、内毒素，减少多器官功能障碍综合征等严重并发症。CRRT 治疗 HHS 是相对较新的治疗方案，尚需更多研究以验证治疗预后<sup>[222]</sup>。

### 3. 糖尿病相关低血糖

要点提示：

● 老年糖尿病患者应进行低血糖风险评估，制定个体化治疗方案，将低血糖风险降至最低。(A, I)

● 糖尿病前期发生的反应性低血糖，以饮食结构、分餐调整为主，必要时辅用糖苷酶抑制剂。(C, IIa)

● 对应用有发生低血糖倾向降糖药的老年糖尿病患者和家属，需进行预防和处理低血糖的知识宣教，鼓励 SMBG，争取早发现、早处置，避免严重低血糖的伤害。(B, I)

● 有中重度低血糖发生、糖尿病病程长且并发症和合并症多、脏器功能不全、自理能力差、预期寿命有限的老年患者血糖控制标准需放宽，严防低血糖再发。(A, I)

引起低血糖原因很多，糖尿病相关低血糖是指糖调节异常、胰岛素释放异常和降糖治疗不适当引发的低血糖，糖尿病患者血糖  $\leq 3.9$  mmol/L 界定为低血糖。以血糖调节异常低水平和对人体损伤程度，将低血糖分为 1~3 级<sup>[40]</sup>(表 9)，其中 2、3 级对中枢神经系统有不同程度损伤，3 级持续时间超过 6 h(有脑缺血病变者时间更短)未纠正，可导致脑组织不可逆损伤(植物人)或致死亡。

表 9 低血糖分级处置方法

分级	血糖 (mmol/L)	低血糖症状	认知功能 异常	意识 障碍	处置方法
1	3.0~3.9	无/有	无	无	经口食用 20~50 g 糖类食品; 症状未完全改善, 10 min 后可重复
2	<3.0	有	无/有	无	经口饮用含糖溶液 50~100 ml, 继续食用 20~50 g 糖类食物; 症状未完全改善, 10 min 后可重复
3	无特定血糖界限	有意识和/或躯体改变, 需要他人帮助	有	有	急送医疗单位救治; 静脉注射葡萄糖液(酌情选定浓度和液量); 如意识障碍轻, 能正常吞咽时, 尽早饮用含糖溶液 100 ml, 症状无缓解, 10 min 后可重复。

有条件即检测血糖, 明确低血糖诊断。重症急送医院救治, 有条件同时留取血标本检测血胰岛素。

人体正常糖调节维护需要糖利用和糖异生(内生糖)的平衡, 及降糖激素(胰岛素)和升糖激素(胰高血糖素为主、糖皮质激素、肾上腺素等)分泌的协调。任何引起糖利用或血中胰岛素水平不当增加、糖异生或升糖激素减弱的因素均能引发低血糖。老年 T2DM 低血糖常见原因:

(1)糖调节异常相关低血糖。T2DM 发展的初始阶段表现为胰岛  $\beta$  细胞对葡萄糖刺激的胰岛素释放反应延迟, 引起进餐(糖负荷)后 3~4 h 发生反应性低血糖, 这种情况下发生低血糖的交感神经反应症状(心悸、饥饿、出汗)较明显, 有时需补充糖类食物才能缓解症状, 但一般不会发生严重低血糖。

(2)胰岛素水平不当增加。因注射胰岛素或无明确诱因, 体内存在胰岛素自身抗体, 不受进食调节发生抗体与胰岛素分离, 导致血中胰岛素水平不当增加, 引发不同程度低血糖。对无明确饮食、降糖药相关的低血糖发生, 需检测血胰岛素和胰岛素自身抗体加以鉴别。

(3)降糖治疗相关低血糖。应用胰岛素或胰岛素促泌剂治疗过程中, 因药物剂量增加致血中胰岛素含量过多降低血糖, 或在原治疗剂量时因患者进食量减少、排出增加(呕吐、腹泻等)、运动消耗增加减少了对胰岛素的需求, 均可引发低血糖。这类低血糖的严重程度和危害受药物剂量和持续时间的影响差别很大, 是临床关注重点。应用有抑制肝糖原分解的非胰岛素促泌剂类降糖药(二甲双胍、GLP-1RA 和 DPP-4i)可在有低血糖倾向时, 抑制患者自身糖异生能力导致低血糖发生。

老年糖尿病患者肠促胰素分泌减低, 肝糖原储存和释放功能减弱, 自身调节低血糖的能力下降, 肝肾功能减退且服用多种药物, 在糖尿病治疗过程中更易出现低血糖<sup>[223-224]</sup>, 甚至因低血糖症急诊的频率超过高血糖症<sup>[225]</sup>。伴有交感神经功能减退

的老年糖尿病患者, 对低血糖的感应降低, 可出现无症状低血糖、非特异神经症状(言语不当、思维混乱、行为怪异)或直接进入低血糖昏迷。合并有严重心脑血管病变的老年糖尿病患者, 可因低血糖增加心脏负荷诱发心律失常、HF, 交感神经兴奋出汗(循环血量减少)、血管收缩(供血不足)可诱发心肌梗死、脑梗死, 甚至死亡。老年患者反复发生低血糖可增加认知障碍和阿尔茨海默病(AD)的进展<sup>[226-227]</sup>, 影响心理健康<sup>[228]</sup>, 增加跌倒风险, 延长住院时间和增加死亡率<sup>[229]</sup>。

防治低血糖, 患者教育和饮食管理最重要。注意调整饮食结构和进餐顺序, 老年糖尿病患者需要增加蔬菜量(0.5~1.0 kg/d)、增加优质蛋白质(推荐奶蛋)、控制主食量(粗细搭配)、低油脂、低盐, 进餐时前 10 min 仅进食汤菜, 10 min 后开始摄入主食<sup>[230]</sup>, 避免进食太快, 有利于降低胃肠对糖类食物的消化吸收速度, 减少餐后胰岛素释放; 或采取主食分餐, 可避免反应性低血糖发生, 必要时辅用糖苷酶抑制剂治疗。老年患者应避免过多饮酒增加低血糖风险。

避免过多依赖胰岛素或胰岛素促泌剂降糖, 有利于降低低血糖发生风险。需要胰岛素或胰岛素促泌剂治疗的老年糖尿病患者, 能自己调整饮食量、运动量和降糖药量三者的平衡, 对预防低血糖发生至关重要。根据 SMBG 数据选择合适剂型的降糖药, 控释、缓释包装和长效胰岛素促泌剂等, 释放更多血糖依赖性促胰岛素, 低血糖风险较小。长效胰岛素+OAD 模式较预混胰岛素低血糖发生少。有夜间低血糖倾向患者, 可将长效胰岛素调至早餐前注射。

出现低血糖症状时, 应及时测定血糖。不同程度低血糖时补充糖的建议见表 9。正在服用糖苷酶抑制剂的患者需直接摄入葡萄糖制剂。纠正低血糖后需仔细分析诱因, 找出解决方法, 避免再



发。补充糖制剂的持续时间参考引发低血糖的原因,药物所致需持续关注至药物作用期结束。有中重度低血糖发生、糖尿病病程长且并发症和合并症多、脏器功能不全、自理能力差、预期寿命有限的老年患者,血糖控制标准需放宽,严防低血糖再发。

### 十三、糖尿病慢性并发症

糖尿病慢性并发症是指长期高血糖使血管、相应脏器组织和细胞及功能受损甚至导致衰竭、威胁生命的一系列病变过程。临床上主要分为糖尿病大血管病变和微血管病变。

#### 1. 糖尿病大血管病变

糖尿病大血管病变包括心脑血管(动脉)血管和多发外周 AS 所致脏器缺血性病变引发的功能不全。老年糖尿病患者合并大血管病变的总体治疗原则是早期评估、危险因素综合控制、因人施治权衡效益风险,减少脏器损害、降低致残、致死率。

##### (1) 老年 T2DM 心脑血管病变的综合防治

多重心血管危险因素共存,加之增龄效应<sup>[231]</sup>,缺血性心脑血管病变是老年 T2DM 患者的主要死因,我国脑卒中危害大于冠心病<sup>[232]</sup>。美国 10 年预防研究<sup>[233]</sup>和瑞典研究<sup>[234]</sup>结果显示,多因素综合优质管理可降低心脑血管病变死亡率,甚至其死亡、心梗及卒中风险可与正常人群相似。国内外指南<sup>[235]</sup>将动脉粥样硬化性心脑血管病(ASCCVD)的防治策略定为一级预防,二级预防是防止已发生的临床 ASCCVD 事件再发、降低致残率和病死率,并改善患者生存质量。

##### ① 老年糖尿病合并 CVD 的综合管理

###### 要点提示

● 伴发高血压、高 LDL-C 血症患者可加重 CVD 的发生发展。(A, I)

● 应每年评估 CVD 的风险因素。(B, I)

● 多因素综合优质管理(控制四高及抗血小板治疗)可显著降低 CVD 的死亡风险。(A, I)

● 伴有多支冠脉病变患者,可出现无症状心肌梗死、非典型 HF、心源性猝死等严重 MACE。(B, I)

● 合并 ASCCVD 患者,无禁忌证时优先选择联合 GLP-1RA 或 SGLT2i 类降糖药。(A, I)

老年糖尿病伴发的 CVD 包括 AS 导致的缺血

性冠状动脉供血不足或闭塞(冠心病);糖尿病微血管病变所致心肌病变、心脏自主神经病变可引发心律失常、对心肌缺血感应的缺失,高血压引起心室肥厚、舒张功能减退(HF),长病程的老年患者常伴有多支冠脉病变,临床上可出现无症状心肌梗死、非典型 HF、心源性猝死等严重 MACE<sup>[236-237]</sup>。

老年患者就诊时需对 AS 进行血管超声筛查,确定病变程度(高风险患者酌情尽早行冠状动脉 CT 血管造影)、分级管理定位,其后每年进行相关评估。冠心病预防包括长期坚持行之有效的生活方式干预(基本措施),综合管理伴存的其他 ASCCVD 危险因素(控制四高,抗血小板聚集治疗),力争达到良好控制目标,有助于延缓 AS 进展,避免发生冠脉事件。对于已确诊无症状冠心病的老年糖尿病患者,需认真进行扩冠、抗凝、调脂、稳定斑块等多元化治疗,避免发生严重冠脉事件。对已经发生临床心肌梗死的老年糖尿病患者,需在心脏专科的指导下采取积极有效的治疗措施,防止并发症(包括心脏破裂、严重心律失常、HF、心源性休克、栓塞、室壁瘤等)的发生,以降低病死率。有 CVD 危险因素的老年 T2DM 患者,无禁忌证时优先选择联合 GLP-1RA 或 SGLT2i 类降糖药物<sup>[238]</sup>,且需关注防止发生低血糖,可酌情适当放宽血糖控制标准。应用胰岛素促泌剂和/或胰岛素治疗的老年患者,可考虑调换成缓释或控释包装的胰岛素促泌剂或基础胰岛素+非胰岛素促泌剂类降糖药。对于高龄、衰弱的糖尿病患者需量情而定可行的防治措施。

老年糖尿病患者可因微血管病变伴存心脏自主神经病变、心肌病变,就诊时需行相关检查。发生心律失常、HF,需在心脏专科及时就治疗。

##### ② 老年糖尿病合并脑血管病的综合防治

###### 要点提示:

● 老年糖尿病患者均需对脑血管病变的风险因素进行评估。(A, I)

● 脑梗死一级预防包括生活方式管理和戒烟、积极控制血压、血糖和 LDL-C 在理想水平。(A, I)

● 脑梗死二级预防, LDL-C 需控制在 <1.8 mmol/L。血压不宜控制过严, <150/85

mmHg 为可接受标准,待病情稳定后逐步调整血压 $<140/80$  mmHg。(A, I)

●在饮食管理的基础上,单药或联合两种以上非胰岛素促泌剂治疗的老年患者,力争  $HbA_{1c}<7.0\%$ ,需胰岛素或胰岛素促泌剂治疗的患者,有低血糖风险,血糖控制标准需酌情放宽,  $HbA_{1c}<8.5\%$  为可接受标准,餐后或随机血糖应 $<13.9$  mmol/L。尤其要避免发生 HHS,加重或诱发再次脑梗死。(A, I)

老年糖尿病合并脑血管病变 90% 以上是缺血性脑梗死<sup>[239-240]</sup>,近 1/3 卒中患者病因与颈动脉重度狭窄和易损斑块脱落有关,老年患者合并 HF、钙化性心脏瓣膜病患者心瓣膜的栓子脱落,也是卒中发生的危险因素。伴有脑血管病的老年糖尿病患者,可表现为急性脑梗死病灶部位的神经功能缺损、失语、意识障碍、谵妄、淡漠、焦虑抑郁、认知障碍等症状,少数患者表现为无症状性脑梗死。

确诊患者需评估脑血管病变风险因素,包括颈动脉听诊、神经系统体征、运动能力和认知功能的检查,代谢相关指标、AS(颈动脉、下肢动脉血管超声)和栓塞风险(心脏超声)相关检查,酌情进行头部 CT、磁共振成像(MRI)及血管成像筛查颅内病变。脑梗死的一级预防包括生活方式管理和戒烟、积极控制血压、血糖、LDL-C 在理想水平(参见前节)。如发现动脉壁小斑块形成或颅脑 CT/MRI 发现小缺血灶,即要开始抗血小板药物治疗(注意与脑小血管病鉴别<sup>[241]</sup>)。二级预防针对已发生脑梗死者,重点防止梗死再发,降低致残率和病死率,并改善患者的生存质量。对遗留肢体运动障碍的老年患者,坚持适度的肢体运动康复治疗能改善预后<sup>[242]</sup>。LDL-C 需控制在 $<1.8$  mmol/L。血压不宜控制过严, $<150/85$  mmHg 为可接受标准,待病情稳定后逐步调整血压 $<140/80$  mmHg。西洛他唑联合阿司匹林双抗血小板聚集治疗对预防脑梗死再发有明确获益<sup>[243]</sup>。在饮食管理的基础上,单药或联合两种以上非胰岛素促泌剂治疗的老年患者,血糖控制  $HbA_{1c}<7.0\%$ ;需胰岛素或胰

岛素促泌剂治疗的老年患者,因有低血糖风险,血糖控制标准需酌情放宽,  $HbA_{1c}<8.5\%$  为可接受标准,餐后或随机血糖应 $<13.9$  mmol/L,尤其要避免发生 HHS,加重或诱发再次脑梗死。

## (2)老年糖尿病外周血管病变的综合防治

除心脑血管 AS 性病外,将人体其他大动脉粥样硬化性病变统称为外周动脉疾病(PAD)。广义动脉疾病包括少见的易发生于中青年的自身免疫性大动脉炎、动脉畸形相关的动脉瘤、动静脉瘘、血栓形成等。老年糖尿病如有相关病史者需对后遗症进行评估。老年糖尿病患者发生静脉血栓的风险明显增加,也需注意防范。

### ①下肢血管 AS 性病变(LEAD)

要点提示:

●应定期行足背动脉搏动触诊筛查,酌情行下肢动脉超声检查,周围血管造影检查。(C, IIa)

●纠正不良生活方式(戒烟、限酒、增加运动、控制体重),良好控制血糖、血压、LDL-C、尿酸等代谢指标,可预防下肢动脉病变发生。(A, I)

●明确合并下肢动脉病变者,需严格控制各项代谢指标,并抗血小板治疗。(B, I)

●西洛他唑推荐用于下肢动脉病变有间歇性跛行症状后的长期治疗。(C, IIa)

老年糖尿病患者普遍存在 LEAD,病变程度和进展速度与患者遗传背景、年龄、病程、血糖及伴随其他代谢异常控制水平等密切相关,与心脑血管病变严重程度一致性高,出现下肢动脉闭塞常见于合并冠心病、脑梗死的患者,可做为发生心脑血管严重事件的高危预警。下肢动脉闭塞可引起缺血性下肢运动障碍(间歇性跛行),也是足部溃疡难以愈合、导致截肢甚至死亡的主要原因。

从下肢动脉超声发现斑块到发展至下肢动脉闭塞的病理进程因人而异。糖尿病患者 LEAD 具有多水平、弥散性、长节段、膝下小血管多发、局段性完全闭塞、侧支循环形成差、钙化严重等特征。临床可表现为无症状早期、不同程度间歇性跛行、缺血性静息痛、溃疡或坏疽(重度)3 个阶段。(表 10)

表 10 PAD 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
			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

为降低 LEAD 危害,国内外指南<sup>[40,244]</sup>强烈推荐 LEAD 筛查和防治,一级预防防止或延缓 LEAD 发生;二级预防缓解症状,延缓 LEAD 进展;三级预防血运重建,减少截肢和 CVD 发生<sup>[245-246]</sup>。一项纳入 28 项研究及 17325 名受试者的荟萃分析<sup>[247]</sup>显示,因 LEAD 相关轻度截肢患者 5 年、9 年生存率与癌症相似,提示关注 LEAD 的一、二级预防意义重大。

对每一位老年糖尿病患者均应定期行足背动脉搏动触诊筛查。如足背动脉搏动正常,仅需行下肢动脉超声检查,明确存在 AS 斑块者,按 CVD 一级预防纠正不良生活方式(戒烟、限酒、增加运动、控制体重),良好控制血糖、血压、LDL-C、尿酸等代谢指标,酌情联合抗血小板聚集治疗,定期复查。如足背动脉搏动明显减弱或消失,静息踝肱指数(ABI) > 0.90,无间歇性跛行症状,需严格控制各项代谢指标并抗血小板聚集治疗。如有间歇性跛行症状,ABI ≤ 0.90,提示存在下肢动脉闭塞,除下肢动脉超声外,还需考虑行下肢动脉计算机断层血管造影(CTA)、核磁共振血管造影(MRA)或/和数字减影血管造影(DSA)检查,以明确病变程度是否需要血管重建治疗,至此需要多学科联合评估和管理,此阶段严格控制各项代谢指标,在口服阿司匹林的基础上联合西洛他唑(50 mg bid)<sup>[248]</sup>或贝前列素钠(40 mg tid)<sup>[249]</sup>治疗。如果内科保守治疗无效,患者有外科手术或血管腔内介入治疗的适应症,应及时选择对应的血管重建手术<sup>[250]</sup>,有利于降低截肢率、改善生存质量<sup>[251]</sup>。

西洛他唑是一种磷酸二酯酶抑制剂,可经多途径抑制血小板聚集,抑制血栓形成并可使血管扩张,增加动脉血容量。在对 LEAD 不同程度病变的临床试验中,无论是西洛他唑联合阿司匹林/氯

吡格雷双抗、联合利伐沙班/华法林抗血栓,在改善间歇性跛行症状、延缓 LEAD 进展、协同血管重建手术降低截肢率、提升急性下肢血栓血管内介入治疗后 5 年无截肢生存率<sup>[252]</sup>方面,均有明显获益。推荐用于老年 LEAD 患者有间歇性跛行症状后的长期治疗,初始可短期应用西洛他唑 100 mg bid,长期用量为 50 mg bid。联合其他抗血小板聚集药物有出血征象时,减少其他抗血小板聚集药物剂量。西洛他唑有增加心率的作用,不适用于充血性 HF 的老年患者。不能耐受西洛他唑的患者,可考虑应用己酮可可碱(400 mg tid)或贝前列素钠。

## ②缺血性肠病

缺血性肠病是肠系膜动脉或静脉血栓或栓塞引起供血区局部肠坏死所致的病症,临床上分为急性肠系膜缺血、慢性肠系膜缺血和缺血性结肠炎。高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症所致 AS 及 HF、心瓣膜病、血管炎性病变引起的血栓脱落均是致病因素。合并外周 AS 的老年糖尿病患者是易发人群,出现腹痛、恶心、呕吐、腹泻、便血等肠道病变症状需注意鉴别诊断。腹部 B 超、CT/MR 和选择性血管造影有助于明确病变部位。尽早确诊,采取肠道减压、禁食、营养支持、维持水电解质平衡、控制血糖、血压、抗炎、脏器功能维护等支持治疗,酌情采用扩张血管、溶栓、抗凝、血管介入或血管手术等治疗,发生肠坏死、腹膜炎、局部脓肿伴脓毒血症时需手术治疗。多数患者诊疗及时预后较好,伴发其他脏器功能不全患者诊疗不及时可导致死亡<sup>[253]</sup>。

## 2. 糖尿病微血管病变

### (1)DKD 与 CKD

要点提示:

●推荐所有患者每年至少 1 次进行 UACR 和



eGFR 评估,以指导 DKD 诊断及治疗。(B, I)

●有效降糖治疗、血压控制可延缓 DKD 发生发展。(A, I)

●老年 DKD 患者,需根据其个体化治疗原则,优先选择 RAS 阻断剂治疗、SGLT2i 或 GLP-1RA 的治疗,以改善患者肾脏结局。(A, I)

●DKD 需注意生活方式干预,合理控制蛋白摄入量,目前对非透析病人推荐约 0.8 g/(kg·d) 优质蛋白摄入,合并低蛋白血症的患者蛋白摄入可适当放宽。(B, I)

DKD 是糖尿病主要慢性并发症之一,特征性病理生理改变是肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,使肾小球囊内压增高、系膜细胞和足细胞损伤,最终导致肾小球硬化。DKD 诊断的重要依据是尿中检出微量白蛋白,随尿白蛋白逐渐增多和 eGFR 降低,进展为肾病综合征和终末期肾病,为典型的 DKD 发展过程。DKD 是患者需透析治疗的肾衰竭主要病因,也是糖尿病患者死亡原因之一。

老年糖尿病患者约 1/3 合并肾损伤,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患者慢性肾损伤的主要影

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<sup>[254]</sup>,高血压的占比更大,故治疗时需鉴别病因,对症治疗。老年糖尿病患者均需定期进行 DKD 筛查(UACR、Scr、尿素),异常者需进一步判断肾损伤原因(DKD 或其他疾病所致 CKD)和确定肾功能分期(KDIGO 标准<sup>[255]</sup>,图 2)。DR 是 DKD 诊断的重要依据,并非必备条件(B)。需鉴别的非 DKD 包括高血压肾病、肾动脉狭窄、自身免疫性肾炎和药物肾损害。诊断 DKD 应排除:

- ①患者 eGFR 短期内迅速下降;
- ②无明显微量蛋白尿或出现时间很短,蛋白尿突然急剧增多,短时间出现肾病综合征(B);
- ③尿检提示“活动性”尿沉渣;
- ④顽固性高血压;
- ⑤已确诊的原发性、继发性肾小球疾病或其他系统性疾病;

⑥ACEI 或 ARB 类药物治疗 3 个月内 eGFR 下降超过 30%(B);

⑦影像学检查示肾脏有结石、囊肿、马蹄肾等结构异常,或有肾移植病史(A)。临床诊断有困难时需请肾病科会诊,可通过肾活检明确诊断<sup>[256]</sup>。

KDIGO: 改善全球肾脏病预后组织 Kidney Disease: Improving Global Outcomes				持续性蛋白尿分级描述与范围		
GFR 分级 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) 描述与范围	G1	正常或高	≥90	A1	A2	A3
				正常至 轻微增加	中度增加	显著增加
				<30mg/g <3mg/mmol	30~300mg/g 3~30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
	G2	轻度下降	60~89			
	G3a	轻度至中等	45~59			
	G3b	中等至严重下降	30~44			
	G4	严重下降	15~29			
	G5	肾衰竭	<15			

低风险(如果无其他肾病标志物,无CKD) 中等风险 高风险 极高风险

图 2 CKD 的 KDIGO 分级

DKD 患者生活方式管理包括饮食治疗、运动、戒烟、限酒、限制盐摄入、控制体重等。需合理控制蛋白摄入量,非透析患者推荐摄入优质蛋白约 0.8 g/(kg·d);CKD 早期尿白蛋白>2 g/d 患者推荐蛋白摄入量 0.6 g/(kg·d),补充复方 α 酮酸 0.12 g/(kg·d)<sup>[255]</sup>。合并低蛋白血症患者蛋白摄入可适当放宽,在保证营养的同时避免增加肾脏

负担<sup>[257]</sup>。肾损伤患者需严格控制血糖、血压、血尿酸、血脂和体重至正常水平。对已有肾动脉狭窄、长期高血压、脑动脉硬化严重的老年患者需放宽血压控制标准 SBP 130~150 mmHg。对病程长、血糖长期控制差、胰岛素/胰岛素促泌剂治疗的老年糖尿病患者需放宽血糖控制标准, HbA<sub>1c</sub> <7.5%, FPG <7.5 mmol/L, 2hPG <11.1 mmol/L

即可。

传统 DKD 药物治疗是尽早应用 RAS 抑制剂(需注意检测血钾及 Cr)<sup>[258-260]</sup>及改善肾脏微循环的药物。降糖药物选择上,近年上市的 SGLT2i 增加尿糖排出降低血糖,兼具尿钠排出的作用直接调整 RAS 活性、降低肾小球囊内压、改善 DKD 结局,已成为国内外糖尿病指南中推荐的继二甲双胍后优先选择的降糖药。3 种国内上市的 SGLT2i 研究<sup>[261-265]</sup>结果显示,该类药物心肾保护作用不受年龄和糖尿病病程影响,副作用相当,无禁忌证(泌尿生殖系统感染、营养不良、重度肾功能不全)的 DKD 患者可优先选用。GLP-1RA 可改善 DKD 患者蛋白尿<sup>[266-268]</sup>,适用于肥胖的老年 DKD 患者,有

胃肠功能异常和有胰腺炎倾向的老年患者禁用。老年 DKD 患者常应用胰岛素治疗,因饮食、体重管理不当而加大胰岛素用量(>50 U/d)可加重肾脏负担,联合应用 SGLT2i 或 GLP-1RA 有助于改善预后<sup>[269]</sup>。如患者 eGFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>),进展为肾病综合征或尿毒症并有难以控制或纠正的高血压、顽固性水肿、HF 等表现,合并严重贫血、消化道中毒症状,蛋白质能量消耗、严重代谢紊乱等,需要血液或腹膜透析治疗,应与肾病专科配合进一步治疗。

eGFR 是应用降糖药物的重要参考指标(而非年龄因素)。各类降糖药物在不同肾功能分期应用的限定参考图 3。

CKD 分期 降糖药物	1 - 2	3a	3b	4	5 或血透
二甲双胍	常规应用	常规应用	常规应用	常规应用	常规应用
格列苯脲	常规应用	常规应用	常规应用	常规应用	常规应用
格列齐特	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
格列吡嗪	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
格列美脲	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
格列喹酮	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
瑞格列奈	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
那格列奈	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
米格列奈	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
罗格列酮	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
吡格列酮	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
阿卡波糖	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
伏格列波糖	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
米格列醇	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
西格列汀	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
沙格列汀	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
维格列汀	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
利格列汀	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
阿格列汀	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
达格列净	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
恩格列净	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用
卡格列净	常规应用	常规应用	慎用	慎用	慎用

图 3 不同肾功能各类口服降糖药的应用

## (2) DR 与失明

### 要点提示:

● 每年进行综合性眼检查,及时发现病变,尽早开始治疗。(B, I)

● 良好控制血糖、血压和血脂可预防或延缓 DR 进展。(A, I)

● 对出现黄斑水肿、中度及以上的非增殖性 DR 患者,应由有相关知识和经验的眼科医生进一步管理。(A, I)

白内障、老年性黄斑变性、DR、角膜病、青光眼是我国老年人失明的前 5 大病因,近 10 年 DR 增加了 3 倍<sup>[270]</sup>。DR 是糖尿病特有的并发症,起始于糖尿病前期。我国近期报道<sup>[271-273]</sup>,健康查体人

群中的检出率随年龄(18~79 岁,2.9%)增长(>50 岁,13.1%)而升高,在糖尿病患者中分别为 18.0%、34.4% 和 40%。一项荟萃分析<sup>[274]</sup>显示,我国糖尿病患者中 DR、非增殖期视网膜病变(NPDR)和增殖期视网膜病变(PDR)的患病率分别为 18.45%、15.06% 和 0.99%。DR 患病率在 60~69 岁达到高峰,并随着糖尿病病程延长急剧增加。血糖和血压控制差、不良生活方式(吸烟、酗酒)、相关代谢不良等因素,均为 DR 进展至不可逆转失明的主要原因,尤其是长病程的中老年患者。在老年糖尿病患者中,老年期前已诊断糖尿病较老年期罹患糖尿病患者 DR 患病率高(24% vs 12%)<sup>[10,275]</sup>,老年及糖尿病相关的黄斑病变导致

失明风险显著增加。在缺乏晶体置换条件的老年糖尿病患者中,白内障、青光眼也是导致视力减退和失明的重要原因<sup>[271,276]</sup>。因此,老年糖尿病患者应每年进行眼科检查(视力、眼压、眼底)和视网膜病变筛查,有条件的每年常规进行免散瞳眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)筛查,及时发现早期

视网膜和黄斑水肿等病变,尽早开始治疗以降低失明率。DR 和黄斑水肿的发展分期和诊断标准没有年龄差异(表 11,12)。若患者出现黄斑水肿、中度及以上的 NPDR,应由 DR 管理方面有经验的眼科医生进一步管理。

表 11 DR 的国际临床分级标准(2002 年)

病变程度	眼底散瞳检查病理
无明显 DR	无异常
NPDR	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤,存在轻于重度 NPDR 表现
重度	出现下列任何 1 项改变,但无 PDR 表现: (1)在 4 个象限中都有多于 20 处视网膜内出血 (2)在 2 个以上象限中有静脉串珠样改变 (3)在 1 个以上象限中有显著的视网膜内微血管异常
PDR	出现以下 1 种或多种改变:新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

表 12 糖尿病黄斑水肿分级(2002 年)

病变程度	眼底检查病理
无明显糖尿病黄斑水肿	后极部无明显视网膜增厚或硬性渗出
有明显糖尿病黄斑水肿	后极部有明显视网膜增厚或硬性渗出
轻度	后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出,但远离黄斑中心
中度	视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑但未涉及黄斑中心
重度	视网膜增厚或硬性渗出涉及黄斑中心

纠正不良生活方式、良好的血糖、血压和血脂控制对预防和延缓 DR 进展至关重要<sup>[277-278]</sup>。处于中度以上病变患者,应控制各项代谢指标达标以降低失明风险。对多脏器功能受损、低血糖风险大、预期寿命有限的老年糖尿病患者需放宽标准,注意 DR 获益和严重 MACE 发生的平衡。

激光光凝治疗重度 NPDR 是预防失明的有效措施,辅以改善微循环(羟苯磺酸钙、胰激肽释放原酶)、抗炎治疗有一定帮助。非诺贝特可减缓 DR 进展、减少激光治疗需求<sup>[40,279]</sup>。玻璃体腔内注射抗 VEGF,适用于治疗中度以上糖尿病性黄斑水肿<sup>[280-281]</sup>,以减小失明风险。有研究<sup>[282]</sup>显示,在糖尿病相关和老年相关黄斑水肿治疗中,选择贝伐珠单抗更优于雷尼珠单抗和阿柏西普。

老年糖尿病患者伴发白内障和青光眼的专科治疗应更积极。

### (3) 糖尿病周围神经病变(DPN)

要点提示:

●确诊糖尿病时应筛查 DPN,之后每年筛查 1 次。(A, I)

●远端末梢神经病变和自主神经病变的筛查与早期管理对患者的预后有益。(B, I)

●急性痛性神经病变和慢性远端神经病变伴痛刺觉异常的预后不同,需注意鉴别,对症治疗。(B, II a)

●合并颅神经、脊神经根病变应积极治疗,可缓解症状。(B, II a)

●良好控制血糖和各项代谢异常可延缓 DPN 进展。(B, I)

DPN 是指因糖尿病所致的颅神经、脊神经、远端神经及自主神经病变,是糖尿病最常见的慢性并发症,老年糖尿病、特别是有 10 年以上糖尿病病史患者,约半数以上被累及,其中以远端对称性多发性神经病变(DSPN)最具代表性<sup>[283-285]</sup>。

DPN 是在一定遗传背景下,由于长期高血糖及相关氧化应激/炎症介质/AGEs 蓄积等对微血管的损伤,引起供养区域周围神经缺血性、轴索损伤或脱髓鞘性蜕变,致感觉、运动、植物神经神经元功能减弱-衰退,出现对应痛温触觉消失、肌肉萎缩、多系统交感/迷走神经调节功能异常。根据神



经结构损伤分为小纤维神经病变,主要累及小直径薄髓 A $\delta$  神经纤维和无髓 C 类神经纤维,临床典型表现是感觉异常和/或自主神经功能障碍。大纤维神经病变主要累及大直径有髓神经纤维(A $\alpha$ / $\beta$  纤维),表现为运动功能障碍和/或触摸觉、振动觉、位置觉等感觉功能障碍。混合纤维神经病变指同时累及大、小神经纤维的周围神经病变<sup>[286]</sup>。根据病变部位大致分为对称性近端(腰骶丛根性神经病变)或远端神经病变,非对称性单一或多发神经、神经根、腰骶丛神经病变,系统性脏器植物神经功能调节异常。因神经分布广泛,病变累及部位不同,临床表现多样。由于老年患者合并骨关节病变、精神异常、认知障碍等病变,在一些症状的发生中相互影响,DPN 诊断时需综合分析。DPN 损伤部位临床特征如下:

① 颅神经病变较常见的是嗅神经(嗅觉减退)、动眼神经(上睑下垂、眼球呈外展位)、三叉神经(面部疼痛)、外展神经(眼球呈内收位)和面神经(面神经麻痹)受累。多为单支急性或亚急性发病,病理机制是病变神经缺血性损伤致神经纤维局部脱髓鞘样变性<sup>[287]</sup>。特异性神经受损体征和神经分布区域影像学(CT, MRI)检查有助于明确诊断和除外其他病变。在逐步良好控制血糖的基础上,及时改善局部血供及神经营养支持,多数在 3 个月内能缓解症状。

② 脊髓神经病变常为脊髓单发或多发脊神经根病变,以腰骶丛及股神经受累多见,病变神经支配的肌群可出现急性或亚急性疼痛、无力和肌萎缩,常伴有体重下降。胸、腰部痛性神经根病变,表现为胸背部、腰部亚急性神经分布区域的刺痛、烧灼痛,可伴有脊柱旁、腹部肌肉无力和松弛,肋间神经分布区域的感觉缺失或感觉迟钝。受损神经分布个体差异很大,病变表现各异,诊断需排除脊柱关节病变、神经血管炎、带状疱疹、肢端肥大症、结节病等,病变部位的电生理检查有助于确定诊断。关节影像学检查、胸部 CT、相关炎性指标、血尿免疫指标及必要时病变部位神经活检有助于鉴别诊断。在逐步良好控制血糖的基础上,及时改善局部血供及神经营养支持,该类病变大部分在数月或 1 年内症状逐渐缓解。

③ 远端多发神经病变按临床症状和预后可分

为慢性多发感觉异常和急性痛性神经病变两大类。慢性多发感觉异常类型的特征性表现为起始于远端(足趾或手指)并逐渐向近端(足踝或手腕)延伸,可呈套状分布的皮肤麻木、蚁爬、碰触觉过敏等感觉异常,走路踩棉花感,夜间影响睡眠;部分患者以自发性皮肤针刺、烧灼甚至刀割样痛性症状为主,病程反复、迁延(慢性痛性神经病变),常伴有焦虑、抑郁等精神症状,各病变部位和感觉异常可有任意多种组合,也可伴有远端运动神经纤维受损引起的足部肌肉萎缩。肌电图神经传导速度异常。治疗不及时可发展为痛温觉、位置觉和震动觉消失,腱反射减弱/消失;因足部缺乏感知和自我防护反应,极易在运动中破损合并感染,是糖尿病足病的病理基础之一;足部承重部位皮肤可形成无痛性溃疡,跖趾关节和跖踝关节受压变形形成夏科氏关节(神经性关节病)。这部分病变与长期高血糖伴发的一系列炎症/代谢异常,所致微血管病变损伤外周神经小神经和大神经纤维脱髓鞘病变并继而发生轴突退变有关,病变慢性进展、不可逆性改变。此类病变在老年糖尿病患者中最常见,多发生于病程长、血糖控制不佳的老年糖尿病患者。皮肤温痛觉、针刺觉、压力觉、音叉震动觉、踝反射和肌电图检查有助于明确诊断,必要时行神经电生理检查。急性痛性神经病变类型的特征性表现为,数日内发生的肢体远端皮肤烧灼样疼痛/触觉过敏,近端肌肉酸痛,从脚到腿的放射痛,严重者可伴有抑郁、食欲减退和体重减轻;病变常发生于严重高血糖或诱发高血糖(心脑血管急性病变)、HHS 治疗尤其是胰岛素治疗后,远端神经在纠正高血糖脱水过程中,出现微循环局部血流动力学异常致急性缺血性损伤,肌电图神经传导速度可正常或轻度异常。多数患者治疗后数月症状可缓解,较少发生在老年糖尿病患者。

④ 自主神经病变多发生在长期血糖控制不佳的糖尿病患者,是慢性发展的不可逆性病变。累及心血管的主要症状是直立性低血压和心率调节异常(迷走神经受损,心率增快;交感神经受损,固定心率),潜在的病变是心脏对应激调节功能的缺失,可发生无痛性心肌梗死。心率变异性检查有助于早期诊断。累及胃肠道的主要症状是胃排空延迟/胃轻瘫和肠功能紊乱(腹泻/便秘交替),少

数患者有食管运动障碍、大便失禁。胃电图、胃排空的闪烁图扫描(测定固体和液体食物排空的时间)等有助于诊断。累及泌尿系统典型病变是神经元膀胱,轻症为排尿不畅、不尽感,重者出现尿潴留和尿失禁,女性多发且常合并泌尿系感染,超声检查可判定膀胱容量、残余尿量等确定糖尿病神经膀胱。累及生殖系统男性可出现勃起功能和射精功能障碍,表现为阳痿和逆向射精;女性为性欲减退、性交疼痛。累及汗腺表现为四肢末端少汗,尤其在老年糖尿病患者出现肢体皮肤干燥脱屑、瘙痒、足底皲裂;头面和躯干部位非温度调节性多汗,少数人有味觉性出汗。

以上病变可交叉组合发生于同一个患者,临床表现各有不同,老年糖尿病患者需与老年相关疾病鉴别,以利于选择治疗方案。

糖尿病 DSPN 诊断和治疗流程:

①明确糖尿病诊断和分型。

②根据就诊者相关症状、体征,通过电生理检查及相关辅助检查,明确病变分类诊断和判别病变程度。有条件可在神经专科确定诊断。

③排除导致周围神经病变的其他神经损伤性疾病<sup>[286,288]</sup>。

④基本治疗采取严格生活方式管理,增加肢体运动有助于神经功能的康复<sup>[289]</sup>;综合管控各项代谢指标。控制血糖,需根据患者情况选择控制目标,病情严重、合并脏器功能异常者选择 HbA<sub>1c</sub> <8.5%(可接受水平)即可,病情稳定后酌情调整降糖方案进一步优化管理,目标是 HbA<sub>1c</sub> <7.0%。长期高血糖患者最好选择阶梯性、逐步调整模式,尤其是痛性神经病变患者或有新发可能的高危患者。良好的血糖控制可延缓 DPN 进展<sup>[290-292]</sup>。

⑤病因治疗。改善微循环常用药物为前列地尔、贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱、胰激肽释放原酶、羟苯磺酸钙、木丹颗粒<sup>[293]</sup>等。抗氧化应激常用药物为 α-硫辛酸。改善代谢紊乱常用药物为醛糖还原酶抑制剂依帕司他。联合治疗可更多获益,如前列腺素 E1、α-硫辛酸和依帕司他联合治疗<sup>[294]</sup>。

⑥神经修复营养治疗常用药物为甲钴胺、神经生长因子、神经节苷酯、肌醇和亚麻酸等。

⑦对症治疗。缓解疼痛,对症状明显患者,(FDA 和欧洲药监局批准)ADA 推荐普瑞巴林(抗惊厥药,通过与电压依赖性钙离子通道结合,阻断钙离子通道,减少神经递质释放)或度洛西丁(抗抑郁药,选择性肾上腺素和 5-羟色胺再摄取抑制剂)作为治疗痛性神经病的首选药物(A 级)<sup>[295]</sup>,可明显改善症状,临床研究<sup>[296-297]</sup>证实,>65 岁患者疗效和安全性良好;轻症者单用 0.025%辣椒素碱膏(可减少受损 C 型感觉神经元中 P 物质介导的痛觉传递)局部外涂,能减轻烧灼感和不适。直立性低血压,溴吡斯的明(60 mg tid)和盐酸米多君(2.5 mg tid),用于改善直立型低血压。与盐酸米多君比较,溴吡斯的明不升高心率和平卧位血压,更适合老年患者选用<sup>[298-299]</sup>。胃轻瘫,首选胃复安(5 mg tid),较吗丁啉(10 mg tid)对心律影响小,更适合老年糖尿病患者,可联合应用抑制胃酸分泌的药物。有胃轻瘫或胃肠功能减低的患者,禁用肠促胰岛素类降糖药。皮肤护理,鼓励患者增加油性护肤软霜做经常性的皮肤护理,纠正皮肤干燥、皲裂。

DPN 预防与其他糖尿病并发症一样,从诊断糖尿病开始,严格控制血糖及各项代谢异常可防止和延缓 DPN 的发生发展,尤其是新诊断老年糖尿病患者。无神经病变症状的老年糖尿病患者,应该每年进行皮肤温痛觉、针刺觉、压力觉及下肢音叉震动觉和踝反射、位置觉、卧立位血压的检查,尽早发现异常开始干预<sup>[291-293,300]</sup>。

(4)糖尿病足(DF)

要点提示:

●发生 DF 警示患者有致残、致死的高风险。

(A, I)

●全面控制危险因素、早筛查、早治疗糖尿病外周血管和神经病变是预防 DF 发生的重要环节。

(A, I)

●老年糖尿病患者需注意日常足部护理,出现足部皮肤破损及时处置,降低感染率。(A, I)

●足部感染发展至溃疡、坏疽,需按具体分类对应处置,改善全身营养状态、控制血糖、有效抗感染、改善血循环(血运重建)综合治疗。(A, I)

DF 是指因糖尿病外周神经病变所致,下肢远端感觉神经(为主)/运动神经功能异常,伴随不同

程度下肢血管病变引起供血不足,致足部皮肤(干燥,皲裂,溃疡,感觉减退)、软组织(皮下组织、肌萎缩)、骨关节受损变形(夏柯氏关节),甚至足缘或足趾局部缺血性坏死(干性坏疽);在此慢性病基础上,一旦因足部皮肤破损后合并细菌感染,可快速延伸至深层软组织/骨形成脓肿(湿性坏疽),治疗不及时感染扩散可引发菌血症、败血症,甚至威胁生命、需截肢控制感染扩散的一系列病变过程。在 DF 患者中,老年患者约占半数,是老年糖尿病患者致死、致残的严重慢性并发症之一。不良生活方式,血糖、血压、LDL-C 长期控制不佳,是 DF 的危险因素,老龄也是截肢风险增加的独立危险因素<sup>[301]</sup>。DF 的发生预示着存在全身 AS,糖尿病患者发生足溃疡后死亡风险增加 1 倍以上,主要死亡原因为心脑血管疾病、猝死<sup>[302]</sup>。

DF 总体防治原则是早预防、早检查、早发现、早治疗。诊疗流程<sup>[303-304]</sup>包括:

①全面控制危险因素,降低足部损伤的发生风险;

②定期进行下肢血管、神经病变的筛查,早期识别老年 DF 高危患者;

③纠正容易引起足溃疡的危险因素,如不合脚的鞋袜、趾甲异常或缺乏自我护理(足部皮肤干燥、足底干裂),避免热水长时间泡脚( $\leq 5$  min)、采用电热毯、电热煲、热水袋(瓶)暖脚,防止足部感染或烫伤,积极预防 DF 溃疡的发生<sup>[305]</sup>;

④每日检查足部皮肤(常为无症状皮肤溃疡,强调主动检查),尽早发现足溃疡并及时就诊(足病专科)处置,降低感染率;

⑤一旦足溃疡合并感染,需判断感染程度,轻度感染也要积极局部抗炎治疗,疗效甚微或中度以上感染,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,以早期控制感染及损伤,降低截肢风险;

⑥溃疡合并感染、治疗难愈合、疗程长或已截肢的患者,5 年生存率折减,伴发心脑血管、肾脏严重病变是主要死亡原因,需全面评估,综合防治,降低死亡率。(表 13)

表 13 DF 感染国际糖尿病足工作组/美国感染病学会分级

分级	临床表现
未感染	无全身或局部症状或感染
感染	下列症状存在 2 项及以上: ●局部肿胀或硬结 ●红斑延伸 $>0.5$ cm(创面周围) ●局部压痛或疼痛 ●局部发热 ●脓性分泌物
轻度感染	感染仅累及皮肤或皮下组织 任何红斑延伸 $<2$ cm(创面周围) 无全身症状或感染症状
中度感染	皮肤炎症反应的其他原因应排除(如创伤、痛风、急性 Charcot 关节病、骨折、血栓形成、静脉淤滞) 感染累及的组织深于皮肤和皮下组织(如骨、关节、腱、肌肉) 任何红斑延伸 $>2$ cm(创面周围) 无全身症状或感染症状
重度感染	任何足感染与全身炎症反应综合征,下列症状存在 2 项及以上: ●体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ●心率 $>90$ 次/min ●呼吸频率 $>20$ 次/min 或二氧化碳分压 $<32$ mmHg ●白细胞计数 $<4\times 10^9/\text{L}$ 或 $>12\times 10^9/\text{L}$ ,或不成熟白细胞 $>10\%$

已发生的足部溃疡(缺血性溃疡、神经性溃疡、缺血和神经复合性溃疡)和坏疽(干性坏疽、湿性坏疽、干湿性坏疽),需根据损伤情况(Wagner)分级处置。局部处置主要是患肢减压、局部有效

的清创引流(负压吸引),对促进溃疡愈合很重要。全身处置包括改善营养状态、控制血糖、有效抗感染、神经营养、改善血循环(血运重建)等综合治疗。(表 14)



表 14 DF 的 Wagner 分级

分级	临床表现
0	有发生足溃疡的危险因素,但目前无溃疡
1	足部表浅溃疡,无感染征象,突出表现为神经性溃疡
2	较深溃疡,常合并软组织感染,无骨髓炎或深部脓肿
3	深部溃疡,有脓肿或骨髓炎
4	局限性坏疽(趾、足跟或前足背),其特征为缺血性坏疽,通常合并神经病变
5	全足坏疽

及时有效地控制感染和改善下肢血运,是降低截肢风险的关键。对于严重感染的老年糖尿病患者,应多学科会诊和转诊、外科医生的及时介入,有利于 DF 溃疡早日愈合和降低截肢风险。

#### 十四、老年糖尿病住院期间的血糖管理

##### 要点提示:

●对择期入院治疗患者,应在入院前对血糖控制水平、并发症及合并症进行评估,使血糖控制到能承受治疗需求的较好水平,根据情况进行血糖控制分级。(A, I)

●对非择期入院患者需进行糖代谢评估,除测定 FPG、2 hPG 和随机血糖外,需检测 HbA<sub>1c</sub>,有利于了解近期血糖总体水平和鉴别是否存在应激性高血糖;根据情况制定不同处置意见。(A, I)

●对急诊或未经院前调整降糖治疗、血糖控制较差的患者(包括新诊断、应激高血糖状态),应进行降糖治疗及总体治疗调整,根据情况制定住院血糖控制目标。(A, I)

●加强住院期间营养管理和出院后管理。(A, I)

糖尿病是我国老年住院患者常见(排名 5~6)的慢性病<sup>[306]</sup>,老年住院患者中已确诊的糖尿病约

占 20%<sup>[307]</sup>。住院糖尿病或 IGR 老年患者中,有 30% 的患者入院后才确诊<sup>[308]</sup>,还有部分患者因急性病症诱发应激性高血糖、药物相关高血糖,甚至发生糖尿病酮症或高血糖高渗性昏迷<sup>[309]</sup>。在这些患者中,无论是发生高血糖、低血糖和血糖波动,均与包括死亡在内的不良结局相关<sup>[310]</sup>。良好、适度的血糖控制有益于改善院内治疗,尤其是因急性心脑血管病变入院及在 ICU 救治者的预后<sup>[311-312]</sup>。院内血糖管理标准和策略的共识<sup>[309,313-314]</sup>指出,需依据患者疾病危重程度、治疗需求、血糖控制难度、可能的预后等情况,选择个性化降糖治疗方案和血糖控制目标。具体管理措施建议如下:

1. 对择期入院治疗的老年糖尿病患者,应在入院前对血糖控制水平、并发症及合并症进行评估,如需入院进一步调整降糖或并发症治疗,进入内分泌代谢专科按前述专病治疗方案实施。非因糖尿病住院治疗的老年糖尿病患者,可在门诊调整降糖治疗,使血糖控制在能承受其他治疗需求的较好水平(表 15),为入院治疗和减少不良预后<sup>[315]</sup>打基础。

表 15 老年糖尿病患者择期手术入院前血糖控制分级

控制标准	FPG (mmol/L)	PPG/随机血糖 (mmol/L)	适用范围
严格控制	4.1~6.1	6.1~7.8	眼科、整形外科精细手术
一般控制	6.1~7.8	7.8~10.0	内科:稳定性内科慢性疾病治疗,糖皮质激素治疗 外科:择期大、中、小手术,器官移植

2. 非择期入院的老年患者应在入院后进行糖代谢评估,除测 FPG、2 hPG 和随机血糖外,还需检测 HbA<sub>1c</sub>,以便了解近期血糖总体水平和鉴别应

激性高血糖,为院内血糖管理提供参考<sup>[309,316]</sup>(表 16)。

表 16 入院时糖代谢评估和处置建议

血糖代谢状况	糖尿病病史	FPG (mmol/L)	PPG/随机血糖 (mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	对后续治疗的影 响	降糖治疗	血糖监测
糖尿病	有	<7	<10	<7	无	酌情调整	简化
		≥7	≥10	7(含)~9	不确定	调整	糖尿病常规
		≥10	≥13.9	≥9	有	调整(胰岛素)	糖尿病常规
新诊断糖尿病	无	>7	>11.1	>6.5	不确定	增加	糖尿病常规
糖尿病前期	有/无	6.1~7.0	7.8(含)~11.1	6.0(含)~6.5	无	饮食管理	简化
应激性高血糖	无	≥7	≥11.1	<6.5	不确定	增加(胰岛素)	糖尿病常规
糖代谢正常	无	<6.2	<7.8	<6.0	无	无	不定期

注:糖尿病常规:4~7 时点/d 血糖监测;简化:3~5 d/周,2~4 时点/d 血糖监测;不定期:根据治疗需求或影响血糖的病情变化酌情安排

3. 对急诊或未经住院前调整降糖治疗、血糖控制较好患者,可继续院外降糖治疗方案。如静脉输注含碘对比剂检查,需暂时停用二甲双胍。实施胃肠道创伤性治疗,应在围治疗期停用影响胃肠功能的降糖药,如 GLP-1RA 或 DPP-4i、糖苷酶抑制剂、二甲双胍;急性、中或重症感染者不宜应用二甲双胍和 SGLT2i。必要时改用胰岛素治疗<sup>[317]</sup>。

4. 对急诊或未经住院前调整降糖治疗、血糖控制较差患者(包括新诊断、应激高血糖状态),如果空腹或随机血糖持续>10 mmol/L 需及时加用胰岛素控制血糖<sup>[318]</sup>。根据非糖尿病的住院治疗需求、进食模式、脏器功能等情况,可选择口服药+

基础胰岛素、餐时(速效/短效)+基础胰岛素、多次预混胰岛素、静脉泵入+基础胰岛素或持续皮下胰岛素泵模式。最好在内分泌专科医师协助下确定治疗模式,根据糖尿病常规血糖监测情况调整胰岛素剂量,尽快控制血糖满足拟定治疗的需求(表 17)。应用胰岛素需防止发生低血糖,对患者和家属需进行防治低血糖知识的宣教。对有严重低血糖发生史、多器官衰竭、临终舒缓状态、缺乏优质医疗救治条件的老年糖尿病患者,适当放宽随机血糖>13.9~16.7 mmol/L,但需避免发生严重高血糖(FPG≥16.7 mmol/L)引起 HHS 或 DKA,加大患者死亡风险<sup>[309,319-320]</sup>。

表 17 住院老年患者血糖控制目标

血糖水平	FPG (mmol/L)	PPG/随机血糖 (mmol/L)	适用患者
一般	6.1~7.8	7.8~10.0	内分泌科:糖尿病急性并发症 内科:稳定性内科慢性疾病治疗,糖皮质激素治疗。 外科:择期大、中、小手术,重症或心脏外科手术,器官移植
宽松	7.8~10.0	7.8~13.9	内分泌科和其他科室:低血糖高危患者,75 岁以上老年患者,预期寿命<5 年(如癌症等),精神/智力障碍 内科:心脑血管疾病,中重度肝肾功能不全,内科 ICU,胃肠内或外营养 外科:急诊大、中、小手术,器官移植,外科 ICU,胃肠内或外营养

5. 院内血糖管理中的饮食管理:饮食治疗与降糖药物应用的契合度,是老年患者住院血糖波动的影响因素。应由营养师开具个性化糖尿病配餐处方,无营养专科时需主管医护人员给予饮食指导。除了入院减重(代谢手术)为治疗目标的患者外,无需严格控制能量摄入 20~25 kcal/(kg·d),营养状态欠佳的老年患者应增加营养补充,同时需辅用有效治疗手段,使补充的营养素在体内充分利用而不增加患者代谢负担。需根据患者代谢水平和脏器功能状况调整三大供能营养素的分配比例,老年糖尿病患者适当增加蛋白质食物、低升糖指数碳水化合物,多蔬菜,适量水果、脂肪和盐。

高龄、重症老年糖尿病患者常因吞咽功能异常(易诱发吸入性肺炎)改用鼻饲或胃造瘘进食,用定量比例烹熟的各类食物配置营养膳,比医用营养制剂提供的营养更符合生理需求、升糖指数低且可降低医疗成本。需用提供肠外营养支持或补充能量摄入的老年糖尿病患者,需辅用静脉胰岛素输注,推荐采用微量注射泵定时定量静脉泵入短/速效胰岛素、与肠外(静脉)营养液双通道同步静脉输注模式,增加输注起始前 1~3 h 或减少结束前 1~2 h 的单位时间胰岛素用量,有利于降低初始高血糖和结束时低血糖的风险。对停用静脉胰岛素输注后血糖升高且不能维持夜间/FPG 患者,可

联合适量的基础胰岛素,维持无静脉胰岛素注射时血糖在 6.0~10.0 mmol/L,避免血糖波动太大<sup>[321]</sup>。

6. 老年糖尿病患者住院期间,经调整的降糖治疗模式,应再相应的住院治疗结束或病症缓解后,根据病情、血糖监测情况,转为住院前的治疗模式;出院时也可先继续住院时降糖治疗模式,日后门诊随访根据血糖水平逐渐恢复常规治疗。发生应激高血糖的老年患者,解除应激状态后有可能停用降血糖药物,但也有患者其后确诊为糖尿病,需长期应用降糖药<sup>[322]</sup>。

### 十五、老年糖尿病伴发疾病的防治

#### 要点提示

●老年糖尿病患者伴发骨质疏松性增加,骨折风险高于非糖尿病患者。(A, I)

●标准双能 X 线吸收法(DXA)测量的骨密度 T 值和 FRAX 等常会对糖尿病患者骨折风险评估不足。应尽早起始老年糖尿病患者骨质疏松治疗。(A, I)

●血糖良好控制有利于降低骨质疏松病变进展。(B, IIa)

●在可能和非禁忌的情况下,优先使用二甲双胍、GLP-1RA 和 DPP-4i 等对增加骨代谢及骨折风险较小的降糖药物。(B, I)

●双膦酸盐仍然是糖尿病患者骨质疏松症治疗的首选药物,但对于年龄较大和/或肾功能下降的患者,可考虑特立帕肽或者地舒单抗作为备选方案。(B, IIa)

●骨关节炎是老年人常见的关节退行性疾病,病变程度与遗传和关节过度耗损有关。早发现、减少病变关节劳损、辅用关节滑膜保护剂有助于改善预后。(B, IIa)

#### 1. 骨质疏松症

骨质疏松症随年龄增长患病率增加,是老年人骨折的主要原因。2016 年中国≥60 岁骨质疏松症患病率为 36%,其中男性 23%,女性接近 50%<sup>[323]</sup>。除遗传背景、增龄、生理性性功能衰减外,缺乏体能锻炼和阳光照射(维生素 D 合成不足)、不良饮食习惯(多主食少蛋白质、高盐、少蔬果、过量饮酒、吸烟)等,均是老年骨质疏松的影响因素。经常性腰背疼痛或全身骨痛、脊柱变形是

骨质疏松症最常见临床表现。骨质疏松症最大危害是发生骨折,尤其是胸腰椎和髋关节骨折,处置不当可致残,5 年内死亡率显著增加<sup>[324]</sup>。

老年糖尿病患者常合并骨质疏松性增加,导致骨折风险增加。慢性高血糖可损伤骨组织微血管,合并骨矿盐、维生素 D 代谢失调,使骨组织微结构和固有力学发生特异性改变,导致骨质量受损骨量减低,约半数的老年糖尿病患者合并不同程度的骨质疏松。加之低血糖、DPN、视力下降、肌肉减少症、步态不稳使患者跌倒风险增加,而致骨折的风险高于其他非糖尿病患者<sup>[325]</sup>。且骨折后更容易出现延迟愈合、继发感染、失能致残等并发症,延长住院时间,增加经济负担<sup>[326-327]</sup>。在老年糖尿病患者中关注骨质疏松的防治、防跌倒,对维持健康状况有重要意义。

防治骨质疏松措施包括风险评估,明确诊断,基础治疗,骨质疏松药物治疗和防骨折<sup>[328]</sup>。

(1)骨质疏松风险评估:老年糖尿病患者属于骨质疏松高危人群,有条件直接进行 DXA 骨密度(腰椎和髋关节)检测,同时测定血清钙和磷、PTH、维生素 D,必要时加测骨代谢指标,尤其是 BMI<20 kg/m<sup>2</sup>、营养状态欠佳的患者。通常以 DXA 测量的骨密度值(按:实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度值/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差)计算 T 值。T≥-1.0 为正常骨量;-2.5<T<-1.0 为低骨量;T≤-2.5 为骨质疏松;T≤-2.5+脆性骨折,为严重骨质疏松。骨质疏松性骨折风险评估,对未发生骨折但骨量减少患者,可通过 FRAX®计算未来 10 年发生骨质疏松性骨折的概率,高风险患者应尽早治疗。但近年来的研究发现,DXA 测量的骨密度 T 值和 FRAX 等风险评估,常低估糖尿病患者的骨折风险。因此在使用 FRAX 计算糖尿病患者骨折风险时,应增加 10 岁或将骨密度 T 值降低 0.5<sup>[329]</sup>。

老年糖尿病患者除上述常见危险因素包括 FRAX 风险评估、低 BMD、跌倒史及跌倒高风险外,还需关注糖尿病特异性危险因素,一是糖尿病病程>5 年,降糖药物包括胰岛素、TZDs、SGLT2i, HbA<sub>1c</sub>>7%;二是微血管并发症,如 DPN 和自主神经病变、DR、DKD<sup>[330]</sup>。



(2)明确诊断:根据老年患者相关骨的 X 线平片、CT、MRI 和核医学等影像检查以及 DXA、定量 CT(QCT)等骨密度测量结果,可明确诊断骨质疏松症和预测骨折风险,也是今后疗效评价的主要依据<sup>[331]</sup>。新诊断患者需了解病变发展情况、其他疾病和药物治疗史等,必要时行相关检查,排除甲状旁腺机能亢进、类风湿关节炎、肿瘤、药物相关继发骨质疏松症。因 DAX 检测易低估糖尿病患者实际骨量和骨折风险,故应适度提高(T 增加 0.5)糖尿病患者骨质疏松诊断标准和起始治疗标准<sup>[329]</sup>。

(3)基础治疗:常态化生活方式管理,如保证饮食中足够蛋白质、钙质和维生素 D 的摄入,适度增加抗阻力和有氧运动,增加日照时间,戒烟、控制饮酒量、避免过量饮用咖啡和碳酸饮料等。建议摄入足够的钙(1200 mg/d)和维生素 D(800 IU/d)。各种钙制剂中碳酸钙含钙量和吸收率高,易溶于胃酸,但常见上腹不适和便秘等不良反应;枸橼酸钙含钙量较低但水溶性较好,胃肠道不良反应小,可减少肾结石发生,适用于胃酸缺乏和有肾结石风险的患者;可根据患者情况选用。维生素 D 具有提高骨密度、减少跌倒、降低骨折风险的作用,是骨质疏松治疗的基础用药,常用活性维生素 D 制剂包括骨化三醇或阿法骨化醇(0.25~0.5 μg/d)。中国老年人血中维生素 D 水平较低,一般需要同时补充普通维生素 D<sub>3</sub> 制剂,推荐摄入剂量为 600 IU(15 μg)/d,可耐受最高摄入剂量为 2000 IU(50 μg)/d,服用后需定期检查血钙、磷和维生素 D<sub>3</sub>、甲状旁腺激素、24 h 尿钙,以便剂量调整,避免高尿钙引发肾结石,每年还需复查骨密度。血糖的良好控制有利于降低骨质疏松病变的进展。近年来多个有关骨折风险和血糖控制的研究<sup>[332-333]</sup>显示, HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%,骨折风险增加。大样本量老年糖尿病患者研究<sup>[334]</sup>显示,严格血糖控制(HbA<sub>1c</sub> 6.5%~6.9%)骨折风险最低。而低血糖和高血糖都增加骨折和跌倒的风险<sup>[335]</sup>。为避免低血糖增加跌倒的风险,EASD/ADA 指南<sup>[336-337]</sup>推荐,老年糖尿病患者应酌情选择个体化和相对宽松的血糖控制目标。

(4)药物治疗:已诊断为骨质疏松症患者、已发生过椎体和髋部等部位脆性骨折和骨量减少且

具有高骨折风险的患者需要药物治疗。双膦酸盐是糖尿病患者骨质疏松症治疗的首选药物,临床常用包括阿伦磷酸钠(每周服用 1 次)和唑来膦酸钠(每年输注 1 次),可根据医疗条件和患者对药物的耐受性,选择适用剂型长期应用(酌情选择假期)。不适用双膦酸盐糖尿病患者考虑选用其他抗骨质疏松药物治疗。甲状旁腺激素类似物(特立帕肽)是最有效的骨形成促进剂,间断、小剂量应用能刺激成骨细胞活性,促进骨形成,增加骨密度,改善骨质量,降低椎体和非椎体骨折的发生风险。地舒单抗是基因重组人抗核因子 κB 受体活化因子配体的单克隆抗体,可抑制破骨细胞的增殖和分化,从而抑制其活性以减少骨吸收并增加骨密度,临床应用证实,可使绝经后骨质疏松患者骨密度在 10 年内持续增加,具有良好的长期用药疗效与安全性,同时肾功能不全患者无需调整剂量<sup>[338]</sup>。降钙素(鳗鱼降钙素、鲑降钙素、依降钙素)更适用于有骨痛的患者,一般连续应用 ≤ 半年。四烯甲萘醌(维生素 K<sub>2</sub>),是具有抑制骨吸收和促进骨形成双重作用的抗骨质疏松药,可用于不耐受二膦酸盐和甲状旁腺激素类似物的骨质疏松患者 and CKD 4 期的老年糖尿病患者<sup>[339]</sup>。

(5)防骨折:防止脆性骨折是骨质疏松治疗的目标。对老年人定期进行跌倒风险及身体功能评估,加强体质锻炼(增加肌力和灵活度)、进行防跌倒和骨折的培训,同时应避免严重高血糖及低血糖导致跌倒风险的增加。一旦发生骨质疏松性骨折后,需积极开展多学科联合诊治,并及时合理使用治疗骨质疏松症的药物,包括骨吸收抑制剂或骨形成促进剂,以降低再发骨折的风险。骨折后使用常规剂量抗骨吸收药物(包括口服或静脉输注双膦酸盐类药物)对骨折愈合无明显不良影响。

(6)降糖药物选择:二甲双胍、GLP-1RA 和 DPP-4i 可促进骨形成,临床数据<sup>[340-341]</sup>证实对骨折有中性或积极的作用,对老年骨骼健康较为安全。格列酮类药物增加骨质疏松风险,合并骨质疏松症的老年糖尿病患者不宜选用。

## 2. 老年骨关节炎(OA)

OA 是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病<sup>[342]</sup>,也是老年糖尿病患者常见的伴发疾病,俗称退行性骨关节病。遗传和关节过多耗损

(增龄、肥胖、炎症、不适当运动和创伤)为主要病因,以关节内软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生、滑膜病变、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩、肌肉萎缩无力为病理特征。常累及手部指间关节、胸腰椎关节、髋关节和膝关节,以膝关节病变最常见,出现关节肿胀疼痛、变形和功能位活动受限甚至制动(致残)等临床症状。我国 $\geq 65$ 岁以上老年人群,半数以上会伴发不同程度骨关节炎,患病率女性高于男性 2~3 倍,远高于美国白种人<sup>[343]</sup>。关节 X 线检查为 OA 明确诊断的“金标准”,3 大典型表现为受累关节非对称性关节间隙变窄,软骨下骨硬化和(或)囊性变,关节边缘骨赘形成。X 线检查诊断敏感性高,可早期发现约 20% 无临床症状的患者。在确定诊断时,需注意与关节炎性、创伤性、骨质疏松性继发关节病变的鉴别(需特殊治疗)。OA 治疗目的是缓解疼痛,延缓疾病进展,矫正畸形,改善或恢复关节功能,提高患者生活质量。早期发现,药物辅助控制软骨、滑膜变性增生,减少关节的进一步损伤(减轻体重、避免关节过多耗损性活动,如上下楼梯、蹦跳、持续长时间跑步等),增加非负重的肌肉抗阻力运动,有助于改善预后。发展到关节变形、制动,需骨科手术治疗,往往疗效有限。

### 3. GS 评估和管理

#### 要点提示:

●老年糖尿病患者常合并的 GS 组分有衰弱、跌倒风险增加、多重用药、认知障碍等。需要重点关注肌肉衰减症及认知障碍的评估和治疗。(A, I)

●肌肉衰减症治疗以营养支持和运动康复为主。老年人饮食中需要保证充足的蛋白质、维生素 D、抗氧化物质和长链不饱和脂肪酸。非高龄老年患者可进行每周 $\geq 3$  d, 30~40 min/d 快走或游泳等中高强度运动、20~30 min 抗阻运动。(C, IIa)

●通过相应神经心理、日常生活能力量表早期识别认知功能障碍,采取行为和药物干预,可以延缓向痴呆的进展。(A, I)

●认知功能障碍的防治首先是识别和控制危险因素,一旦确诊认知障碍,需要设“监管员”,并在医生指导下制定有益的治疗计划,包括起居、饮

食、功能训练等。(B, IIa)

除各系统疾病外,老年人会随增龄出现影响日常生活能力、趋渐衰弱的症状体征,器质性与功能性病变交织。不尽早干预,症状加重会发展为失能,增加死亡风险。及时根据症状病因及分类进行干预,有助于延缓衰老进展,改善老年人生活质量<sup>[344]</sup>。GS 是指发生在老年期、受社会及环境等多种因素影响、由多种因素造成的老年人多种躯体、心理性疾病的临床症候群。不同学者给 GS 症状群定义有所差别,主要包括老年生活能力方面(视听障碍、营养不良、肌少症、衰弱、尿失禁、便秘、慢性疼痛、睡眠障碍)、神经心理方面(认知功能、抑郁、焦虑、谵妄)、营养状况(肥胖、消瘦、饮食状况和习惯)、躯体功能(运动、平衡能力,骨关节、肌肉运动)和多重用药的风险等,有一系列对应的评估量表和检查方法。老年综合评估(CGA)对象是能从评估及其后的治疗中获益的老年人,包括 $>75$ 岁、日常生活能力下降、多种慢性疾病、使用多种药物、多次住院、有心理(抑郁、焦虑、认知障碍)或社会问题(独居、无社会支持、受虐)的老年人。不包括健康、少病的老年人或已处于严重疾病(ICU、疾病晚期、重度痴呆、日常生活依赖)状态患者。参与 CGA 的主要是老年病科、神经心理科、临床营养科、药剂科、社会工作者的联合医疗团队。经 CGA 确定主要问题,选择对应的解决方案,以改变患者现状,提高生活质量。

GS 在不同研究中的检出率差异较大,单项异常很普遍,糖尿病患者高于非糖尿病人群<sup>[345]</sup>,到医院就诊/住院的老年糖尿病患者经 CGA 发现,80% 的患者具备 1 种以上 GS 的组分,以衰弱、平衡步态能力下降(跌倒风险增加)、多重用药常见(80%),还伴有半数营养不良<sup>[346]</sup>。肌肉衰减症和认知障碍早期筛查和管理,对改善老年体能和智能衰退有积极意义。

#### (1)肌肉衰减症的评估和防治

脂肪组织增加和肌容积进行性减少是年龄相关性肌肉衰减症特征,由于衰老引起的身体成分变化可降低 IS,是老年 T2DM 发生的重要因素。血糖控制欠佳所致蛋白质合成减少、分解增加,也是肌肉衰减症的病因之一。

肌肉衰减症诊断通过评估肌肉力量、肌肉含量



和日常活动能力确定<sup>[347]</sup>。肌肉力量常用标准握力器测定优势手,异常为男性 $<28\text{ kg}$ ,女性 $<18\text{ kg}$ 。肌肉含量的检测方法,常用双能 X 线吸收测定法(DXA,异常为男性 $<7.0\text{ kg/m}^2$ ,女性 $<5.4\text{ kg/m}^2$ )和生物电阻抗分析法(BIA,异常为男性 $<7.0\text{ kg/m}^2$ ,女性 $<5.7\text{ kg/m}^2$ )为诊断依据;CT 和 MRI 能更精准测量肌组织含量,是临床研究中常用评估骨骼肌形态学变化的“金标准”<sup>[348]</sup>;简易方式,测量小腿围(优势腿),异常为男性 $<34\text{ cm}$ ,女性 $<33\text{ cm}$ 。身体机能测定,常用步速测定,坐位准备,直接站立行走 6 m,异常为 $<1\text{ m/s}$ 。

60 或 65 岁以上老年人肌肉衰减症的评估流程为测量步速(6 m)<sup>[349-350]</sup>,步速异常行 DXA 测量肌肉含量,异常可确诊;步速正常需测量握力,正常则排除肌肉衰减症,异常行 DXA 测量肌肉含量,异常可明确诊断。亚洲肌肉衰减症工作组将测量小腿围列入筛查,异常(男性 $<34\text{ cm}$ ,女性 $<33\text{ cm}$ )者继续行握力或 5 次坐立( $\geq 12\text{ s}$ )、6 m 步速测试<sup>[351]</sup>。出现异常时,进行肌肉含量综合评定。低握力、低体能联合低肌肉含量异常即可诊断为肌肉衰减症,三项检测均异常则诊断为重度肌肉衰减症。

目前肌肉衰减症治疗以营养支持和运动康复为主。老年人饮食中需要保证足够的蛋白质 $1.2\sim 1.5\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、维生素 D、抗氧化物质以及长链不饱和脂肪酸。食物的选择方面,在保证奶蛋的基础上,老年人可食用含必需氨基酸较高的物质,如瘦肉、大豆、花生、扁豆等。应尽可能有足够的时间进行运动或锻炼(抗阻运动、有氧运动),抗阻力运动可以促进肌纤维蛋白的代谢合成。老年人可通过每日 30~60 min 快走或慢跑的中高强度运动、抗阻力运动 20~30 min,每周 $\geq 3\text{ d}$ 维持健康状况。

## (2) 神经认知功能障碍的评估和行为管理

神经认知功能障碍包括记忆力、执行功能、注意力、语言及视空间功能等认知域的损害。轻度认知功能障碍(MCI)是指仅有记忆力减退(有客观检查证据),但其他认知功能损害不明显、尚未影响日常生活能力,进一步可发展为多项认知功能损害(AD),日常生活、学习、工作及社交能力均明显减退<sup>[352]</sup>。随着社会老龄化,我国认知功能障

碍的人群呈倍数增加<sup>[353]</sup>。增龄、糖尿病、高血压<sup>[354]</sup>、高 TC 血症、营养不良、低 TG、低体重、抑郁状态均是增加认知功能障碍发生的危险因素,糖尿病患者发生认知功能障碍的风险高于非糖尿病人群<sup>[355]</sup>,且进展更快<sup>[356]</sup>。通过对认知功能障碍的早期识别<sup>[357]</sup>,采取行为和药物干预,可延缓认知功能障碍的进展。

对高龄、糖尿病病程较长的患者可先借助简易精神状态量表(MMSE)进行筛查<sup>[358]</sup>,评分 $\leq 24$ 提示存在 MCI。我国 MCI 诊疗指南<sup>[352]</sup>推荐, $>65$ 岁、有记忆力和生活能力减退的老年人,在收集相关病史(包括病因鉴别)和体能测定(步态、嗅觉、听力)后,需通过涉及日常生活、社会能力和精神行为测评的多个量表,完成神经心理和日常生活能力评估。蒙特利尔认知评估量表(MoCA,评分 $<26$ 分为异常)较 MMSE 特异性更高(A 级推荐),有条件可试用计算机化的认知功能评估(B 级推荐)。日常生活能力量表(评分 $<20$ 分为正常)和临床评定量表是公认进行认知功能评估的常用量表。进一步延伸的复杂社会功能问卷,可更好辨别 MCI 与认知水平降低,而医院就诊、持家、购物、骑车和驾驶等工具性日常能力和社会功能的损失,则可预测 MCI 向 AD 转化。

识别和控制存在的危险因素(纠正不良嗜好、控制各项代谢异常、治疗诱发疾病),针对性治疗已知病因和症状(脑内  $A\beta$  过度沉积及引发的级联反应和脑血管病变),力争延缓病情进展,后期则是基本生存功能的维护和支持<sup>[352]</sup>。认知障碍是慢性发展性疾病,在进展到 MCI 前,部分患者经历了自己感觉记忆力减退,但各项评估均正常的主观认知减退阶段(SCD)。认知障碍防治应起始在 SCD 阶段,控制危险因素和改善脑循环的治疗贯穿始终。生活中有治疗意义的智能、体能、生活方式管理,有助于减缓患者认知障碍的发展。有向 AD 发展趋势证据的 MCI 患者,可起始药物干预。胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)对脑小血管病认知功能障碍患者有明确治疗作用(A, II a),美金刚可改善轻、中度血管性痴呆的认知功能(B, II b);其他有循证医学证据的治疗药物有丁苯酞、养血清脑颗粒、奥拉西坦、胞磷胆碱、银杏叶制剂及尼莫地平(B, II b)<sup>[359-360]</sup>。高胰岛素血



症和 IR 证明对认知障碍发展有显著影响,而二甲双胍、DPP-4i 治疗 MCI 的疗效,已引起临床特别关注<sup>[361-362]</sup>。

确诊 MCI 的老年糖尿病患者,提示自行生活管理的能力受限,需要设“监管员”(亲属或护理员),应医生指导下制定有益的睡眠起居<sup>[363]</sup>和饮食计划,针对减弱的认知功能,由专业人员安排对应的艺术化功能训练<sup>[364]</sup>,是 MCI 患者最需要的治疗模式。对有抑郁、焦虑倾向的老年糖尿病患者,还需有神经心理医师给予治疗、监管员督导。

## 十六、老年糖尿病管理的社会支持

其他年龄段糖尿病患者不同,老年糖尿病患者对社会帮助的需求更多<sup>[365]</sup>,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。除家庭支持外,社区、邻里的支持也十分重要,尤其是存在明显认知障碍、运动受限的患者。老年人得到家庭<sup>[366]</sup>和社会支持度越高,生活质量越好,糖尿病管理效果越佳,甚至改善 CVD 预后<sup>[367]</sup>。随着网络信息发展,互联网医疗、多媒体糖尿病知识的传播等,扩展了医院外的糖尿病管理途径,糖尿病中青年患者比老年患者由此获益更多。欧洲 6 国糖尿病患者网络信息支持的问卷调查结果<sup>[368]</sup>显示,网络支持对糖尿病患者自我管理有积极作用,尤其对学历低的贫困人群。如有来自政府的行政监管(政策及舆论宣传)和经济支持(医疗保障体系),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祉。

编写组成员(按姓氏汉语拼音排序):

方福生(解放军总医院第二医学中心内分泌科);冯波(上海同济大学东方医院内分泌科);高莹(北京大学第一医院内分泌科);巩秋红(北京阜外医院内分泌科);龚燕平(解放军总医院第二医学中心内分泌科);谷昭艳(解放军总医院第二医学中心内分泌科);管庆波(山东省立医院内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);李春霖(解放军总医院第二医学中心内分泌科);李洪梅(北京应急总医院内分泌科);李玲(中国医科大学附属盛京医院内分泌科);李楠(解放军总医院第二医学中心内分泌科);李强(深圳大学总医院内分泌科);梁琳琅(沈阳军区总医院内分泌科);梁真(深圳市人民医院老年科);刘敏燕(解放军总医院第二医学中心内分泌科);刘静(甘肃省人民医院内分泌科);刘

幼硕(中南大学湘雅二附院内分泌科);卢艳慧(解放军总医院第二医学中心内分泌科);陆菊明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);吕肖锋(解放军总医院第七医学中心内分泌科);马丽超(解放军总医院第二医学中心内分泌科);苗新宇(解放军总医院第二医学中心内分泌科);彭永德(上海交通大学附属第一人民医院内分泌科);苏青(上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科);孙般若(解放军总医院第二医学中心内分泌科);田慧(解放军总医院第二医学中心内分泌科);王佑民(安徽医科大学第一附属医院内分泌科);魏雅楠(北京大学人民医院老年科);肖海鹏(中山大学第一医院);严励(中山大学孙逸仙纪念医院);闫双通(解放军总医院第二医学中心内分泌科);张俊清(北京大学第一医院内分泌科);赵维纲(北京协和医院内分泌科);

编审专家(按姓氏汉语拼音排序):卞茸文(江苏省老年医院内分泌科);陈慧玲(中南大学湘雅医院内分泌科);陈莉丽(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科);陈平(四川省人民医院老年内分泌);陈树(四川省人民医院老年内分泌);陈晓平(北京中日友好医院内分泌科);陈燕燕(中国医学科学院阜外心血管病医院);程庆砾(解放军总医院第二医学中心肾内科);杜玉茗(吉林省人民医院干诊内分泌科);范利(解放军总医院);何兰杰[山东大学齐鲁医院(青岛)内分泌科];高永红(航天总医院老年科);高政南(大连市中心医院);胡予(上海华东医院老年内分泌科);黄旭升(解放军总医院第一医学中心神经内科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);贾伟平(上海交通大学第六人民医院);蒋升(新疆医科大学一附院内分泌科);邝建(广东省人民医院);郎森阳(解放军总医院第一医学中心神经内科);李成江(浙江大学医学院附属第一医院);李光伟(中国医学科学院阜外心血管病医院内分泌科);李贵湘(三亚市人民医院内分泌科);李小鹰(解放军总医院第二医学中心);李焱(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科);李艳波(深圳大学附属华南医院内分泌科);李玉凤(北京市平谷区医院内分泌科);连小兰(北京协和医院内分泌科);林明珠(厦门大学第一医院内分泌科);刘洁(武汉大学中南医院内分泌科);刘铭(天津医科大学一附院内分泌科);刘萍(宁夏医科大学总医院内分泌科);罗佐杰(广西医科大学一附院);毋义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);沈建国(浙江大学附属第一医院内分泌科);沈洁(南方医科大学三附院内分泌代谢科);石勇铨(海军医学院附属长征医院内分泌科);孙明晓(北京怡德医院);汤旭磊(兰州大学第一医院);田利民(甘肃省人民医院内分泌科);王涤非(中国医科大附一院老年内分泌代谢科);王桂侠(吉林大学白求恩第一医院);王颜刚(青岛大学附属医院内分泌科);汪耀(北京医院老年内分泌科);王玉环(西安交大二附院老年内分泌科);魏平(陆军大学西南医院内分泌科);吴文迅(郑州大学第一附属医院内分泌科);谢云(天津代谢病医院);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(武汉大学中南医院内分泌科);许樟荣(解放军第三〇六医院内分泌科);闫朝丽(内蒙古医科大学附属医院内分泌科);杨静(山西医科大学第一医院内分泌科);杨立勇(福建医科大学附属第一医院);杨秋萍(昆明医科大学第一医院干疗科);杨涛(南京医科大学医院内分泌科);姚斌(中山大学附属第一医院);尹士男(解放军总医院第四医学中心内

分泌科);于康(北京协和医院营养科);张凌(中日友好医院肾内科);张星光(解放军总医院第七医学中心内分泌科);周红坚(玉溪市人民医院干疗科);周亚茹(河北医科大学第三医院内分泌科);邹大进(上海市第十人民医院,同济大学医学院肥胖研究所);朱梅(天津总医院);朱宇(北京大学人民医院)

附录:老年糖尿病降糖药参考数据

附表 1 常用口服降糖药

药品通用名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)	经肾脏代谢比例
格列苯脲	2.5	2.5~20.0	16~24	10~16	50% 原型/代谢产物
消渴丸(含格列苯脲)	0.25	5~30 粒(1.25~7.5)	16~24	10~16	50% 原型/代谢产物
格列吡嗪	5	2.5~30.0	8~12	2~4	65%~80% 代谢产物
格列吡嗪控释片	5	5.0~20.0	6~12	2~5	65%~80% 代谢产物
格列齐特	40,80	80~320	10~20	6~12	60%~70% 代谢产物
格列齐特缓释片	30,60	30~120	12~24	12~20	60%~70% 代谢产物
格列喹酮	30	15~180	8	1.5	5% 代谢产物
格列美脲	1,2	1.0~8.0	24	5	60% 代谢产物
二甲双胍	250, 500, 850	500~2000	5~6	1.5~1.8	90% 原型
二甲双胍缓释片	500,1000	500~2000	8	6.2	90% 原型
阿卡波糖	50,100	100~300	无数据	无数据	34% 代谢产物
伏格列波糖	0.2	0.2~0.9	无数据	无数据	0%~10%
米格列醇	50	100~300	无数据	无数据	95% 原型
瑞格列奈	0.5, 1, 2	1~16	4~6	1	<8% 代谢产物
那格列奈	120	120~540	1~6	1.5	83%(14% 原型)
米格列奈钙片	5, 10	15~60	0.23~4.00	1.2	54%~74% 代谢产物
罗格列酮	4	4~8	1	103~158	64% 代谢产物
罗格列酮二甲双胍片	2/500	2/500~8/2000	无数据	—	—
吡格列酮	15	15~45	1	3~7	30% 原型/代谢产物
吡格列酮二甲双胍	15/500	45/1500	无数据	无数据	无数据
西格列汀	100	100	24	12.4	87%(79% 原型)
西格列汀二甲双胍	50/500, 50/850	100/1700	无数据	无数据	无数据
沙格列汀	5	5	24	2.5	75% 原型/代谢产物
沙格列汀二甲双胍缓释片	5/500, 5/1000, 2.5/1000	5/2000	无数据	无数据	无数据
维格列汀	50	100	24	2	85%(23% 原型)
维格列汀二甲双胍	50/850, 50/1000	100/2000	无数据	无数据	无数据
利格列汀	5	5	24	12	5% 原型
利格列汀二甲双胍	2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000	5/2000	无数据	无数据	无数据
阿格列汀	25	25	24	21	76% 原型
达格列净	10	10	24	12.9	75%(2% 原型)
恩格列净	10	10~25	24	5.6~13.1	54% 原型
卡格列净	100, 300	100~300	24	10.6~13.1	33% 代谢产物
艾托格列净	5	5	24	16.6	1.5% 原型 50.2% 代谢产物

附表 2 常用注射类 GLP-1RA 降糖药

药品通用名	每支剂量 (mg/ml)	剂量范围 (mg/d)	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	体内代谢途径
艾塞那肽	0.3/1.2, 0.6/2.4	0.01~0.02	2.1	2.4	肾脏滤过后水解
艾塞那肽周制剂	2/瓶	2/7d	2 周, 6~7 周	2.4	肾脏滤过后水解
利拉鲁肽	18/3	0.6~1.8	24	13	体内蛋白代谢
贝那鲁肽	4.2/2.1	0.3~0.6	0.3	0.2	体内降解肾脏排出
利司那肽	0.15/3, 0.3/3	0.01~0.02	1.0~3.5	2~4	肾脏排出
度拉糖肽	0.75/0.5, 1.5/0.5	0.75~1.5/7 d	48	108~112	体内蛋白分解
洛塞那肽	0.1/0.5, 0.2/0.5	0.1~0.2/7 d	67~118	104~121	无数据
司美格鲁肽	2/1.5, 4/3	0.25~1.0/7 d	24~72	1 周	2/3 代谢产物肾排

附表 3 常用胰岛素注射类降糖药

药品通用名	起效时间 (h)	峰值时间 (h)	作用持续时间 (h)	体内代谢途径
短效人胰岛素(RI)	0.25~1.00	2~4	5~8	体内蛋白水解
门冬胰岛素	0.17~0.25	1~2	4~6	体内蛋白水解
赖脯胰岛素	0.17~0.25	1~1.5	4~5	体内蛋白水解
谷赖胰岛素	0.17~0.25	1~2	4~6	体内蛋白水解
中效人胰岛素(NPH)	2.5~3.0	5~7	13~16	体内蛋白水解
长效胰岛素(PZI)	3~4	8~10	20	体内蛋白水解
甘精胰岛素 U100	2~3	无峰	30	体内蛋白水解
甘精胰岛素 U300	6	无峰	30	体内蛋白水解
地特胰岛素	3~4	3~14	24	体内蛋白水解
德谷胰岛素	1	无峰	42	体内蛋白水解
预混人胰岛素(30R, 70/30)	0.5	2~12	14~24	体内蛋白水解
预混人胰岛素(40R)	0.5	2~8	24	体内蛋白水解
预混人胰岛素(50R)	0.5	2~3	10~24	体内蛋白水解
预混门冬胰岛素 30	0.17~0.33	1~4	14~24	体内蛋白水解
预混门冬胰岛素 50	0.25	0.5~1.17	16~24	体内蛋白水解
预混赖脯胰岛素 25	0.25	0.5~1.17	16~24	体内蛋白水解
预混赖脯胰岛素 50	0.25	0.5~1.17	16~24	体内蛋白水解
德谷门冬双胰岛素 70/30	1.17~0.25	1.2	>24	体内蛋白水解

## 参 考 文 献

- [1] 国家统计局(2021-05-11)第七次全国人口普查公报(第五号). [http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628\\_1818824.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628_1818824.html).
- [2] Li Y, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369:m997.
- [3] 中国老年学学会老年医学分会老年内分泌代谢分会, 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的专家共识(2018年版). *中华内科杂志*, 2018, 57:626-641.
- [4] 全国糖尿病研究协作组调查调研组. 全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告. *中华内科杂志*, 1981, 20: 678-683.
- [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. Diabetes Care*, 1997, 20:1664-1669.
- [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. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 478-484.
- [7] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090-1101.
- [8] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948-959.
- [9] Wang LM, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017; 317: 2515-2523.
- [10] 阚芳芳, 方福生, 孙般若, 等. 不同发病年龄老年 2 型糖尿病的临床特点. *中华保健医学杂志*, 2015, 17:360-363.
- [11] LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 1-55.
- [12] 刘幼硕. 老年人糖尿病的流行病学病因和临床特点. *中华老年医学杂志*, 2005, 24:718-719.
- [13] 周迎生, 迟家敏. 老年人糖尿病的流行病学特点. *中华老年医学杂志*, 2007, 26:565-566.
- [14] 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. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4:397-401.
- [15] 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. *老年医学与保健*, 2012, 18:221-222, 226.
- [16] Yan ST, Li CX, Li CL, et al. Promotive effect of comprehensive management on achieving blood glucose control in senile type 2 diabetics. *Genet Mol Res*, 2015, 14:3062-3070.
- [17] Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, et al. Association of glycemic control wreduced risk for large-vessel disease after more than 50 years of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 3704-3711.
- [18] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8:546-550.
- [19] Zhu LH, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing t2 diabetes. *Cell Metab*, 2020, 31:1068-1077.
- [20] Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U. S. *Diabetes Care*, 2006, 29:2415-2419.
- [21] Berkowitz SA, Meigs JB and Wexler DJ. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005 - 2010. *Diabetologia*, 2013, 56:2593-2600.
- [22] 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. *解放军医学杂志*, 2008, 33:25-28.
- [23] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes



- and cause-specific mortality in Rural and Urban Areas of China. *JAMA*, 2017, 317:280-289.
- [24] 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. *中国老年杂志*, 2008, 28:107-108.
- [25] 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. *中华老年医学杂志*, 2017, 36:204-208.
- [26] 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. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17: 6-8.
- [27] 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. *新医学*, 2010, 41:163-166.
- [28] Ji LN, Hu DY, Pan CY, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Am J Med*, 2013, 126:925, e11-e22.
- [29] Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1749-1753.
- [30] Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardio-metabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*, 2018, 18:264.
- [31] Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications*, 2017, 31:1465-1473.
- [32] Thompson TJ, Engelgau MM, Hegazy M et al. The onset of NIDDM and its relationship to clinical diagnosis in Egyptian adults. *Diabet Med*, 1996, 13:337-340.
- [33] Hou JN, Bi YF, Xu M, et al. The change points of HbA(1C) for detection of retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91:401-405.
- [34] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:375-380.
- [35] 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. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23:385-389.
- [36] 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. *中华内科杂志*, 2011, 50:299-302.
- [37] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(suppl 1):s15-s35.
- [38] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2021, 42(Suppl 1):S15-S33.
- [39] LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 1-55.
- [40] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版). *中华糖尿病杂志*, 2021, 13: 319-405.
- [41] 田慧, 潘长玉, 陆菊明, 等. 对 OGTT 60 分钟时相高血糖老年男性患者的 7 年随访与转归. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14:442-445.
- [42] Rong LJ, Luo N, Gong YP, et al. One-hour plasma glucose concentration can identify elderly Chinese male subjects at high risk for future type 2 diabetes mellitus: a 20-year retrospective and prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 173:108683.
- [43] Weng JP, Zhou ZG, Guo LX, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*, 2018, 360: j5295.
- [44] Niu XH, Luo SM, Li X, et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China study 8. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35: e3068.
- [45] Ahlqvist E, Storm P, Kärjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6:361-369.
- [46] 刘永泉, 田慧, 方福生, 等. 馒头餐后 2 小时血糖在糖尿病筛查中的意义. *中华医学杂志*, 2014, 94:1388-1392.
- [47] 陈燕燕, 王金平, 安雅丽, 等. 生活方式干预对降低糖尿病前期患者心血管疾病事件及其死亡率的影响大庆糖尿病预防研究的长期随访. *中华内科杂志*, 2015, 54:13-17.
- [48] Wang JP, Shen XX, He SY, et al. Hypertriglyceridaemia predicts subsequent long-term risk of cardiovascular events in Chinese adults: 23-year follow-up of the Daqing Diabetes Study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35: e3163.
- [49] 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. *中华内科杂志*, 2008, 47:854-855.
- [50] 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). *Diabetologia*, 2013, 56:284-293.
- [51] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, 346:393-403.
- [52] 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 Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61:1075-1081.
- [53] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, 359:2072-2077.
- [54] 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. *Lancet*, 2009, 373:1607-1614.
- [55] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358:580-591.
- [56] Gæde P, Oellgaard 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. *Diabetologia*, 2016, 59:2298-2307.
- [57] 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 Diabetes Investig*, 2017, 8:126-128.
- [58] 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. *Diabetes Care*, 2006, 29:1963-1972.
- [59] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360:129-139.
- [60] Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358:2560-2572.
- [61] Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al. Glycemia treatment strategies in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*, 2007, 99:341-431.
- [62] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358:2545-2559.
- [63] van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract*, 2011, 65:415-419.
- [64] American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetesd 2018. *Diabetes Care*, 2018, 41 (Suppl 1): S55-S64.
- [65] 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. *Endocr Pract*, 2017, 23:207-238.
- [66] Araki E, Haneda M, Kasuga M et al. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *J Diabetes Investig*, 2017, 8:123-125.
- [67] Blaum, CS, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the health and retirement study. *Med Care*, 2010, 48: 327-334.
- [68] Fysekidis M, Cosson E, Banu I, et al. Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA<sub>1c</sub> in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism*, 2014, 63:1553-1561.
- [69] Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA<sub>1c</sub> levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77: 420-426.
- [70] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The fallacy of average: how using HbA<sub>1c</sub> alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*, 2017, 40:994-999.
- [71] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008, 31: 1473-1478.
- [72] Shen Y, Fan XH, Zhang L, et al. Thresholds of glycemia and the outcomes of COVID-19 complicated with diabetes: a retrospective exploratory study using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2021, 44:976-982.
- [73] Gómez AM, Henao DC, Muñoz OM, et al. Glycemic control metrics using flash glucose monitoring and hospital complications in patients with COVID-19. *Diabetes MetabSyndr*, 2021, 15:499-503.
- [74] 黄敬泽, 王健. 血糖波动对 2 型糖尿病患者血管内皮损伤的影响. *中国老年学杂志*, 2010, 30: 3076-3078.
- [75] 顾霖, 陆宏红, 项容. 血糖波动对 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白排泄率的影响. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35: 49-51.
- [76] 周健, 贾伟平, 喻明, 等. 上海地区中国人餐后血糖状态的特征. *中华医学杂志*, 2006, 86: 970-975.
- [77] Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA<sub>1c</sub> interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care*, 2001, 24: 2023-2029.
- [78] Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*, 2018, 61:48-57.
- [79] Lu JY, Ma XJ, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2018, 41:2370-2376.
- [80] Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting?. *Diabetes, Obes Metab*, 2013, 15 (Suppl 2): 13-16.
- [81] Lu JY, Wang CF, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2021, 44:549-555.
- [82] Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21: 81-85.
- [83] Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA<sub>1c</sub>. *J Diabetes Sci Technol*, 2019, 13:614-626.
- [84] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, 2019, 42: 1593-1603.
- [85] 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. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:e554.

- [86] Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns*, 2016, 99:926-943.
- [87] Newman AB, Lee JS, Visse M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the health, aging and body composition study. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 872-878.
- [88] Li YP, Wang DD, Ley SH, et al. Time trends of dietary and lifestyle factors and their potential impact on diabetes burden in China. *Diabetes Care*, 2017, 40:1685-1694.
- [89] Josse AR, Panahi S, Esfahani A, et al. Nutritional considerations for older adults with type 2 diabetes. *J Nutr Elder*, 2008, 27: 363-380.
- [90] 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. *Diabetologia*, 2016, 59:453-61.
- [91] Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE, et al. Food order has a significant impact on postprandial glucose and insulin levels. *Diabetes Care*, 2015, 38:e98-e99.
- [92] Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Diabetes, nutrition, and exercise. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2015, 31: 439-451.
- [93] Campbell AP, Rains TM. Dietary protein is important in the practical management of prediabetes and type 2 diabetes. *J Nutr*, 2015, 145: 164S-169S.
- [94] Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: the Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12 Suppl 1:68-76.
- [95] Powell C, Browne LD, Carson BP, et al. Use of compositional data analysis to show estimated changes in cardiometabolic health by reallocating time to light-intensity physical activity in older adults. *Sports Med*, 2020, 50:205-217.
- [96] Academy Quality Management Committee. Academy of nutrition and dietetics: revised 2017 scope of practice for the nutrition and dietetics technician, registered. *J Acad Nutr Diet*, 2018, 118: 327-342.
- [97] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2016, 39:2065-2079.
- [98] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26: 881-885.
- [99] Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(S2): S4-S11.
- [100] 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). *Diabetes Care*, 2012, 35:1364-1379.
- [101] Araki E, Haneda M, Kasuga M et al. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *J Diabetes Investig*, 2017, 8:123-125.
- [102] Gomes MB, Rathmann W, Charbonnel B, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus world wide: baseline patient characteristics in the global DISCOVER study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 151:20-32.
- [103] 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. *中华老年医学杂志*, 2011, 30: 353-357.
- [104] 田慧, 李春霖, 杨光. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估. *中华内科杂志*, 2008, 47: 914-918.
- [105] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2011, 34:1431-1437.
- [106] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*, 2014, 312:2668-2675.
- [107] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版). *中国糖尿病杂志*, 2016, 24: 871-884.
- [108] Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 59: 37-42.
- [109] Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:363-370.
- [110] 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. *Lancet*, 2009, 373:1607-1614.
- [111] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, 359:2072-2077.
- [112] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. *J Clin Med*, 2015, 4:948-964.
- [113] 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. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4: e000265.
- [114] Scott LJ, Spencer CM. Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2000, 59:521-49.
- [115] Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care*, 2008, 31:845-851.
- [116] 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, randomized, open-label trial. *Lancet*, 2009, 373:2125-2135.
- [117] Norwood P, Liutkus JF, Haber H, et al. Safety of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a thiazolidinedione alone or in combination with metformin for 2 years. *Clin Ther*, 2012, 34:2082-2090.
- [118] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12:78-89.
- [119] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, 75:33-59.
- [120] 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. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35:391-404.
- [121] 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. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24:865-870.
- [122] Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*, 2018, 19:41-49.
- [123] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 380:347-357.
- [124] Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, et al. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21:1136-1145.
- [125] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation*, 2019, 139:1384-1395.
- [126] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373:2117-2128.
- [127] Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease - results from EMPA-REG OUTCOME. *Circ J*, 2017, 81:227-234.
- [128] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation*, 2018, 137:323-334.
- [129] Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of Canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31:1128-1139.
- [130] Fioretto P, Prato SD, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20:2532-2540.
- [131] Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7:606-617.
- [132] Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29:2755-2769.
- [133] Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J Diabetes Investig*, 2019, 10:760-770.
- [134] Perkovic V, Zeeuw Dde, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6:691-704.
- [135] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377:644-657.
- [136] Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of Canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)*, 2013, 41:72-84.
- [137] Avivit Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of Dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Care*, 2020, 43:468-475.
- [138] Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME? trial. *Age and Ageing*, 2019, 48:859-866.
- [139] American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care* 2020, 43(Suppl 1):S152-S162.
- [140] 蔡俊, 崔雯霞, 高蕾, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂致围术期非高血糖型酮症酸中毒文献病例分析. *药物不良反应杂志*, 2020, 22:505-510.
- [141] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377:644-657.
- [142] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020, 383:1425-1435.
- [143] 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 Diabetes Investig*, 2019, 10:108-117.
- [144] Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, et al. Effects of Tofogliflozin on cardiac function in elderly patients with diabetes mellitus. *J Clin Med Res*, 2020, 12: 165-171.
- [145] Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al. Tofogliflozin does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative study, 2020, 19: 110.
- [146] Kitazawa M, Katagiri T, Suzuki H, et al. A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: the N-ISM study. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23: 811-821.
- [147] Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 317-332.
- [148] 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. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 524-536.
- [149] Singh S, Wright EE Jr, 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. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 228-238.
- [150] Raccach D, Miossec P, Esposito V, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly ( $\geq 65$  years old) and very elderly ( $\geq 75$  years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31: 204-211.
- [151] 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. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83: 69-76.
- [152] 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 (\*). *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 81-88.
- [153] Pan CY, 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 sulphonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 726-735.
- [154] Yang WY, Min K, Zhou ZG, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the get goal-L-C randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 335-343.
- [155] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26: 353-361.
- [156] Pratley RE. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 503-512.
- [157] Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev*, 2014, 35: 992-1019.
- [158] Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, 8: 405-418.
- [159] Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59: 1148-1149.
- [160] 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. *中国药物应用与监测*, 2011, 8: 334-337.
- [161] Leiter LA, Teoh H, Braunwald E et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1145-1153.
- [162] 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). *Diabetes Care*, 2017, 40: 494-501.
- [163] 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 Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: 1122-1131.
- [164] 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. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 123: 192-198.
- [165] Rabizadeh S, Ardakani MAT, Mouodi M, et al. DPP4 inhibitors in the management of hospitalized patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Ther*, 2020, 37: 3660-3675.
- [166] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 48-56.
- [167] Wu SY, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55, 141 participants. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32: 147-158.
- [168] 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应用原则中国专家共识(2015 年更新版). *中国糖尿病杂志*, 2016, 32: 455-460.
- [169] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版). *中华糖尿病杂志*, 2021, 13: 762

- 784.
- [170] Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med*, 2000, 6:907-933.
- [171] Müller G, Hanekop N, Kramer W, et al. Interaction of phosphoinositidglycan (-peptides) with plasma membrane lipid rafts of rat adipocytes. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 408:17-32.
- [172] Chen YH, Li HZ, Tang ZS, et al. Efficacy and safety of premixed human insulin combined with sulfonylureas in type 2 diabetic patients previously poorly controlled with insulin. *Diabetes Ther*, 2019, 10:463-471.
- [173] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60:616-631.
- [174] Webb DR, Davies MJ, Jarvis J, et al. The right place for Sulphonylureas today. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107836.
- [175] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. *J Clin Med*, 2015, 4:948-964.
- [176] Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, et al. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment naive elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10:652-660.
- [177] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会, 中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识. *中国全科医学*, 2018, 21:3533-3544.
- [178] 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. *Diabetes Care*, 2005, 28:1568-1573.
- [179] 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 Am Geriatr Soc*, 2012, 60:51-59.
- [180] Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, et al. Hypoglycemia in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: a prospective study of 1662 episodes. *J Diabetes Complication*, 2005, 19:10-17.
- [181] 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. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16:833-839.
- [182] Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, risk factors, and treatments: a scientific statement from the American Heart Association, 2018, 138:e1-e34.
- [183] 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. *Diabetologia*, 2016, 59:453-461.
- [184] Kubota S, Liu Y, Iizuka K, et al. A review of recent findings on meal sequence: an attractive dietary approach to prevention and management of type 2 diabetes. *Nutrients*, 2020, 12:2502.
- [185] 中国医师学会心血管内科医师分会, 中国医师学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). *中华高血压杂志*, 2013, 21:522-525.
- [186] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南 2019. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18:81-106.
- [187] Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21:1983-1992.
- [188] 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). *中华糖尿病杂志*, 2018, 10:4-67.
- [189] 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. *Lancet*, 2016, 387:435-443.
- [190] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28:614-618.
- [191] James PA, Oparil S, Carter BA, 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). *JAMA*, 2013, 311:507-520.
- [192] 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. *中华内科杂志*, 2010, 49:535-542.
- [193] 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. *中华内科杂志*, 2017, 56:235-248.
- [194] 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. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11:81-86.
- [195] Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35:168-174.
- [196] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019). *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36:1-13.
- [197] 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). *中华老年医学杂志*, 2013, 32:801.
- [198] 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 Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (25 Pt B): 2985-3023.
- [199] Wadded TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity*, 2020, 28:529-536.
- [200] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会.



- 抗血小板治疗中国专家共识. 中华心血管病杂志 2013;41:183-194.
- [201] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学心脏专业委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 中国心血管病一级预防指南. 中华心血管病杂志, 2020, 48:1000-1038.
- [202] Tesfaye S, Boulton A, Dyck P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33:2285-2293.
- [203] Panei C, Bickel RB, Schnabel E, et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease: Influence of there common single nucleotide polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27:168-175.
- [204] 黄伟, 郎旭东, 王伟. 依据中国 ADI 共识评价门诊老年患者多重用药相互作用潜在风险. 浙江临床医学 2020, 22:133-135.
- [205] 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会, 《中国老年保健医学》杂志编辑委员会. 中国老年人用药管理评估技术应用共识(草案). 中国老年保健医学, 2019, 17:16-19.
- [206] Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*, 2017, 101:587-606.
- [207] Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*, 2002, 17:63-67.
- [208] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:1335-1343.
- [209] Waldhauser W, Kleinberger G, Korn A, et al. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*, 1979, 28:577-584.
- [210] Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12:222-232.
- [211] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南. 中华糖尿病杂志, 2013, 5:449-461.
- [212] Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, et al. The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 2002, 25:2113-2114.
- [213] 韩晓菲, 田慧, 裴育等. 老年患者住院期间发生严重高血糖情况分析. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12:363-368.
- [214] Fadini GP, De Kreutzenberg SV, Rigato M, et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94:172-179.
- [215] Frank LA, Solomon A. Hyperglycaemic hyperosmolar state. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, 77:C130-C133.
- [216] Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes*, 1971, 20:228-238.
- [217] Adroque HJ, Madias NE. Hypermnatremia. *N Engl J Med*, 2000, 342:1493-1499.
- [218] Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care*, 2020, 43:349-357.
- [219] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:1335-1343.
- [220] Scott A, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabetic Med*, 2015, 32:714-724.
- [221] Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*, 2001, 15:44-54.
- [222] Tang Q, Li ZY, Huang D, et al. Continuous renal replacement therapy-the new treatment of seriously hyperglycemia. *Am J Emerg Med*, 2016, 34:2469.
- [223] ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*, 2015, 38:22-28.
- [224] Lipska KJ, Yao XX, Herrin J, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care*, 2017, 40:468-475.
- [225] Washington RE, Andrews RM, Mutter R. Emergency department visits for adults with diabetes, 2010: Statistical Brief #167. Agency for Healthcare Research and Quality. Inbook: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb. 2013 Nov. PMID: 24455787
- [226] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009, 301:1565-1572.
- [227] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*, 2014, 37:507-515.
- [228] Barendse S, Singh H, Frier B, et al. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabetic Medicine*, 2012, 29:293-303.
- [229] Kagansky N, Levy S, Rimón E, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med*, 2003, 163:1825-1829.
- [230] Shukla AP, Andono J, Touhamy SH, et al. Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5:e000440.
- [231] 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 Am Coll*

- Cardiol, 2013, 61:1736-1743.
- [232] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要. 中国循环杂志, 2020, 35:833-854.
- [233] Gregg EW, Li YF, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 2014, 370:1514-1523.
- [234] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2018, 379:633-644.
- [235] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32:540-545.
- [236] Junttila MJ, Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, et al. Type 2 diabetes and coronary artery disease: preserved ejection fraction and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2018, 15:1450-1456.
- [237] Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*, 2005, 28:2722-2727.
- [238] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S125-S150.
- [239] 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. [http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228\\_1585631.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html).
- [240] Baliga BS, Weinberger J. Diabetes and stroke: part one-risk factors and pathophysiology. *Curr Cardiol Rep*, 2006, 8:23-28.
- [241] Paraskevas GP. Hereditary causes of ischemic cerebral small vessel disease. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22:95-101.
- [242] Mizrahi N, Treger I, Melzer I. Effects of mechanical perturbation gait training on gait and balance function in patients with stroke: a pre-post research study. *J Clin Neurosci*, 2020, 78:301-306.
- [243] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43:147-148.
- [244] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S151-S167.
- [245] 邓志锋, 余江秀, 梅宝富, 等. 长球囊血管扩张成形术治疗糖尿病足的临床比较研究. 医学影像学杂志, 2019, 29:844-847.
- [246] Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7:e000795.
- [247] Yammine K, Hayek F, Assi C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 2020, 72:2197-2207.
- [248] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e669S-e690S.
- [249] 王爱红, 程玉霞, 牛文芳, 等. 贝前列素钠治疗 2 型糖尿病下肢动脉病变的随机对照研究. 中华糖尿病杂志, 2011, 3:301-304.
- [250] Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*, 2015, 61(3 Suppl):2s-41s.
- [251] 中华医学会糖尿病学分会. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范. 中华糖尿病杂志, 2013, 5:82-88.
- [252] Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 2011, 54:1659-1667.
- [253] 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). 中华老年医学杂志, 2011; 30:1-6.
- [254] Yan, ST, Liu, J Y, Tian H, et al. Clinical and pathological analysis of renal damage in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Med*, 2016, 16: 437-442.
- [255] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2020, 98:S1-S115.
- [256] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南. 中华肾脏病杂志, 2021, 37: 255-304.
- [257] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南. 中华糖尿病杂志, 2019, 11:15-28.
- [258] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345:861-869.
- [259] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The Collaborative Study Group. the effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, 329:1456-1462.
- [260] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345:851-860.
- [261] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 323-334.
- [262] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 610-621.

- [263] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377:644-657.
- [264] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6: 691-704.
- [265] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 380: 347-357.
- [266] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375:311-322.
- [267] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1834-1844.
- [268] Uskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6: 859-869.
- [269] 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治疗中国专家共识(2019 年更新版). *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35:447-454.
- [270] Xu TL, Wang BS, Liu H, et al. Prevalence and causes of vision loss in China from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2020, 5: e682-e691.
- [271] 刘艳君. 成都金牛社区 50 岁以上人群眼健康筛查的结果分析. *中国卫生标准管理*, 2020, 11:17-20.
- [272] Pan CW, Wang S, Qian DJ, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of diabetic retinopathy among adults with known type 2 diabetes mellitus in an Urban community in China. *Ophthalmic Epidemiol*, 2017, 24:188-194.
- [273] Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99:e19236.
- [274] Song PG, Yu JY, Chan KT, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2018, 8:010803.
- [275] Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U. S. *Diabetes Care*, 2006, 29:2415-2419.
- [276] Pelletier AL, Rojas-Roldan L, Coffin J. Vision loss in older adults. *Am Fam Physician*, 2016, 94:219-226.
- [277] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology*, 1995, 102:647-661.
- [278] Yonekawa Y, Modi YS, Kim LA, et al. American Society of retina specialists clinical practice guidelines on the management of non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy without Diabetic Macular Edema. *J Vitreoretin Dis*, 2020, 4:125-135.
- [279] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 2020, 127: P66 - P145.
- [280] 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255:463-473.
- [281] 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. *Ophthalmology*, 2015, 122:1402-1415.
- [282] Pham B, Thomas SM, Lillie E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019, 9:e022031.
- [283] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, 40:136-154.
- [284] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*, 2014, 14:528.
- [285] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33:2285-2293.
- [286] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版). *中华糖尿病杂志*, 2021, 13:540-557.
- [287] Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, et al. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinicopathological study. *Brain*, 1970, 93: 555-566.
- [288] 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 糖尿病周围神经病基层诊治管理专家指导意见(2019 年). *中华全科医师杂志*, 2019, 18:519-529.
- [289] Singleton JR, Marcus RL, Lessard MK, et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol*, 2015, 77:146-153.
- [290] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 2014, 37:31-38.
- [291] Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*, 1986, 293:1195-1199.
- [292] Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, et al. Improvement in



- neuropathy outcomes with normalizing HbA<sub>1c</sub> in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2019, 42: 110-118.
- [293]徐洁森,王镁,于世家. 木丹颗粒(糖末宁)治疗糖尿病多种并发症的实验和临床研究证据. *中华中医药学刊*, 2018, 36: 384-387.
- [294]曹青松,李向旭,马楠,等.  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效观察. *临床医学*, 2020, 40: 106-107.
- [295]Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther*, 2018, 40: 828-849.
- [296]Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Current drug safety*, 2009, 4: 22-29.
- [297]Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology*, 2001, 57: 505-509.
- [298]Byun JI, Moon J, Kim DY, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology*, 2017, 89: 1078-1086.
- [299]张弦,曾伟,熊涛,等. 溴吡斯的明对体位性低血压治疗作用研究. *老年医学与保健*, 2019, 25: 148-150.
- [300]赵志刚,杨俊朋,边蓉蓉. 糖尿病神经病变检查方法的选择及诊断分层的思考. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6: 205-207.
- [301]袁晓勇,陆迪菲,齐心,等. 老年糖尿病足截肢及死亡危险因素分析. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28: 657-662.
- [302]Dietrich I, Braga GA, De Melo FG, et al. The diabetic foot as a proxy for cardiovascular events and mortality review. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19: 44.
- [303]Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36: e3280.
- [304]中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版). *中华糖尿病杂志*, 2019, 11: 92-108.
- [305]Pataky Z, Vischer U. Diabetic foot disease in the elderly. *Diabetes Metab*, 2007, 33 Suppl: S56-S65.
- [306]曹丰,王亚斌,薛万国,等. 中国老年疾病临床多中心报告. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17: 801-808.
- [307]杨华昱,陈海平,马清. 某医院老年住院患者慢性病情况调查. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18: 503-506.
- [308]Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 978-982.
- [309]中国医师协会内分泌代谢科医师分会;中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33: 1-10.
- [310]Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther*, 2013, 35: 724-733.
- [311]Zhang P, Wang MM, Wang Y, et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108550.
- [312]王文学,王建伟,刘宇梁,等. 强化与非强化胰岛素治疗重型创伤性脑损伤后高血糖症的随机对照临床试验. *中华神经医学杂志*, 2018, 17: 240-247.
- [313]刘日霞,张苗. 急性脑梗死患者急性期持续高血糖对预后的影响. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12: 1101-1103.
- [314]中华医学会内分泌学分会. 中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29: 189-195.
- [315]American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl 1): S99-S104, S016.
- [316]Garg R, Schuman B, Bader A, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg*, 2018, 267: 858-862.
- [317]Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, et al. Predictive value of admission hemoglobin A1c on inpatient glycemic control and response to insulin therapy in medicine and surgery patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: e202-e203.
- [318]Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 16-38.
- [319]Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2011, 154: 260-267.
- [320]Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1283-1297.
- [321]Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3821-3842.
- [322]Rubin DJ. Hospital readmission of patients with diabetes. *Curr Diab Rep*, 2015, 15: 17.
- [323]贺丽英,孙蕴,要文娟,等. 2010-2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22: 1590-1596.
- [324]Komorita Y, Iwase M, Idewaki Y, et al. Impact of hip fracture on all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the fukuoka diabetes registry. *J Diabetes Investig*, 2020, 11: 62-69.
- [325]Sarodnik C, Bours SPG, Schaper NC, et al. The risks of sarcopenia, falls and fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*, 2018, 109: 70-77.
- [326]Toor AS, Jiang JJ, Shi LL, et al. Comparison of perioperative complications after total elbow arthroplasty in patients with and without diabetes. *J Shoulder Elbow surg*, 2014, 23: 1599-1606.
- [327]Basques BA, Webb ML, Bohl DD, et al. Adverse events, length

- of stay, and readmission after surgery for tibial plateau fractures. *J Orthop Trauma*, 2015, 29: e121-e126.
- [328] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25: 281-309.
- [329] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*, 2011, 305: 2184-2192.
- [330] Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*, 2018, 29: 2585-2596.
- [331] 中国定量 CT(QCT)骨质疏松症诊断指南工作组. 中国定量 CT(QCT)骨质疏松症诊断指南(2018). *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25: 733-737.
- [332] Schneider AL, Williams EK, Brancati FL, et al. Diabetes and risk of fracture - related hospitalization: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1153-1158.
- [333] Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res*, 2015, 30: 1338-1346.
- [334] Conway BN, Long DM, Figaro MK, et al. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115: 47-53.
- [335] Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Association between hypoglycaemic events and fall - related fractures in medicare - covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 634-643.
- [336] Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26: 239-244.
- [337] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient - centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149.
- [338] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open - label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 513-523.
- [339] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018). *中华健康管理学杂志*, 2018, 12: 484.
- [340] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 208-219.
- [341] Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? . a narrative review. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 2073-2089.
- [342] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) *中华骨科杂志*, 2018, 38: 705-715.
- [343] 余卫, 徐冬, 秦明伟, 等. 北京市城区老年人膝关节骨关节炎流行病学调查-与美国白种人膝关节骨关节炎的临床和 X 线比较分析. *中华放射学杂志*, 2005, 39: 67-71.
- [344] Carlson C, Merel SE, Yukawa M. Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist. *Med Clin North Am*, 2015, 99: 263-279.
- [345] Moon S, Roh YK, Yoon JL, et al. Clinical features of geriatric syndromes in older Koreans with diabetes mellitus. *Ann Geriatr Med Res*, 2019, 23: 176-182.
- [346] 曾幸坤, 杨影红, 陈旭娇. 老年综合征对 2 型糖尿病患者躯体功能及跌倒风险的影响. *中华老年医学杂志*, 2020, 39: 555-558.
- [347] 吴芸杨, 陈晓宏, 季晶俊, 等. 肌肉衰减综合征的诊断和治疗进展. *医学综述*, 2020, 26: 4499-4503.
- [348] 齐萌, 张思伟, 刘波. 肌少症的 CT、MR 诊断及临床意义 *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24: 1530-1534.
- [349] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 肌少症共识. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9: 215-227.
- [350] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019, 48: 16-31.
- [351] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21: 300-307.
- [352] 中国痴呆与认知障碍诊疗指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗. *中华医学杂志*, 2018, 98: 1294-1301.
- [353] Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner*, 2017, 261: 17-20.
- [354] Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, et al. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72: 121-126.
- [355] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 2005, 48: 2460-2469.
- [356] Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*, 2010, 59: 2928-2935.
- [357] Edersheim J, Murray ED, Padmanabhan JL, et al. Protecting the health and finances of the elderly with early cognitive impairment. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2017, 45: 81-91.
- [358] Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*, 2020, 323: 764-785.
- [359] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能

- 障碍中国诊疗指南(2019). 中华老年医学杂志, 2019, 38: 345-354.
- [360] 刘兵, 李冬梅, 张颖. 多奈哌齐与尼莫地平联合治疗血管性痴呆的疗效. 中国老年学杂志, 2020, 40: 3279-3281.
- [361] Li XH, Song DL, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. Clin Interv Aging, 2015, 10: 549-560.
- [362] Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. Ageing Res Rev, 2019, 54: 100936.
- [363] Fang SC, Huang CJ, Wu YL, et al. Effects of napping on cognitive function modulation in elderly adults with a morning chronotype: a nationwide survey. J Sleep Res, 2019, 28: e12724.
- [364] Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, et al. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care, Trials, 2018, 19: 615.
- [365] Zhang XP, Norris SL, Gregg EW, et al. Social support and mortality among older persons with diabetes. Diabetes Educ, 2007, 33: 273-281.
- [366] Lee AA, Piette JD, Heisler M, et al. Diabetes self-management and glycemic control: the role of autonomy support from informal health supporters. Health Psychol, 2019, 38: 122-132.
- [367] Lee AA, Heisler M, Trivedi R, et al. Autonomy support from informal health supporters: links with self-care activities, health-care engagement, metabolic outcomes, and cardiac risk among Veterans with type 2 diabetes. J Behav Med, 2021, 44: 241-252.
- [368] Koetsenruijter J, Eikelenboom NV, Lieshout JV, et al. Social support and self-management capabilities in diabetes patients: an international observational study. Patient Educ Couns, 2016, 99: 638-643.
- (收稿日期: 2021-11-03)  
(本文编辑: 钱钰、董氏)