

中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)

国家老年医学中心 中华医学会老年医学分会

中国老年保健协会糖尿病专业委员会

通信作者:郭立新,北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:glx1218@163.com;肖新华,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科,北京 100730,Email:xiaoxh2014@vip.163.com

本指南由《中华糖尿病杂志》《中华老年医学杂志》和《Aging Medicine》于 2024 年 2 月同步发表

【摘要】 随着我国老龄化的加剧,老年糖尿病的患病率明显增高,其规范化管理对改善老年糖尿病患者的临床结局至关重要。2021 年国家老年医学中心、中华医学会老年医学分会以及中国老年保健协会糖尿病专业委员会组织专家撰写了我国首部老年糖尿病指南,即《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》,强调老年糖尿病患者存在高度异质性,需要综合评估,采取分层和个体化的管理策略,首次提出针对老年糖尿病患者的“简约治疗理念”和“去强化治疗策略”。这版指南为临床医师提供了实用的、可操作的临床指导,对我国老年糖尿病患者全方位、全周期的规范化综合管理起到了极大的推动作用,同时也推动了我国老年糖尿病及相关领域的临床和基础研究的广泛开展。指南发布近三年来,国内外老年糖尿病及相关领域的循证医学证据进一步积累,新的治疗理念、新型药物及治疗技术不断涌现,指南编委会及时对第一版指南进行了更新,对老年糖尿病的血糖管理路径进行了进一步细化和优化,编写了《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 年版)》,以期继续助力中国老年糖尿病患者的规范化管理及临床结局的改善。

【关键词】 糖尿病; 老年人; 指南; 治疗路径

Guideline for the management of diabetes mellitus in the elderly in China (2024 edition)

National Center of Gerontology, Chinese Society of Geriatrics, Diabetes Professional Committee of Chinese Aging Well Association

Corresponding authors: Guo Lixin, Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: glx1218@163.com; Xiao Xinhua, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

目 录

前言	148	第三章 老年糖尿病的三级预防	150
编写说明	148	第四章 老年糖尿病患者的健康状态综合评估	150
第一章 老年糖尿病及其并发症的流行病学	149	第五章 老年糖尿病患者的健康教育	151
第二章 老年糖尿病的诊断、分型及特点	149	第六章 老年糖尿病患者的血糖控制目标	152

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020

收稿日期 2024-01-12 本文编辑 张志巍 费秀云 张晓冬

引用本文:国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会.中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J].中华糖尿病杂志,2024,16(2):147-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020.



第七章 老年糖尿病患者的生活方式干预.....	152	第十二章 老年糖尿病的共患疾病.....	167
第八章 老年 2 型糖尿病患者的降糖药物及治疗路径.....	154	第十三章 老年糖尿病的多重用药.....	171
第九章 老年糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病或危险因素的综合管理.....	159	第十四章 老年糖尿病的特殊情况.....	172
第十章 老年糖尿病慢性并发症的筛查与处理.....	162	第十五章 老年 1 型糖尿病及相关问题.....	174
第十一章 老年糖尿病的急性并发症.....	166	第十六章 糖尿病管理相关技术.....	174
		第十七章 老年糖尿病与中医学.....	176
		附录.....	177

前 言

我国已进入老龄化社会。2022 年 8 月民政部发布的《2021 年民政事业发展统计公报》显示,截至 2021 年底,全国 60 周岁及以上老年人口 2.67 亿,占总人口的 18.9%,其中 65 周岁及以上老年人口 2.01 亿,占总人口的 14.2%^[1]。按照国际惯例,65 周岁及以上的人群定义为老年人,而年龄≥65 周岁的糖尿病患者被定义为老年糖尿病患者^[2],包括 65 岁以前和 65 岁及以后诊断糖尿病的老年人。随着我国老龄化的加剧以及日益增长的老年糖尿病管理需求,老年糖尿病患者的管理亟需规范。

国务院办公厅印发的《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)》中强调,到 2025 年,糖尿病患者管理人数将达到 4 000 万人,糖尿病患者规范管理率需达到 70%^[3]。尽管糖尿病诊疗的一般性原则可能适用于老年患者,但老年糖尿病患者具有并发症和(或)合并症多、症状不典型、低血糖风险高、患者自我管理能力强等特点,在血糖管理手段和目标制定、药物选择原则等方面也有其特殊性。因此,亟待对老年糖尿病患者的诊治管理进行规范和细化指导,以改善老年糖尿病患者的临床预后。国际糖尿病联盟、美国糖尿病学会和美国内分泌学会三个权威机构先后发布了有关老年糖尿病的指南或共识,对我国老年糖尿病的临床诊治具有一定的借鉴意义。2021 年国家老年医学中心、中华医学会老年医学分会、中国老年保健协会糖尿病专业委员会组织国内糖尿病学、内分泌学、老年医学及相关领域专家共同撰写了《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》^[4]。2022 年中国老年医学学会、中国老年保健医学研究会组织专家编写了《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》^[5]。上述指南对我国老年糖尿病的规范诊治均起了重要的推动作用。

近三年来,老年糖尿病领域持续涌现出大量的研究成果,加之新的控制糖尿病及其并发症的药物

不断问世,其相关临床研究证据也不断累积丰富。因此,指南编写专家委员会对《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》进行了更新,组织编写了《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》。

新版指南延续了 2021 年版指南的主要宗旨,尽可能详尽地讨论与老年糖尿病相关的问题,着重关注对患者整体健康状态和生活质量影响明显且有别于一般成人糖尿病患者情况,包括老年糖尿病及其并发症的流行病学、老年糖尿病的临床特点、老年糖尿病患者的健康综合评估、血糖管理、动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的危险因素管理、急慢性并发症管理等,对老年糖尿病患者存在的共患疾病及处于特殊情况的管理进行了深入的讨论。强调老年糖尿病患者异质性大,需要采取分层和高度个体化的管理策略。此版指南也延续了 2021 年版指南提出的“简约治疗理念”和“去强化治疗策略”。在新版指南更新中,指南编写专家委员会对近三年老年糖尿病领域的证据进行了检索和整理,尤其关注了来自我国老年糖尿病人群的证据。新版指南对健康综合评估提供了具体的量表,临床操作性更强;针对存在不同并发症和(或)合并症及相关风险的老年糖尿病人群推荐了不同的降糖药物治疗路径,进一步体现了以临床结局为导向的综合血糖管理理念;在并发症,尤其是 ASCVD 的危险因素管理方面,也依据最新的临床证据对管理目标进行了调整。

《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》的发布旨在基于最新循证证据的基础上,指导和帮助临床医师对国内老年糖尿病患者进行全方位、全周期的规范化综合管理,改善中国老年糖尿病患者的临床结局。

编写说明

近年来,糖尿病领域的新药不断问世,其相关

临床研究证据进一步丰富,既往的指南和共识已经不能满足目前临床诊治的需求。2021 年指南编写专家委员会在整合当时国内外老年糖尿病领域最新证据的基础上结合中国临床实践编写了中国第一部老年糖尿病指南,即《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》。指南获得了广泛关注,年度阅读量已超过 16 万次,受到业内广泛赞誉。

自 2021 年版指南发布至今,老年糖尿病领域相关研究及临床证据进一步累积。因此,指南编写专家委员会组织多学科专家对《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》进行更新,编写了《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 年版)》。指南英文文献的检索仍以 Pubmed、Web of Science、Scopus、Ovid、Cochrane Library 数据库及英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、加拿大安大略省注册护士协会(Registered Nurses' Association of Ontario, RNAO)、美国指南网(National Guideline Clearinghouse, NGC)、苏格兰学院间指南网(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、Joanna Briggs Institute(JBI)图书馆、英国医学杂志(British Medical Journal, BMJ)最佳临床实践等指南库为基础;中文文献检索以中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据、维普中文科技收录文献为基础。文献纳入标准为:(1)老年患者,年龄 ≥ 65 岁;(2)文献研究类型为临床指南、系统评价、Meta 分析、随机对照试验、队列研究、横断面研究、病例对照研究及专家共识等。

《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 年版)》将证据级别分为 A、B、C。证据级别 A:证据基于多项随机对照试验或 Meta 分析。证据级别 B:证据基于单项随机对照试验或多项非随机对照试验。证据级别 C:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。由指南执笔组成员向专家组成员陈述每条推荐意见,展示相关证据且阐明其质量等级,专家组成员对文献和证据进行确认。参与讨论和最终意见形成的专家组成员均签署利益冲突声明。参考相关临床指南制定基本规范撰写形成全文。

第一章 老年糖尿病及其并发症的流行病学

糖尿病的患病率随着年龄增大而增加,具有增龄效应^[6]。2019 年的国际糖尿病联盟数据显示,中

国 ≥ 65 岁的老年糖尿病患者数量约为 3 550 万,居世界首位,占全球老年糖尿病患者的 1/4,且呈现上升趋势^[7]。2020 年发表的一项关于中国大陆人群的大型横断面研究结果显示,依据美国糖尿病学会 2018 年糖尿病诊断标准,60~69 岁糖尿病患病率为 28.8%,糖尿病前期患病率为 47.8%,在 ≥ 70 岁的人群中糖尿病患病率为 31.8%,糖尿病前期的患病率为 47.6%;与其他年龄段相比,60 岁以上年龄段的糖尿病患病率及糖尿病前期患病率均最高;在性别方面,老年女性糖尿病患病率高于男性^[8]。

老年糖尿病并发症的确切发生率尚无高质量数据。糖尿病与缺血性心脏病、卒中、慢性肝病、肿瘤、女性慢性泌尿生殖系统疾病等死亡风险相关^[9],老年糖尿病患者的死亡率明显高于未患糖尿病的老年人^[10]。

老年人是多种慢性疾病的易发人群,老年 T2DM 患者合并高血压和(或)血脂异常的比例高达 79%^[11]。制定临床诊疗方案时,应进行充分地评估,争取安全有益地控制多项代谢异常所致的损害,延缓老年糖尿病患者的病程进展,全面改善其生活质量。

第二章 老年糖尿病的诊断、分型及特点

要点提示

1. 采用世界卫生组织(1999 年)糖尿病诊断标准。(A)
2. 老年糖尿病分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病和特殊类型糖尿病。(A)
3. 老年糖尿病具有其自身特点,包括症状不典型、并发症和(或)合并症多等。(B)
4. 建议对初诊的老年糖尿病患者进行肿瘤相关筛查。(C)

一、老年糖尿病的诊断

采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1999 年的糖尿病诊断标准,即根据空腹血糖、随机血糖或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖作为糖尿病诊断的主要依据,没有糖尿病典型临床症状时必须重复检测以确认诊断。

老年糖尿病的诊断标准为:典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降)加上随机静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L;或空腹静脉血浆

葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L;或葡萄糖负荷后 2 h 静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L。无糖尿病典型症状者,需改日复查确认(表 1)。2011 年 WHO 建议在条件具备的国家和地区采用糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断切点^[12]。国内采用标准化检测方法且有严格质量控制实验室检测的 HbA_{1c} 也可以作为糖尿病的诊断指标。但是,镰状细胞病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、血液透析、近期失血或输血,以及促红细胞生成素治疗等情况下,只能根据静脉血浆葡萄糖水平诊断糖尿病,而不能采用 HbA_{1c}^[13]。在我国人群中发现,年龄与 HbA_{1c} 水平相关^[14-15]。

二、老年糖尿病的分型及特点

老年糖尿病是指年龄 ≥ 65 岁,包括 65 岁以前诊断和 65 岁以后诊断的糖尿病患者。老年糖尿病患者以 T2DM 为主,也包含 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和其他类型糖尿病。老年人中新发 T1DM 少见,多为隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA),或是 65 岁以前诊断的 T1DM 进入老年阶段。

本指南分型根据 WHO 1999 年糖尿病病因学分型体系,将老年糖尿病分为 T1DM、T2DM 和特殊类型糖尿病(如单基因糖尿病、胰腺外分泌疾病、药物或化学物质所致的糖尿病等)。老年人群是恶性肿瘤的高发人群,随着免疫检查点抑制剂的使用,免疫检查点抑制剂相关糖尿病被报道^[16],此类糖尿病目前建议归类到特殊类型糖尿病中的药物所致糖尿病。

近年来,不断有学者提出新的糖尿病分型方案,但各方案均存在一定的局限性。老年糖尿病患者的分型虽然重要,但更应关注老年糖尿病患者的特殊性。多数老年糖尿病患者的临床症状不典型,无明显的“三多一少”(即烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降)症状;老年糖尿病患者合并症、并发症较多,甚至以并发症或合并症为首表现。由于糖尿病和多种恶性肿瘤相关,尤其是 68% 的胰腺

癌患者存在血糖升高(糖耐量减低或糖尿病)^[17-18],建议对初诊的老年糖尿病患者进行肿瘤筛查。

第三章 老年糖尿病的三级预防

一、一级预防

针对有糖尿病危险因素老年人,目标是降低糖尿病的发生率。增龄是糖尿病发生的危险因素之一,老年人群是糖尿病的易患人群。在老年人群中,尤其是糖尿病前期人群中,开展健康教育,通过传递健康知识、改进生活方式(如合理膳食、适宜的运动等)以降低罹患糖尿病的风险。此外,有必要对老年人进行血糖与 HbA_{1c} 的筛查,加强对老年人群的心血管危险因素管理(如戒烟、限酒、控制血压和血脂等),并对于使用他汀类药物的老年患者定期进行监测血糖^[19]。

二、二级预防

针对已患糖尿病的老年人,目标是降低糖尿病并发症的发生。对老年糖尿病患者应尽早诊断,在诊断时即应进行全面的并发症筛查及重要脏器功能评估,指导生活方式干预并结合患者情况进行合理的治疗,以减少并发症的发生。

三、三级预防

针对有糖尿病并发症的老年人,目标是降低患者致残率和死亡率,提高生活质量。对已出现并发症的老年糖尿病患者应采取及时有效的综合治疗措施,多学科联合管理,阻止或延缓糖尿病并发症的进展,降低老年患者致残率和死亡率,改善其生命质量。

第四章 老年糖尿病患者的健康状态综合评估

老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)是指采用多学科方法评估老年人的躯体情况、功能状态、心理健康和社会环境状况等,并据此制订以维持和改善老年人健康及功能状态为目的的治疗

表 1 老年糖尿病的诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖或 HbA _{1c}
典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降)加上随机血糖	≥ 11.1 mmol/L
或空腹血糖	≥ 7.0 mmol/L
或葡萄糖负荷后 2 h 血糖	≥ 11.1 mmol/L
或 HbA _{1c}	$\geq 6.5\%$
无糖尿病典型症状者,需另一次检测结果进行确认	

注: HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖,随机血糖不能用于诊断空腹血糖受损或糖耐量减低;空腹状态指至少 8 h 没有摄入能量; HbA_{1c} 需在符合标准化测定要求的实验室进行检测



要点提示

1. 依托多学科团队对老年糖尿病患者进行老年综合评估。(A)
2. 根据评估结果,把老年糖尿病患者的健康状态分为良好(Group 1)、中等(Group 2)、差(Group 3)3个等级。(A)
3. 依据健康状态分层制定个体化的综合治疗、护理及康复策略。(A)

计划,最大限度地提高老年人的生活质量。目前国内普遍应用的CGA量表包括:中国老年人健康综合功能评价量表^[20]、《中国健康老年人标准》评估量表^[21]和老年健康功能多维评定量表^[22]。

老年糖尿病患者健康状态个体差异很大,常伴有不同程度的认知功能障碍及复杂的基础疾病,以多学科团队为依托,在临床医师、营养师、康复治疗师和护士等的相互协作下,对患者的各方面情况进行综合评估,进而制定个体化且可长期坚持的方案。

对老年糖尿病患者的健康状态,包括共患疾病情况、肝肾功能、用药情况、日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)和工具性日常生活活动能力(instrumental activities of daily living, IADL)、认知功能、精神状态、营养情况等多方面综合评估,将老年糖尿病患者的健康状态等级分为“良好(good health, Group 1)”“中等(intermediate health, Group 2)”和“差(poor health, Group 3)”3个等级(表2)。基于此评估结果,制定老年糖尿病患者个体化的治疗、护理及康复策略。

ADL以及IADL评估方法见附录1,2^[23-24]。

第五章 老年糖尿病患者的健康教育

在疾病诊断初期,医护人员及家庭成员需要帮

要点提示

1. 结合每位患者的特点进行个体化健康教育。(A)
2. 患者教育的内容包括糖尿病的病因、危害、治疗及治疗目标等。(B)

助患者正视疾病,使其接受糖尿病教育、了解糖尿病相关知识,减轻患者恐惧心理或自暴自弃等负面想法,对于有利于患者糖尿病管理的行为要及时予以肯定和鼓励,引导患者正面评价自我,接受并积极参与到糖尿病的全程管理之中。

老年糖尿病患者通常病程较长,并发症、合并症多,应结合每位患者的特点进行个体化的健康教育。开展健康教育之前需对老年患者进行评估,包括基本信息、受教育程度、经济状况、既往治疗状况、血糖水平、合并症、认知功能及有无看护者等,开展个体化的健康教育与管理。教育内容应包括糖尿病的病因、疾病进展、临床表现、糖尿病的危害、糖尿病急慢性并发症的识别和处理、个体化治疗目标、生活方式干预、各类药物的特点、临床药物选择及使用方法、如何进行血糖监测等。应加强对患者本人、家庭成员及看护者、社区相关人员的健康教育,使其正确了解疾病相关知识,避免过于严格或者过于宽松的血糖管理,从而提高老年糖尿病患者的生活质量。糖尿病教育的形式可以采取集体教育或针对性较强的社区小组教育、同伴教育及个体教育。有条件者也可以采取远程教育的模式,如微信公众号、手机应用程序、网络培训班等。不同的糖尿病教育形式互为补充,可以同时开展,以便更好地传递患者需要的信息资讯。近年来有不少探究老年糖尿病患者教育形式的研究,如夫妻协助管理模型、PRECEDE-PROCEED模型^[25-26],有效的教育形式

表2 老年糖尿病患者健康状态综合评估^[2]

健康状态等级	老年糖尿病患者身体功能状态
良好(Group 1)	患者无共病或合并≤2种除糖尿病外的慢性疾病(包括卒中、高血压、1~3期慢性肾脏病、骨关节炎等)和患者无ADL损伤, IADL损伤数量≤1
中等(Group 2)	患者合并≥3种除糖尿病外的慢性疾病(包括卒中、高血压、1~3期慢性肾脏病、骨关节炎等)和(或)患者满足以下任意一项: (1)轻度认知障碍或早期痴呆;(2)IADL损伤数量≥2
差(Group 3)	患者满足以下任意一项:(1)合并≥1种治疗受限的慢性疾病(包括转移性恶性肿瘤、需氧疗的肺部疾病、需透析的终末期肾病、晚期心力衰竭)且预期寿命较短;(2)中、重度痴呆;(3)ADL损伤数量≥2;(4)需长期护理

注:ADL为日常生活活动能力;IADL为工具性日常生活活动能力。采用简短认知能力评估(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估。MMSE:侧重于筛查整体认知功能(时间、地点定向力、计算力、记忆力、语言能力、注意力和视空间能力),测验成绩与患者文化水平密切相关。MoCA:是用来对轻度认知障碍进行快速筛查的评定工具,包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力8个认知领域的11个检查项目

将助力于老年糖尿病患者的综合管理。随着人工智能技术的快速发展,近年来也有不少探索人工智能在糖尿病教育中作用的研究^[27]。

第六章 老年糖尿病患者的血糖控制目标

要点提示

1. 制定老年糖尿病患者血糖控制目标需考虑获益风险比。(A)
2. 基于老年健康状态分层制定血糖控制目标。(B)
3. 以糖化血红蛋白和点血糖值作为老年糖尿病患者血糖控制的评估指标。(A)
4. 关注血糖波动,必要时血糖波动指标可作为血糖控制目标的补充指标。(C)

通过严格控制血糖减少老年糖尿病患者并发症的获益有限,严格血糖控制在一定程度上会增加低血糖风险。低血糖对老年患者危害极大,应尽可能避免。因此,需权衡患者治疗方案的获益风险比,对老年糖尿病患者进行分层管理、施行个体化血糖控制目标尤为重要。对健康状态差(Group 3)的老年糖尿病患者可适当放宽血糖控制目标,但应遵循以下原则:(1)不因血糖过高而出现明显的糖尿病症状;(2)不因血糖过高而增加感染风险;(3)不因血糖过高而出现高血糖危象。

根据老年糖尿病患者健康综合评估的结果和是否应用低血糖风险较高的药物两项指标,推荐患者血糖控制目标见表3。若老年糖尿病患者使用低血糖风险较高的药物,HbA_{1c}控制目标不应过低。因此,对此类患者设立明确的血糖控制目标下限,降低患者低血糖发生风险。葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)、葡萄糖低于目标范围时间(time below range, TBR)、葡萄糖高于目标范围时

间(time above range, TAR)及血糖变异系数(coefficient of variation, CV)等指标可以反映血糖波动情况,参照国际共识,可将上述指标作为血糖控制目标的补充^[28](表4)。餐后血糖控制的目标暂无充分的临床证据或指南依据进行推荐,可根据HbA_{1c}对应的餐后平均血糖水平(糖尿病医学诊疗标准临床指南^[29])确定餐后血糖控制目标,即HbA_{1c} 6.50%~6.99%对应血糖9.1 mmol/L, HbA_{1c} 7.00%~7.49%对应血糖9.8 mmol/L, HbA_{1c} 7.50%~7.99%对应血糖10.5 mmol/L, HbA_{1c} 8.00%~8.50%对应血糖11.4 mmol/L。

表4 老年糖尿病患者的血糖波动控制目标

血糖波动 监测指标	血糖范围 (mmol/L)	控制目标	
		占全天时间的百分比	每日持续时间
TIR	3.9~10.0	>50%	>12 h
TBR	<3.9	<1%	<15 min
TAR	>13.9	<10%	<144 min
CV	不适用	≤36%	不适用

注:TIR为葡萄糖在目标范围内时间;TBR为葡萄糖低于目标范围时间;TAR为葡萄糖高于目标范围时间;CV为血糖变异系数

第七章 老年糖尿病患者的生活方式干预

生活方式干预是老年糖尿病的基础治疗。所有的老年糖尿病患者均应接受生活方式干预。对于一部分健康状态良好(Group 1)、血糖水平升高不明显的老年糖尿病患者,单纯的生活方式干预即可达到预期血糖控制。

一、营养治疗

营养治疗是糖尿病治疗的基础,应贯穿于糖尿病治疗的全程。营养治疗对于实现血糖、血压、血脂控制目标,维持目标体重,以及预防或延缓糖尿病并发症均具有重要作用。首先应对老年糖尿病患者的营养状态进行评估,采用营养风险筛查评分2002、微型营养评价简表等营养筛查工具确认患者营养风险。老年患者出现营养不良,可能引发住院

表3 老年糖尿病患者的血糖控制目标

血糖监测指标	未使用低血糖风险较高的药物			使用低血糖风险较高的药物		
	健康状态良好 (Group 1)	健康状态中等 (Group 2)	健康状态差 (Group 3)	健康状态良好 (Group 1)	健康状态中等 (Group 2)	健康状态差 (Group 3)
HbA _{1c} (%)	<7.5	<8.0	<8.5	7.0~7.5	7.5~8.0	8.0~8.5
空腹或餐前血糖(mmol/L)	5.0~7.2	5.0~8.3	5.6~10.0	5.0~8.3	5.6~8.3	5.6~10.0
睡前血糖(mmol/L)	5.0~8.3	5.6~10.0	6.1~11.1	5.6~10.0	8.3~10.0	8.3~13.9

注:HbA_{1c}为糖化血红蛋白;低血糖风险较高的药物:如胰岛素、磺脲类、格列奈类药物等;HbA_{1c}、空腹或餐前血糖及睡前血糖控制目标源于美国内分泌学会发布的老年糖尿病治疗临床实践指南^[2]

要点提示

1. 生活方式干预是老年糖尿病患者的基础治疗,所有的老年糖尿病患者均应接受生活方式干预。(A)
2. 根据老年糖尿病患者的健康状态分层结果给予个体化的生活方式指导。(B)
3. 评估老年糖尿病患者的营养状态并尽早发现营养不良,在制定营养治疗方案时应注意适度增加蛋白质和能量摄入。(A)
4. 老年糖尿病患者开始运动治疗前需要进行运动风险评价和运动能力评估。(A)
5. 鼓励老年患者选择可长期坚持的规律运动,选择适宜的运动方式(如有氧运动、抗阻训练等),运动过程中应防止跌倒,警惕运动过程中及运动后低血糖,一旦发现应及时处理。(B)

日延长、医疗支出增加以及再住院率增加等一系列问题。早期识别并管理营养不良,有助于阻止及延缓并发症的发生发展。

老年人改变长久生活中形成的饮食习惯较为困难,可基于固有的饮食习惯,结合其改变饮食结构的意愿强烈程度、健康食物的获取能力等做适当调整,制定考虑代谢控制目标、总热量、营养质量等因素的个体化营养治疗方案。营养治疗方案应与患者的整体生活方式相协调,包括其运动情况以及用药情况等。老年糖尿病患者肌肉含量较低,足够的能量摄入可避免肌肉蛋白分解,应适度增加蛋白质摄入^[30],以富含亮氨酸等支链氨基酸的优质蛋白质摄入为主(如乳清蛋白)。健康的老年人需每日摄入蛋白质 1.0~1.3 g/kg,合并急慢性疾病的老年患者需每日摄入蛋白质 1.2~1.5 g/kg,而合并肌少症或严重营养不良的老年人每日至少摄入蛋白质 1.5 g/kg^[31]。除动物蛋白外,也可选择优质的植物蛋白^[32]。碳水化合物是中国老年糖尿病患者主要的能量来源,监测碳水化合物的摄入量是实现血糖目标的重要手段,但老年糖尿病患者的最佳碳水化合物摄入量尚无定论。进食碳水化合物同时摄入富含膳食纤维的食物可以延缓血糖升高,减少血糖波动,改善血脂水平。膳食纤维增加饱腹感、延缓胃排空,胃轻瘫和胃肠功能紊乱的老年患者避免过量摄入。应关注患者进食碳水化合物、蛋白质与蔬菜的顺序,延后进食碳水化合物时间有助于降低患者的餐后血糖增幅^[33]。对于长期食物摄入不均衡

的老年糖尿病患者应注意补充维生素和矿物质。老年糖尿病患者与非糖尿病人群相比,营养不良发生风险更高^[34],更易发生肌少症和衰弱。应避免过度限制能量摄入,强调合理膳食、均衡营养,警惕老年糖尿病合并营养不良,定期营养筛查确认患者营养风险,尽早发现并干预,有利于改善患者临床预后。

二、运动治疗

运动是预防和治疗老年糖尿病的有效方法之一^[35-36],以规律运动为主的生活方式干预可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗^[37]。老年患者常伴有多种影响运动的慢性疾病,如合并骨关节病变的患者步行能力下降,合并脑血管病变、周围神经病变或严重肌少症的患者易发生跌倒。老年糖尿病患者开始运动治疗前需要根据病史、家族史、身体活动水平以及相关的医学检查结果等进行运动前健康筛查,通过心肺耐力、身体成分、肌肉力量和肌肉耐力、柔韧性以及平衡能力等多项测试对老年患者的运动能力进行评估,为运动治疗方案的制定提供依据。老年患者常需要服用多种药物,应指导患者合理安排服药时间和运动时间的间隔,并评估运动对药物代谢的影响,避免运动相关低血糖、低血压等事件的发生。低血糖事件可能发生在运动过程中,也可能在运动后出现延迟性低血糖,需加强运动前、后和运动中的血糖监测,运动过程中、运动后或增加运动量时须注意观察患者有无头晕、心悸、乏力、手抖、出冷汗等低血糖症状,一旦发生,立即停止运动并及时处理。若糖尿病患者合并心脏疾病,应按照心脏疾病的运动指导方案进行运动。

老年糖尿病患者首选的运动是中等强度的有氧运动,运动能力较差者,可选用低强度有氧运动。低、中等强度有氧运动对于绝大多数老年糖尿病患者是安全的,具体形式包括快走、健身舞、韵律操、骑自行车、水中运动等。运动强度通常可通过主观用力感觉来评价,在中等强度运动中常感觉心跳加快、微微出汗、轻微疲劳感,也可以是运动中能说出完整句子,但不能唱歌。每周运动 5~7 d,最好每天都运动,运动的最佳时段是餐后 1 h,每餐餐后运动 20 min 左右。若在餐前运动,应根据血糖水平适当摄入碳水化合物后再进行运动。

抗阻训练同样适用于老年人群。肌肉发力抵抗阻力产生运动的过程都称作抗阻训练。抗阻运动训练可提高老年 T2DM 患者的力量、骨密度、瘦

体重和胰岛素敏感性,并改善HbA_{1c}、血压和血脂水平^[38-39]。可通过哑铃、弹力带等器械进行抗阻训练,也可以采用自身重量练习(如俯卧撑、立卧撑、蹲起、举腿、肱二头肌弯举、提踵等)。每周运动2~3次,每次进行1~3组运动,每组/每个动作重复10~15次。

老年糖尿病患者常伴有平衡能力下降等问题,加强柔韧性和平衡能力训练可以增强人体的协调性和平衡能力,从而降低老年糖尿病患者跌倒风险^[40],增加运动的依从性。交替性单脚站立、走直线都是增强平衡能力的有效方法,太极拳、八段锦、五禽戏和瑜伽也可以提高协调性及平衡能力。一项Meta分析发现太极拳对改善老年T2DM患者的单腿站立能力具有积极效果,并改善血糖水平^[41]。每周至少进行2~3次平衡训练。

有氧运动、抗阻训练以及平衡练习对老年糖尿病患者均有不同层面的获益。基于现有的证据建议老年人进行多种方式的运动,包括有氧、抗阻、柔韧性和平衡训练,通过结构化的运动处方和随机活动的结合来改善健康状态^[42-43]。老年糖尿病患者可根据自身情况增加日常生活中的身体活动(如低强度的家务劳动、庭院活动等),减少静坐时间,每坐30 min应起身活动1~5 min。

第八章 老年2型糖尿病患者的 降糖药物及治疗路径

结合患者健康状态综合评估结果以及相应的血糖控制目标,经过生活方式干预后血糖仍不达标的老年T2DM患者应尽早进行药物治疗。药物治疗的原则包括:(1)优先选择低血糖风险较低的药物;(2)选择简便、依从性高的药物,降低多重用药风险;(3)权衡获益风险比,避免过度治疗;(4)关注肝肾功能、心脏功能、并发症及合并症等因素;(5)不推荐衰弱的老年患者使用低血糖风险高、明显降低体重的药物。

一、二甲双胍

二甲双胍是国内外多个指南和(或)共识推荐的老年T2DM患者的一线降糖药物之一,是老年T2DM患者的一级推荐降糖药物。估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)是能否使用以及是否减量的决定性因素。胃肠道反应与体重下降限制了二甲双胍在部分老年患者中的使用,对于老年患者应从小剂量起始(500 mg/d),逐渐

要点提示

1. 结合老年2型糖尿病(T2DM)患者健康状态分层和血糖目标制定降糖方案。(B)
2. 以患者为中心,充分考虑老年患者心脏功能、肝肾功能、并发症与合并症、低血糖风险、衰弱状态、体重、患者与家属意愿等多方面因素,制定高度个体化的降糖方案。(A)
3. 生活方式干预是老年T2DM治疗的基础,单纯生活方式干预血糖不达标时进行药物治疗。(A)
4. 老年T2DM患者应选择安全、简便的降糖方案。(A)
5. 合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或高危因素的老年T2DM患者,应首选有ASCVD获益证据的钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)或胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)。(A)
6. 合并心力衰竭或慢性肾脏病(CKD)的老年T2DM患者,应首选SGLT2i;合并CKD的老年T2DM患者,若患者无法耐受SGLT2i,也可选择有CKD获益证据的GLP-1RA。(A)
7. 老年T2DM患者的胰岛素治疗强调“去强化”。(B)

增加剂量,最大剂量不应超过2 550 mg/d。使用缓释剂型或肠溶剂型有可能减轻胃肠道反应,且缓释剂型服药次数减少^[44]。若老年患者已出现肾功能不全,需定期监测肾功能,并根据肾功能调整二甲双胍剂量^[45]。对于eGFR为45~59 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的老年患者应考虑减量,当eGFR<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时应考虑停药^[45]。重度感染、外伤以及存在可造成组织缺氧疾病[如失代偿性心力衰竭(heart failure, HF)、呼吸衰竭等]的老年患者禁用二甲双胍。eGFR≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的患者使用含碘对比剂检查当天应停用二甲双胍,在检查完至少48 h且复查肾功能无恶化后可继续用药;若患者eGFR为45~59 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,需在接受含碘对比剂及全身麻醉术前48 h停药,之后仍需要停药48~72 h,复查肾功能无恶化后可继续用药^[45]。二甲双胍会增加老年糖尿病患者维生素B₁₂缺乏的风险^[46],需在用药后定期监测维生素B₁₂水平。

二、磺脲类

常用的磺脲类药物主要有格列本脲、格列齐



特、格列吡嗪、格列喹酮和格列美脲。磺脲类药物降糖疗效明确,但易致低血糖及体重增加,长效磺脲类药物上述不良反应更常见,老年患者应慎用^[47],短效类药物以及药物浓度平稳的缓释、控释剂型可在权衡其获益和风险后选用。磺脲类药物是老年 T2DM 患者的三级推荐降糖药物。该类药物与经 CYP2C9 和 CYP2C19 等肝脏 P450 酶代谢药物(如他汀类、抗菌药物、部分心血管药物及质子泵抑制剂等)合用时,应警惕低血糖事件^[48]及其他不良反应。格列喹酮血浆半衰期 1.5 h,仅 5% 代谢产物经肾脏排泄,轻中度肾功能不全的老年 T2DM 患者选择磺脲类药物时应选择格列喹酮。

三、格列奈类

格列奈类药物主要有瑞格列奈、那格列奈。格列奈类药物降糖效果与磺脲类药物相近,体重增加的风险相似,而低血糖风险较低^[49],是老年 T2DM 患者的二级推荐降糖药物。该类药物需餐前 15 min 内服用,对患者用药依从性要求较高。格列奈类药物主要经肝脏代谢,轻中度肾损害的老年患者使用那格列奈无需调整剂量,肾功能不全的老年患者使用瑞格列奈无需调整起始剂量。

四、 α -糖苷酶抑制剂

α -糖苷酶抑制剂主要有阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇。 α -糖苷酶抑制剂通过抑制小肠 α -糖苷酶活性,延缓碳水化合物的分解、吸收,从而降低餐后血糖。适用于高碳水化合物饮食结构和餐后血糖升高的糖尿病患者。该类药物的常见不良反应包括腹胀、腹泻、排气增多等胃肠道反应,一定程度上影响了其在老年人群中的应用^[50]。 α -糖苷酶抑制剂是老年 T2DM 患者的二级推荐降糖药物。应小剂量起始,逐渐增加剂量。该类药物单独使用低血糖风险较低,若出现低血糖应使用葡萄糖升糖,食用淀粉等碳水化合物升糖效果差。

五、噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类是胰岛素增敏剂,通过增加骨骼肌、肝脏及脂肪组织对胰岛素的敏感性发挥降糖作用。目前常用的 TZD 有罗格列酮、吡格列酮。单独使用时不易诱发低血糖,但与胰岛素或胰岛素促泌剂联用时可增加患者低血糖风险^[49]。该类药物是老年 T2DM 患者的三级推荐降糖药物。研究显示,吡格列酮可以降低大血管事件高风险的 T2DM 患者的全因死亡率、非致死性心肌梗死和卒中的复合终点事件风险^[51],Meta 分析结果显示,吡格列酮可降低合并胰岛素抵抗、

糖尿病前期及糖尿病的缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者卒中复发风险^[52]。回顾性队列研究显示,使用吡格列酮可能降低老年 T2DM 患者主要心脑血管事件及痴呆的发生风险^[53]。存在严重胰岛素抵抗的老年 T2DM 患者可考虑选用该类药物,但该类药物可能导致患者体重增加、水肿、骨折和 HF 的风险增加^[54],使用胰岛素及有充血性 HF、骨质疏松、跌倒或骨折风险的老年 T2DM 患者应谨慎使用该类药物,低剂量 TZD 联合其他降糖药物治疗可能会减弱其不良反应^[47, 55-56]。

六、二肽基肽酶 IV 抑制剂

二肽基肽酶 IV 抑制剂(dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP-4i)是近年来国内外指南和(或)共识推荐的老年 T2DM 患者一线降糖药之一。该类药物通过抑制二肽基肽酶 IV 活性提高内源性胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)的水平,葡萄糖浓度依赖性地促进内源性胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌,降低血糖^[57]。目前在国内外上市 DPP-4i 有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、曲格列汀、瑞格列汀和替格列汀,其中多数 DPP-4i 为日制剂(维格列汀每日两次),曲格列汀为周制剂。该类药物单独应用时一般不出现低血糖,对体重影响中性,胃肠道反应少^[58],较适用于老年患者^[59]。老年患者在稳定基础胰岛素治疗的基础上加用利格列汀可以改善血糖控制,提升老年患者安全达标比例^[60]。DPP-4i 是老年 T2DM 患者的一级推荐降糖药物。

西格列汀、利格列汀和沙格列汀的心血管结局试验(cardiovascular outcome trial, CVOT)老年亚组结果显示,不增加老年患者的 3P 或 4P 主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的发生风险^[61-63]。利格列汀不增加老年患者肾脏复合结局(因肾病死亡、进展为终末期肾病或持续 eGFR 下降 $\geq 40\%$)的风险^[62],但沙格列汀会增加患者因 HF 住院的风险^[63]。

利格列汀在肝功能不全、沙格列汀在肝功能受损的患者中应用时无需调整药物剂量,西格列汀对轻中度肝功能不全的患者无需调整剂量,阿格列汀慎用于肝病患者,维格列汀禁用于肝功能异常(血清丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶超过正常值上限 3 倍或持续升高)的患者。利格列汀、替格列汀可用于任何肾功能状态的老年患者,无需调整药物剂量,其余 DPP-4i 需根据肾功能调整剂量或停用。若怀疑患者出现胰腺炎,应停止使用本

类药物。

七、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 通过抑制近端肾小管钠-葡萄糖共转运蛋白 2 的活性增加尿葡萄糖排泄, 从而达到降糖作用^[64]。我国目前批准临床使用的 SGLT2i 包括达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净和恒格列净。该类药物对老年患者有效且耐受性可^[65]。由于其降糖机制并不依赖胰岛素^[66], 因此极少发生低血糖^[67-70]。SGLT2i 还有减重的作用, 特别是减少内脏脂肪^[71]。EMPA-ELDERLY 研究显示, 恩格列净可在不影响老年患者肌肉量与体能的情况下降低体重^[72]。

SGLT2i 具有明确的心血管及肾脏获益, Meta 分析结果显示, SGLT2i 能够降低患者 3P-MACE、因 HF 住院及肾脏结局风险, 且在老年和非老年患者中均一致^[73], 是老年 T2DM 患者的一级推荐降糖药物, 推荐作为合并 ASCVD 或高危因素、HF 及慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的老年患者首选用药。恩格列净和卡格列净的 CVOT 显示其可降低 T2DM 患者 3P-MACE 风险, 老年亚组结果与总人群相似^[74-75]。达格列净、恩格列净的 CVOT 显示其能够降低 T2DM 患者的 HF 住院风险, 老年亚组结果与总人群相似^[74, 76]。卡格列净的肾脏结局试验 (renal outcome trial, ROT) 显示可降低患者心血管死亡或 HF 住院风险^[77], 老年亚组结果与总体人群具有一致性。达格列净、恩格列净的 CVOT 均显示可改善患者肾脏结局^[78-79], 老年亚组结果显示, 达格列净对心肾复合结局和恩格列净对肾脏结局的改善与总体人群一致, 卡格列净的 ROT 证实其可改善患者肾脏结局, 老年亚组结果与总体人群一致^[74-76]。EMPA-KIDNEY 研究结果显示, 恩格列净可降低 CKD 患者 (合并/不合并 T2DM) 肾病进展或心血管死亡发生风险^[80]。DAPA-CKD 研究显示, 达格列净可降低 CKD 患者 (合并/不合并 T2DM) 肾功能恶化、终末期肾病、因肾病或心血管死亡风险, 老年亚组中观察到与总体人群相似的效应^[81-82]。EMPEROR-Reduced 和 EMPEROR-Preserved 研究显示, 恩格列净能够降低全射血分数的 HF 患者 (合并/不合并 T2DM) 心血管死亡及 HF 住院复合终点风险, 老年亚组中观察到与总体人群相似的效应^[83-85]。DAPA-HF 和 DELIVER 研究显示, 达格列净能够降低全射血分数的 HF 患者 (合并/不合并 T2DM) 心血管死亡、HF 住院或因 HF 紧急就诊的复

合终点发生风险, 在老年亚组中结果与总体人群一致^[86-88]。艾托格列净的 CVOT 显示其不增加 3P-MACE 风险与心血管死亡风险, 可降低 HF 住院风险, 且老年亚组中结果与总体人群一致^[89]。恒格列净在 T2DM 患者中开展的其对心功能及尿蛋白影响的实效性研究正在进行中。

SGLT2i 常见的不良反应为泌尿生殖系统感染、血容量减少等, 上市后临床监测中也发现有酮症酸中毒的报告, 老年患者使用时风险有可能更高^[90]。此外, SGLT2i 具有降低血压、减轻体重的作用, 应用此类药物应关注患者的血压, 避免出现低血压, 衰弱患者应用此类药物应慎重。eGFR < 45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不建议使用卡格列净、艾托格列净; eGFR < 30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不建议使用恒格列净, 禁用卡格列净和艾托格列净; eGFR < 25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不建议起始使用达格列净; eGFR < 20 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不建议起始使用恩格列净, 若已经使用恩格列净、达格列净, 除非患者无法耐受或需要肾脏替代治疗, 不建议停用^[91]。由于该类药物的降糖机制为增加尿糖排泄, 因此当以降糖为目的时, eGFR < 45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不建议使用达格列净, eGFR < 30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 不推荐使用恩格列净。

八、胰高糖素样肽-1 受体激动剂

胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 通过与 GLP-1 受体结合发挥作用, 以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌降低血糖, 并能延缓胃排空, 抑制食欲中枢、减少进食量, 兼具减轻体重、降低血压和调脂的作用^[92-94], 且单独应用 GLP-1RA 时低血糖发生风险低。GLP-1RA 在老年人群 (>65 岁) 中的安全性和有效性与成人相似^[95-97]。目前国内上市的 GLP-1RA 有艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、贝那鲁肽、洛塞那肽和司美格鲁肽, 均需皮下注射。利拉鲁肽每日注射一次, 可在任意时间注射。利司那肽每日注射一次, 可在任意一餐前注射。艾塞那肽周制剂、洛塞那肽、度拉糖肽、司美格鲁肽每周注射一次, 且无时间限制。GLP-1RA 灵活的给药方式提高了老年糖尿病患者用药的依从性, 周制剂的用药依从性更高。

部分 GLP-1RA 具有明确的心血管获益, Meta 分析显示, 该类药物能够显著降低 3P-MACE、心血管死亡、卒中风险, 效应在老年和非老年人群一



致^[73]。GLP-1RA 还能降低患者不良肾脏结局风险,其作用主要由减少尿白蛋白排泄量所驱动^[98]。推荐 GLP-1RA 作为合并 ASCVD 或高危因素的老年患者首选用药,老年患者合并 CKD 若无法耐受 SGLT2i 也可优选 GLP-1RA。GLP-1RA 是一般老年 T2DM 患者的二级推荐降糖药物,但对合并 ASCVD 或高危因素的患者是一级推荐降糖药物。度拉糖肽显著降低既往有心血管事件或高风险因素的 T2DM 患者 3P-MACE,在 ASCVD 高风险的 T2DM 患者中有一级预防证据,且在基线异质性分析中,≥66 岁与<66 岁患者结果一致^[99]。利拉鲁肽显著降低合并心血管疾病高危的 T2DM 患者 3P-MACE^[100]。司美格鲁肽能够显著降低合并心血管疾病、慢性 HF、CKD、年龄>60 岁或心血管高危因素的 T2DM 患者的 3P-MACE 风险,且在基线异质性分析中,≥65 岁与<65 岁患者结果一致^[101]。利司那肽和艾塞那肽的 CVOT 显示其不增加 MACE 风险^[102-103]。艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽和司美格鲁肽的 CVOT 次要研究终点或肾脏结局探索性分析均显示出可降低 T2DM 患者肾脏复合结局发生风险,降低尿白蛋白排泄量^[99-103]。

一些研究也探索了 SGLT2i 和 GLP-1RA 联用的临床获益。Meta 分析显示,相较于单药治疗,两类药物联合治疗血糖、血压、血脂改善更显著^[104]。回顾性队列研究发现,相较于单药治疗,SGLT2i 和 GLP-1RA 联合治疗似乎心血管获益更大、全因死亡降低更明显^[105]。暂缺乏老年人群上述两类药物联合治疗的高质量临床获益证据。

推荐选择简便的、有降糖以外获益的 GLP-1RA^[106]。GLP-1RA 主要的不良反应为恶心、呕吐、腹泻、食欲减退等胃肠道不良反应,且有延缓胃排空的作用,需警惕诱发或加重老年 T2DM 患者的营养不良、肌少症以及衰弱。此外,有研究者观察到使用 GLP-1RA 后患者肠梗阻、胃轻瘫和胰腺炎等不良反应风险增加^[107],对于老年患者需要评估其潜在风险,权衡获益风险比。

九、胰岛素

老年 T2DM 患者在生活方式干预和非胰岛素治疗的基础上,如血糖控制仍未达标,可加用胰岛素治疗。在起始胰岛素治疗前,需要充分考虑老年 T2DM 患者的整体健康状况、血糖升高的特点和低血糖风险等因素,权衡患者获益风险比,个体化选择治疗方案。

起始胰岛素治疗时,首选基础胰岛素、双胰岛

素或基础胰岛素/GLP-1RA 复方制剂,此方案用药方便、依从性高,适用于多数老年患者^[47]。选择基础胰岛素时,应选择血药浓度较平稳的剂型(如甘精胰岛素 U100、德谷胰岛素、甘精胰岛素 U300),并在早上注射,以减少低血糖(尤其是夜间低血糖)的发生风险。可根据体重计算起始剂量,通常设定为每日 0.1~0.3 U/kg^[108],HbA_{1c}>8.0% 者,可考虑每日 0.2~0.3 U/kg 起始基础胰岛素^[109],根据空腹血糖水平,每 3~5 天调整一次剂量,直至空腹血糖达到预定目标。如空腹血糖达标,HbA_{1c} 仍不达标时,应重点关注餐后血糖,必要时可添加餐时胰岛素^[2]。基础胰岛素联合餐时胰岛素(3 次/d)较符合人体生理胰岛素分泌模式,但复杂的给药方案会降低患者长期治疗的依从性,且不适用于健康状态差(Group 3)、预期寿命短的老年患者。双胰岛素每日注射 1~2 次,与多次胰岛素注射疗效相当,注射次数少,患者用药依从性较高^[110],并在老年糖尿病患者中具有与非老年患者相似的药代动力学、疗效和安全性^[111-113]。预混人胰岛素或预混胰岛素类似物相较于基础胰岛素联合餐时胰岛素的方案注射次数少,但在老年患者中,尤其是长病程、自身胰岛功能较差、进餐不规律的患者中,可能增加低血糖风险^[114]。

老年糖尿病患者 HbA_{1c}>10.0%,或伴有高血糖症状(如烦渴、多尿),或有分解代谢证据(如体重降低),或严重高血糖(空腹血糖>16.7 mmol/L)时,根据患者的健康状态及治疗目标,可采用短期胰岛素治疗。除自身胰岛功能衰竭外,老年糖尿病患者经短期胰岛素治疗血糖控制平稳、高糖毒性解除后应及时减少胰岛素注射次数并优化与简化降糖方案^[115]。

在老年糖尿病患者中,胰岛素治疗方案应强调“去强化”。对于已应用胰岛素的老年糖尿病患者,应评估胰岛素治疗是否是必需的,以及是否可以简化胰岛素治疗方案。高龄、预期寿命短或健康状态差(Group 3)的老年糖尿病患者不建议多针胰岛素治疗。相较于多针胰岛素治疗,基础胰岛素与 GLP-1RA 固定复方制剂、双胰岛素、基础胰岛素联合口服降糖药均可减少注射次数,简化方案。非胰岛素治疗可将血糖控制达标的老年糖尿病患者,应逐步将胰岛素进行减停。必须联用胰岛素才能将血糖控制满意的老年糖尿病患者,应尽量简化胰岛素方案,需考虑下列几点:(1)尽量减少注射次数;(2)采用长效或超长效胰岛素类似物控制空腹及餐前血糖满意后,在餐后血糖不达标时考虑加用餐时



胰岛素;在无禁忌证的情况,也可考虑换用基础胰岛素与GLP-1RA固定复方制剂、双胰岛素或基础胰岛素联合DPP-4i^[60, 113, 116-117]; (3)尝试将预混胰岛素转换为基础胰岛素,以简化方案并减少低血糖风险。

十、固定复方制剂

随着T2DM的病情进展,降糖治疗常需要联合用药。固定剂量复方制剂(fixed-dose combination, FDC)和固定比例复方制剂(fixed-ratio combination, FRC)是将两种或更多活性物质以固定剂量/固定比例组合而制成的复方制剂,可作为联合用药的一种重要选择。FDC和FRC具有覆盖多种病理生理机制、简化治疗方案、减轻用药负担等多方面优势^[118],有助于提高老年患者治疗依从性与满意度。固定复方制剂的临床优势与局限性取决于各单方成分,临床应用时仍需结合老年患者特征综合考量。我国上市的固定复方制剂包括以二甲双胍为基础的FDC、基础胰岛素和GLP-1RA的FRC。

一些固定复方制剂也在老年人群中开展了相关研究。GIFT研究显示,自由联合二甲双胍与DPP-4i方案转换为二甲双胍与DPP-4i的FDC可改善血糖控制,且在老年患者中血糖改善更为显著,这与改善了患者依从性有关^[119]。LixiLan系列研究和DUAL系列研究分别验证了甘精胰岛素-利司那肽FRC与德谷胰岛素-利拉鲁肽FRC对T2DM患者的有效性与安全性,结果显示上述FRC可改善口服降糖药、基础胰岛素或GLP-1RA治疗血糖控制不佳患者的血糖^[120-125],且LixiLan-L/O研究事后分析及多项DUAL系列研究事后分析显示,相较于各自单组分治疗,甘精胰岛素-利司那肽FRC与德谷胰岛素-利拉鲁肽FRC对老年患者有效,安全性好且可耐受^[116-117, 126]。

十一、降糖药物新进展

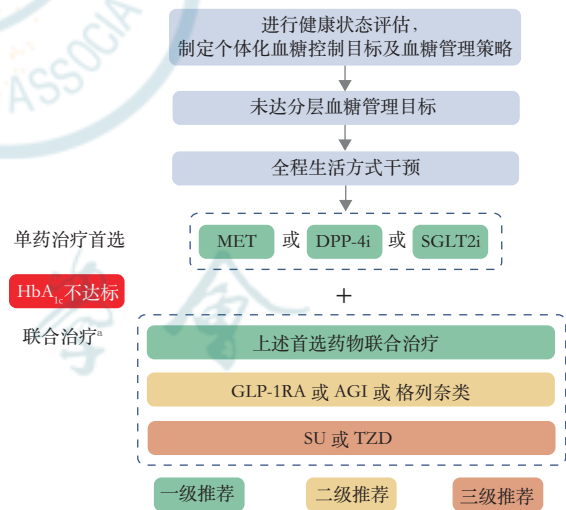
近年来,国内有两类全新作用机制的降糖药物获批上市用于T2DM治疗,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)泛激动剂和葡萄糖激酶激活剂(glucokinase activator, GKA)。PPAR泛激动剂代表药物为西格列他钠,是新一代的非TZD类胰岛素增敏剂,能够同时激活PPAR- α 、 γ 和 δ 亚型受体,提高胰岛素敏感性从而降低血糖^[127]。GKA代表药物为多格列艾汀,可以通过葡萄糖依赖的方式调节葡萄糖激酶活性,改善血糖调节稳态,发挥降糖作用^[128]。目前,上述两类药物在老年糖尿病人群中应用的数据有限,在老年T2DM患者中的疗效及安

全性数据有待进一步积累。

十二、治疗路径

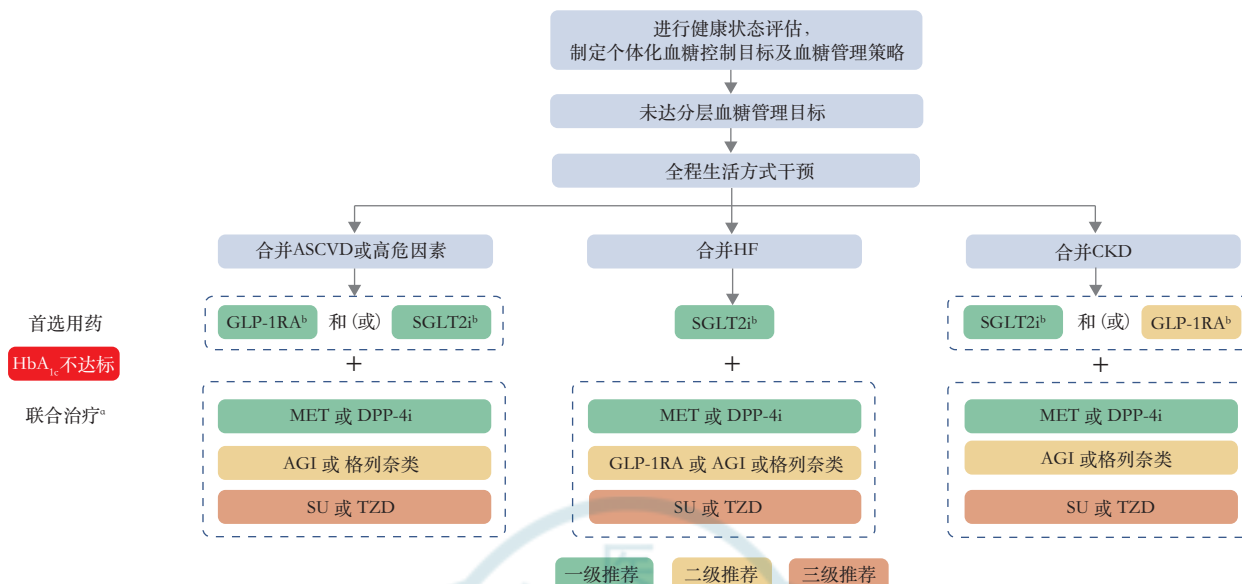
根据老年患者健康状态选择治疗药物,对于健康状态综合评估结果为良好(Group 1)和中等(Group 2)的老年患者需要根据患者是否合并ASCVD或高危因素、HF及CKD,制定个体化降糖方案,可供参考的方案包括:不合并ASCVD或高危因素、HF或CKD的老年T2DM患者非胰岛素治疗路径图(图1);合并ASCVD或高危因素、HF或CKD的老年T2DM患者非胰岛素治疗路径图(图2)。老年T2DM患者的胰岛素治疗路径图与老年T2DM患者短期胰岛素治疗路径图见图3,4。当单药治疗3个月以上仍血糖控制不佳时,应联合不同机制的药物进行治疗,但应注意尽量避免低血糖及其他不良反应风险叠加的药物联用。经过规范的非胰岛素治疗无法达到血糖控制目标的老年患者应及时启动胰岛素治疗,使用胰岛素治疗方案应加强患者低血糖防治及胰岛素注射方法宣教,以减少低血糖的发生和胰岛素注射相关的不良反应。

健康状态综合评估结果为差(Group 3)的患者



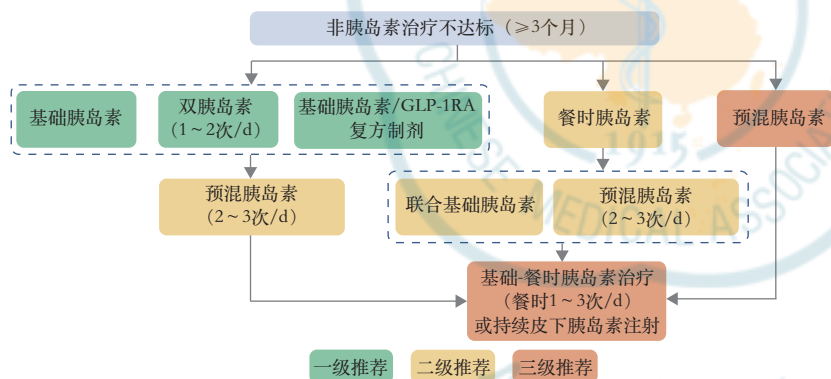
注:ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病;HF为心力衰竭;CKD为慢性肾脏病;T2DM为2型糖尿病;HbA_{1c}为糖化血红蛋白;MET为二甲双胍;DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂;SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂;AGI为 α -糖苷酶抑制剂;SU为磺脲类;TZD为噻唑烷二酮类。“DPP-4i与GLP-1RA均为肠促胰素类药物,格列奈类与SU均为胰岛素促泌剂,应避免同类药物联合使用。此路径图适用于健康状态良好(Group 1)和中等(Group 2)的老年患者

图1 不合并ASCVD或高危因素、HF或CKD的老年T2DM患者非胰岛素治疗路径图



注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; HF 为心力衰竭; CKD 为慢性肾脏病; T2DM 为 2 型糖尿病; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂; SGLT-2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; MET 为二甲双胍; DPP-4i 为二肽基肽酶 IV 抑制剂; AGI 为 α-糖苷酶抑制剂; SU 为磺脲类; TZD 为噻唑烷二酮类。*DPP-4i 与 GLP-1RA 均为肠促胰素类药物, 格列奈类与 SU 均为胰岛素促泌剂, 应避免同类药物联合使用; ^b 优选有获益证据的药物。此路径图适用于健康状态良好 (Group 1) 和中等 (Group 2) 的老年患者

图 2 合并 ASCVD 或高危因素、HF 或 CKD 的老年 T2DM 患者非胰岛素治疗路径图



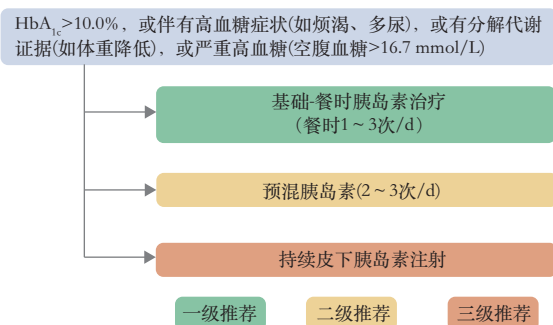
注: T2DM 为 2 型糖尿病; GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂。启用胰岛素治疗可联合非胰岛素治疗, 但不建议继续使用磺脲类或格列奈类药物; 上述胰岛素包括人胰岛素和胰岛素类似物, 优选胰岛素类似物; 预混胰岛素注射 3 次/d 时需选用胰岛素类似物。预混人胰岛素、双胰岛素不能 3 次/d 注射。此路径图适用于健康状态良好 (Group 1) 和中等 (Group 2) 的老年患者

图 3 老年 T2DM 患者的胰岛素治疗路径图

(包括临终前状态的患者), 不建议依据上述路径进行方案选择, 而应基于重要脏器功能、药物治疗反应、低血糖风险等, 制定相对宽松的血糖控制目标, 以不发生低血糖和严重高血糖为基本原则。要尊重患者及家属的意愿, 选择合适的降糖方案, 应用不易引起低血糖的口服药和(或)长效(超长效)基础胰岛素(如甘精胰岛素 U100、德谷胰岛素、甘精胰岛素 U300 等)较使用一日多次速效胰岛素或预混胰岛素更为安全, 剂量也更容易调整, 不推荐使用低血糖风险高、减轻体重的药物。

第九章 老年糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病或危险因素的综合管理

ASCVD 包括动脉粥样硬化所导致的冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病, 是 T2DM 患者主要的致残和致死原因^[129]。T2DM 患者心血管疾病的风险是非糖尿病患者的 2 倍以上^[130]。临床上应积极地筛查和治疗心血管疾病危险因素, 对于合并心血管疾病或高危因素的老年糖尿病患者, 应优先选择对心血管具有保护作用的降糖药物, 包括具有循证医学证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i。年龄本身即是 ASCVD 的危险因素, 在非糖尿病的老年人中, ASCVD 也是导致残疾和死亡的重要原因。吸烟、肥胖和超重、高血压、血脂异常等均为老年糖尿病患者发生 ASCVD 的重要危险因素。绝大多数老年糖尿病患者表现为多种心血管危险因素和(或)心血管疾病及肾脏疾病同时存在。然而, 老年人本身的异质性明显, 且临床研究倾向排除高龄、身体状态不佳的老年糖尿病患者, 导致老年糖尿病患者的相关数据有限, ASCVD 的危险因素管理在老年糖尿病患者中尚未形成广泛共识。



注: T2DM 为 2 型糖尿病; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白。上述胰岛素包括人胰岛素和胰岛素类似物, 优选类似物; 预混胰岛素类似物可 3 次/d 注射, 预混人胰岛素不能 3 次/d 注射; 短期胰岛素治疗时根据情况考虑停用非胰岛素治疗方案, 高糖状态解除时应再次评估并优化治疗策略

图 4 老年 T2DM 患者短期胰岛素治疗路径图

一、筛查及评估

大血管并发症在糖尿病诊断前可能已经进展了多年, 这导致 ASCVD 的管理更加棘手。因此, 主动筛查 ASCVD 及其危险因素极为重要。建议患者每次就诊时进行血压监测, 至少每年进行一次 ASCVD 危险因素的评估, 包括超重和肥胖、高血压、血脂异常、吸烟、早发冠心病家族史、CKD 以及蛋白尿等, 对合并上述 ASCVD 危险因素的老年糖尿病患者, 应积极进行颈动脉和下肢动脉超声评估, 判断是否存在外周血管病变, 以早期识别危险因素并进行干预。

二、心血管危险因素管理

(一) 高血压

相对于非老年糖尿病患者, 老年糖尿病患者罹患高血压的风险更高。高血压是心血管疾病的独立危险因素, 在控制其他危险因素后, 收缩压每升高 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 缺血性心脏病和缺血性脑卒中的相对发病风险增加 30%^[131], 降压治疗能够降低糖尿病患者心血管事件的发生风险及死亡风险^[132]。在老年患者中, 降压治疗的获益也已被临床研究充分证实^[133]。

1. 控制目标: 目前尚缺乏针对老年糖尿病患者的血压控制目标的研究。需要强调的是, 老年糖尿病患者的血压目标应考虑风险获益比后进行个体化治疗。ACCORD BP 研究发现, T2DM 中强化降压(收缩压目标 < 120 mmHg) 相较于标准降压(收缩压目标 < 140 mmHg) 并不能降低主要复合终点(非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡), 却增加低血压、高钾血症等不良反应风险^[134]。

2021 年发表的来自中国的 STEP 研究结果显示, 与标准降压组(收缩压目标 130~150 mmHg) 相比, 强化降压(收缩压目标 110~130 mmHg) 可使老年患者 MACE 风险降低 26%, 除低血压风险增加以外, 未增加头晕、骨折等不良反应风险。在这个研究中, 强化降压组和标准降压组中分别 18.9% 和 19.4% 的患者为老年糖尿病(60~80 岁)^[135]。建议健康状态良好同时年龄 < 80 岁的老年糖尿病患者收缩压控制目标为 130 mmHg 以下, 以降低心血管疾病风险^[136], 但需密切监测血压, 以防出现体位性低血压、餐后低血压、舒张压过低等情况。不建议将收缩压 < 120 mmHg 作为老年糖尿病患者的控制目标^[137]。对于年龄 ≥ 80 岁、预期寿命短或健康状态差(Group 3) 的患者可适当放宽收缩压控制目标至 < 150 mmHg^[2]。

要点提示

- 老年糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD) 或高危因素时, 降糖药物应优选具有心血管保护作用的胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA) 或钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)。(A)
- 老年糖尿病患者收缩压控制目标为 130 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以下, 以降低心血管疾病风险, 但应警惕低血压风险。(B)
- 降压药物首选血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) 类, 不建议两者联合用药, 钙通道阻滞剂、利尿剂、β 受体阻滞剂可作为与 ACEI 或 ARB 类联用的备选药物。(A)
- 他汀类药物可降低老年糖尿病患者的心血管事件风险, 建议老年糖尿病患者加用他汀治疗, 但尚缺乏老年糖尿病患者最佳血脂控制目标的高质量循证医学证据。此外, 需关注他汀治疗后可能出现的不良反应。(B)
- 老年糖尿病患者不建议常规应用阿司匹林进行 ASCVD 的一级预防, 建议低剂量(75~150 mg/d) 阿司匹林用于 ASCVD 的二级预防。(A)
- 鼓励老年糖尿病患者积极戒烟以降低 ASCVD 风险。(A)
- 老年糖尿病患者的体重管理应兼顾体重指数和身体成分。(B)



2. 药物选择: 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)显著减少糖尿病患者的 MACE、心血管死亡和全因死亡^[138], 在老年糖尿病患者中, ACEI 也可以减少心血管死亡^[139]。血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)在糖尿病患者中具有相似效果^[140], 在老年人中, ARB 显著减少脑卒中^[141]。推荐将 ACEI 或 ARB 作为老年糖尿病患者控制血压的一线用药^[2], 但不建议两类药物联合应用^[140], 以避免高钾血症和急性肾损伤^[141]。在应用过程中密切监测血钾、肌酐水平。如使用 ACEI 或 ARB 单药血压控制不佳, 可考虑加用钙通道阻滞剂、噻嗪类利尿剂或 β 受体阻滞剂协同降压^[2]。

(二) 血脂异常

老年糖尿病患者常合并血脂异常, 导致 ASCVD 的发生风险增加。老年糖尿病患者中降脂治疗的循证医学证据有限, 基于专家共识的建议, 老年糖尿病患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)控制在 2.6 mmol/L 以下^[142-143], 合并 ASCVD 的老年糖尿病患者 LDL-C 控制在 1.8 mmol/L 以下^[142-143], 对于年龄 ≥ 80 岁、预期寿命短或健康状态差(Group 3)的患者建议适当放宽 LDL-C 目标。他汀类药物治疗有助于降低老年患者心血管事件^[144-145]和全因死亡风险^[145-146]。HPS-DIM 研究、CARDS 研究等均提示他汀类药物可降低老年糖尿病患者的心血管事件风险^[147-148]。但针对 80 岁以上老年糖尿病患者的证据缺乏。IMPROVE-IT 研究显示, 依折麦布联合辛伐他汀可使急性冠脉综合征患者的缺血性脑卒中风险降低 24%^[149], 合并糖尿病或其他危险因素时, 获益更显著^[150]。推荐老年糖尿病患者应用他汀类药物以减少心血管事件和全因死亡。如果单用他汀类药物效果欠佳, 可考虑谨慎加用依折麦布或 PCSK9 抑制剂作为联合用药^[2, 142-143]。老年糖尿病患者甘油三酯 > 5.65 mmol/L 时, 可应用非诺贝特, 以降低胰腺炎风险, 但需警惕与他汀类药物联用时增加不良反应的风险。鉴于老年糖尿病患者常合并多种疾病并服用多种药物, 应密切关注他汀类药物的安全性及其与其他药物的相互作用, 监测肝功能和肌酸激酶变化。

(三) 抗血小板治疗

阿司匹林抗血小板治疗获益和风险的权衡取决于出血风险、基础心血管疾病发病风险、阿司匹林治疗依从性以及年龄 4 个方面。尽管阿司匹林

一级预防减少了糖尿病患者心血管事件的发生, 但却增加了出血事件风险, 而年龄越大的患者出血风险越高。ASPREE 研究显示, 在年龄 ≥ 70 岁具有一定心血管疾病风险的人群中, 应用阿司匹林不降低心血管疾病发生率, 但却增加出血风险^[151]。新近的 Meta 分析显示出了相似结果^[152]。目前尚无充足的证据支持在老年糖尿病患者中应用阿司匹林进行一级预防利大于弊, 不建议老年糖尿病患者常规应用阿司匹林进行心血管疾病事件的一级预防。推荐合并 ASCVD 的老年糖尿病患者应用低剂量阿司匹林(75~150 mg/d)作为二级预防^[2]。但在年龄 ≥ 80 岁、预期寿命短和健康状态差(Group 3)的患者中需个体化考虑。阿司匹林最常见的不良事件为消化道出血, 应用前需充分评估出血风险。出血风险因素包括: 阿司匹林剂量大、应用时间长、严重肝功能不全、肾功能不全、消化道溃疡、出血性疾病、血小板减少、应用非甾体类抗炎药、血压控制不佳等。应用后需对患者及其家属进行充分宣教, 以便及时识别可能的出血风险。联合应用质子泵抑制剂可能有助于降低消化道出血风险。

(四) 戒烟

吸烟增加冠心病、脑卒中等疾病的发病和死亡风险, 并呈剂量反应关系^[153-154]。被动吸烟也可以增加心血管疾病风险^[155-156]。在老年人中, 吸烟仍是心血管疾病重要的独立危险因素之一, 戒烟有利于降低心血管疾病风险^[157], 任何年龄的老年人戒烟均可获益。因此, 应积极鼓励老年糖尿病患者戒烟。

(五) 体重管理

肥胖与多种心血管疾病相关, 可以直接或间接增加心血管疾病的发病率和死亡率。减重能够改善血糖及其他心血管危险因素, 但对老年糖尿病患者实施减重治疗需考虑老年人身体成分的特点、营养不良、肌少症、骨质疏松的风险。随着年龄增大, 老年人出现肌肉减少、脂肪增多的改变, 体重指数在反映老年人肥胖方面存在一定的局限性。建议对老年人进行肥胖评估时, 除体重指数之外, 还需关注腰围、腰臀比、身体肌肉量, 综合评价体重、身体成分以及肌肉功能后制定体重管理策略。饮食干预减肥中应避免营养不良, 适当增加蛋白质的摄入量。通过饮食减肥而不进行抗阻运动会致瘦肉组织(肌肉和骨骼)的损失, 加剧老年人与年龄相关的肌少症和骨量减少^[158]。应鼓励老年糖尿病患者加强抗阻训练, 以增加身体肌肉量。对于合并肥



胖的老年糖尿病患者,应首先选择兼具减重和降糖的药物,尤其是减重强度大且具有心血管保护作用证据的GLP-1RA(利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽),如无法耐受,可选用减重强度中等的SGLT2i。

第十章 老年糖尿病慢性并发症的筛查与处理

要点提示

1. 老年糖尿病在诊断时及诊断后每年均应对肾脏功能进行评估。(A)
2. 联合采用尿白蛋白/尿肌酐比值和估算的肾小球滤过率两种方法筛查及评估肾脏病变程度。(A)
3. 老年糖尿病合并慢性肾脏病患者优先选用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i),如不耐受或有禁忌,应用有肾脏保护作用证据的胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)。(B)
4. 推荐采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类药物进行降压治疗。(B)
5. 推荐合并慢性肾脏病伴蛋白尿的老年糖尿病患者应用非甾体盐皮质激素受体阻滞剂非奈利酮,以延缓肾病进展。(A)
6. 老年糖尿病中的慢性肾脏病常由多种因素导致,应进行降糖治疗为基础的综合管理。(A)

一、糖尿病肾病

糖尿病肾病是我国CKD的主要原因^[159]。一部分T1DM患者病程超过5~10年后出现糖尿病肾病,T2DM可能在诊断时即已经出现肾脏病变,糖尿病肾病如不能进行控制,最终进展至终末期肾病,会严重影响患者生活质量,增加医疗负担。此外,糖尿病肾病患者的心血管疾病风险也显著增加。

(一)筛查

老年糖尿病患者确诊时应筛查尿白蛋白/尿肌酐比值(urine albumin/creatinine ratio, UACR)和血肌酐(计算eGFR),同时采用UACR和eGFR进行评估,不同的肾功能状态复查频率不同(表5)^[160-161],有助于发现早期肾脏损害。

根据UACR增高和(或)eGFR下降,同时排除其他因素导致的CKD而做出临床诊断,不建议常规行肾脏穿刺活检。糖尿病肾病的患者多数病程较长,一般同时存在糖尿病视网膜病变,以蛋白尿为主而不伴肉眼血尿,eGFR逐渐下降。需要注意的是,老年糖尿病患者发生糖尿病肾损伤时,常合并高血压、高血脂、高尿酸、药物性肾损伤等其他因素,存在肾损伤的老年糖尿病患者中,仅1/3患者的肾损伤是单纯因糖尿病所致^[162]。

随机尿检测UACR是最为简便的筛查方法,UACR>30 mg/g即被认为升高,但剧烈运动、感染、发热、充血性HF、血糖或血压明显升高等均可能导致UACR升高。有些UACR在正常范围内的患者,也可能已经出现肾功能损害。eGFR是评价肾功能的重要手段之一,目前通常推荐采用CKD流行病学合作研究公式计算eGFR^[163],老年人可能由于体重低、蛋白质摄入少而导致eGFR假性正常化,单独使用eGFR对老年人肾功能判断意义有限,且在老年人中eGFR的界定尚存在争议^[164]。

(二)处理

老年糖尿病患者合并CKD时,强调以降糖为基础的综合治疗。

1. 对于非透析患者,推荐每日优质蛋白质摄入量0.8 g/kg,同时限制钠盐摄入,氯化钠<5 g/d或钠<2 g/d有助于降低血压及心血管疾病风险^[165]。
2. 降糖治疗优先选用具有肾脏保护作用的SGLT2i,如不耐受或有禁忌证,选用有肾脏保护作

表5 按eGFR和UACR分类的CKD进展风险及就诊频率

CKD分期	肾脏损害程度	eGFR [ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	白蛋白尿分期		
			A1(UACR<30 mg/g)	A2(UACR 30~300 mg/g)	A3(UACR>300 mg/g)
1期(G1)	eGFR正常或升高	≥90	1(如有CKD)	1	2
2期(G2)	eGFR轻度下降	60~89	1(如有CKD)	1	2
3a期(G3a)	eGFR轻中度下降	45~59	1	2	3
3b期(G3b)	eGFR中重度下降	30~44	2	3	3
4期(G4)	eGFR重度下降	15~29	3	3	4
5期(G5)	肾衰竭	<15	4	4	4

注:eGFR为估算的肾小球滤过率;UACR为尿白蛋白/尿肌酐比值;CKD为慢性肾脏病。表格中背景颜色代表CKD进展的风险,其中绿色为低风险,黄色为中风险,橙色为高风险,红色为极高风险。表格中的数字为建议每年复查的次数

用证据的 GLP-1RA;其次可选择基本不经过肾脏排泄的药物,如利格列汀、瑞格列奈和格列喹酮。应用各种降糖药物时,均应关注是否需根据 eGFR 进行剂量调整,警惕发生低血糖。

3. 降压治疗选择 ACEI 或 ARB 类药物,必要时可联合其他类型降压药物,使用过程中注意关注血压达标情况及肾功能、血钾。控制血压达标对于减轻、减缓肾病的进展至关重要。FIDELIO-DKD 研究显示,非奈利酮显著降低 T2DM 伴 CKD 患者的肾脏复合终点事件风险^[166]。中国亚组数据结果与总体人群相似^[167]。FIDELITY 研究是针对非奈利酮的两项大型国际多中心 III 期研究(FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD^[168])进行的预设汇总分析,结果显示,非奈利酮可显著降低 T2DM 伴 CKD 患者的远期肾脏及心脏复合事件风险,老年人群获益与总人群保持一致^[169]。对于 eGFR $\geq 25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的老年糖尿病合并 CKD 的蛋白尿患者,推荐在使用最大耐受剂量 ACEI 或 ARB 治疗的基础上加用非甾体盐皮质受体阻滞剂非奈利酮,以降低尿蛋白并延缓 CKD 进展,使用过程中注意需监测血钾、肾功能。此外,使用该药物尚存在偶发严重贫血的报道。

4. 戒烟,控制血脂、尿酸水平。

5. 与肾脏专科医师对合并 CKD 的老年糖尿病患者进行多学科的综合管理。

6. 慎用药物,避免不必要的中、西药应用,尤其是告诫患者不可自行选用所谓的“保肾药品”。

二、糖尿病相关眼病

要点提示

1. 老年糖尿病患者确诊时应进行糖尿病眼底病变筛查,此后每年复查,如存在眼底病变,增加复查频次。(A)
2. 除眼底外,老年糖尿病患者中也应注意眼部其他问题,包括是否存在视力、眼压、眼表等异常。(C)

糖尿病与多种眼病相关,糖尿病相关眼病可导致患者视力下降甚至失明,致使老年患者无法参与社会活动,检测指血血糖和注射胰岛素的能力下降以及发生意外事故风险增加。老年糖尿病患者在确诊时即应进行眼底检查,必要时去眼科进行全面检查,此后至少每年筛查一次。要常规检查视力、眼压、眼表及眼底,着重筛查糖尿病视网膜病变

(diabetic retinopathy, DR)、黄斑水肿,也要检查是否有白内障、青光眼和干眼症等。

(一)糖尿病眼底病变

1. DR: DR 是糖尿病常见的微血管并发症之一,其所导致的眼底病变严重影响患者的生活质量。依据病情阶段,可将 DR 分为非增殖期 DR 和增殖期 DR。非增殖期 DR 的表现包括微动脉瘤形成和视网膜内出血,微血管损伤可导致血管的通透性增加(视网膜水肿与渗出)。增殖期 DR 则表现为视盘、视网膜、虹膜以及房角内新生血管,最终导致牵拉性视网膜脱离和新生血管性青光眼。建议老年糖尿病患者诊断时常规进行 DR 筛查,如无 DR 或为轻度非增殖期 DR,应每年复查 1 次,如为中度非增殖期 DR 建议每 6 个月复查 1 次,重度非增殖期 DR 和增殖期 DR 每 3 个月复查 1 次^[170]。长病程和血糖控制不佳是 DR 发生和进展的危险因素,除此以外,白蛋白尿、高血压、高脂血症等均是 DR 的危险因素。因此,改善血糖、血压、血脂可能有助于减少 DR 的发生。Meta 分析显示,与安慰剂相比, GLP-1RA 与早期 DR 风险增加明显相关,但与胰岛素相比, GLP-1RA 能保护晚期 DR^[171]。基于 GLP-1RA 的 CVOT 研究数据的 Meta 分析未发现 DR 与 GLP-1RA 本身有关,但与 HbA_{1c} 下降有关^[172]。应用 GLP-1RA 或其他降糖药进行严格血糖管理时,应监测视网膜状态,尤其是针对增殖期和(或)重度 DR 的患者。此外, GLP-1RA 与 DR 的关系可能受 GLP-1RA 种类、患者性别、年龄和病程等影响^[171]。目前 GLP-1RA 与 DR 的关系尚缺乏针对老年糖尿病人群数据。全视网膜激光光凝术是增殖期 DR 的主要治疗方法,玻璃体腔内抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也是有效的治疗方法之一。

2. 糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME): DME 是一种视网膜黄斑中心凹液体积聚的疾病,是血-视网膜屏障破坏的后果,导致广泛的毛细血管渗漏引起弥漫性水肿。DME 在老年糖尿病患者中常见,可以与 DR 伴发,也可以单独发生,是造成糖尿病患者视力损伤的主要原因之一。光学相干断层扫描是诊断 DME 的金标准,也可用于 DME 的筛查、分类、监测以及治疗效果的评估,荧光素血管造影可以了解血管渗漏情况及屏障功能。建议老年糖尿病患者诊断时即进行光学相干断层扫描筛查 DME,此后每年复查,必要时进行荧光素血管造影检查。如已存在有临床意义的黄斑水肿

(即位于黄斑中心或威胁黄斑中心的视网膜水肿), 应每 3 个月进行复查。过去, 黄斑焦点/网格光凝术为 DME 的标准治疗方法。近年来, VEGF 治疗逐渐得到认可, 2017 年欧洲视网膜专家协会指南推荐累及中心凹的黄斑水肿首选 VEGF 治疗^[173]。

(二) 其他相关眼病

T2DM 是白内障的危险因素^[174], 年龄与白内障密切相关, 在老年人中白内障是最主要的致盲原因^[175]。青光眼是老年人第二大致盲原因^[175], 糖尿病患者的青光眼风险较非糖尿病更高^[176]。在老年糖尿病患者中检查视力、眼压, 筛查白内障、青光眼尤为重要。除上述可能引起视力下降的眼病应得到关注之外, 老年糖尿病中干眼症也应受到重视。干眼症是最常见的眼表疾病^[177]。糖尿病与干眼症的风险显著相关^[178]。上海一项基于社区的调查显示, 平均年龄为 69 岁的 T2DM 患者中干眼症患病率为 17.5%^[179]。干眼症可造成各种眼部不适(眼干、眼红、沙粒感、烧灼感、异物感、多泪、畏光等)和视力损害^[180], 还可能致睡眠质量下降及发生焦虑和抑郁^[181]。因此, 在老年糖尿病患者中应注意询问是否存在干眼症状, 必要时进一步检查和相应的治疗。

三、糖尿病神经病变

要点提示

1. 老年糖尿病患者诊断时应进行远端对称性多发性神经病变筛查, 此后每年进行筛查。(A)
2. 应重视老年糖尿病患者糖尿病自主神经病变的筛查和治疗, 尤其是心脏自主神经病变。(B)
3. 糖尿病痛性神经病变严重影响老年糖尿病患者的生活质量, 应予以重视。(B)

糖尿病神经病变是糖尿病常见的慢性并发症之一, 是一组具有多种临床表现的异质性疾病, 病变可累及中枢神经和周围神经。远端对称性多发性神经病变(distal symmetrical multiple neuropathy, DSPN)是最具代表性的糖尿病周围神经病变。除 DSPN 外, 糖尿病自主神经病变也是糖尿病周围神经病变中较为常见的类型。糖尿病自主神经病变包括心脏自主神经病变(cardiac autonomic neuropathy, CAN)、胃肠道及泌尿生殖系统自主神经病变和泌汗功能异常, 临床表现多样, 包括对低血糖无感知、静息心动过速、体位性低血压、胃轻瘫、便秘、腹泻、勃起障碍、神经源性膀胱、泌汗功能

异常等, 其中 CAN 最受关注。CAN 独立于其他心血管危险因素, 与死亡风险相关^[182]。此外, 胃肠道自主神经病变表现为吞咽困难、呃逆、胃轻瘫、便秘及腹泻等, 一旦出现, 严重影响老年糖尿病患者的生活质量。

(一) DSPN

是最常见的类型, 约占糖尿病神经病变的 75%, 是糖尿病足溃疡的重要危险因素, 也是跌倒及骨折的重要原因^[183]。年龄是 DSPN 的独立危险因素^[184], 但目前尚缺乏全国性老年糖尿病合并 DSPN 的流行病学调查数据。北京地区的数据显示, 老年 T2DM 中 DSPN 患病率 42.6%、疑似 DSPN 患病率 26.2%^[185]。DSPN 患者临床上表现为双侧肢体麻木、疼痛、感觉异常。对于新诊断的老年糖尿病患者应进行 DSPN 评估, 具体包括详细的病史、小纤维功能(温度觉、针刺痛觉)和大纤维功能(压力觉、踝反射和振动觉)的评估, 此后每年进行筛查。此外, 每年均应进行 10 g 尼龙丝测试, 以早期识别足溃疡和截肢风险。目前尚无有效治疗手段逆转 DSPN, 一旦考虑 DSPN 诊断时, 应尽早开始治疗以延缓 DSPN 进展。血糖控制是预防 DSPN 发生和延缓其进展的主要手段。针对血压、血脂等多种危险因素的综合管理同样也有助于延缓 DSPN 进展, 对 DSPN 患者应制定上述危险因素的综合管理目标。此外, 有数据显示, 甲钴胺营养神经、硫辛酸抗氧化应激、前列腺素 E1 改善微循环、醛糖还原酶抑制剂依帕司他等对老年 DSPN 患者的治疗也有一定的效果。

(二) CAN

尚缺乏全国性老年糖尿病合并 CAN 的流行病学调查数据。北京地区的数据显示, CAN 患病率高, 发生 CAN 的 T2DM 中 55.7% 为老年患者^[186], T2DM 中 CAN 的患病率高达 62.6%, 其中 ≥60 岁的 T2DM 患者中 CAN 的患病率为 67.5%, 略高于总体人群, 多因素 logistic 回归分析显示年龄是 CAN 的独立危险因素^[187]。对于老年糖尿病患者, 关注 CAN 非常重要。对已有微血管和神经并发症、低血糖感知缺乏的老年糖尿病患者应评估是否存在 CAN 症状或体征。此外, 血糖变异性大的糖尿病患者更有可能出现 CAN^[188]。在 CAN 的早期阶段, 患者可能无症状, 仅在查体时发现心率变异性下降, 随着疾病进展, 患者出现静息心动过速和体位性低血压, 常见症状为头晕、乏力, 甚至出现晕厥、无痛性心肌梗死等。心血管反射试验、心率变异性、体

位变化时测定血压、24 h 动态血压监测等手段有助于明确诊断。如怀疑存在 CAN, 应进一步排查其他并存的可能影响心脏自主神经功能的疾病或药物。对于存在 CAN 的患者, 应加强患者及家属教育, 谨防跌倒, 同时避免低血糖, 尤其是夜间低血糖发生。研究显示, 有氧运动结合抗阻训练可改善中老年 T2DM 女性患者的心率变异性, 对 CAN 具有积极影响^[189]。拟交感神经药物(如米多君)是治疗体位性低血压的药物之一^[190], 老年糖尿病患者如存在体位性低血压可考虑应用。

(三) 糖尿病痛性神经病变

糖尿病神经病变可通过多种致病机制导致神经病理性疼痛。神经痛的典型表现为烧灼痛、针刺痛或枪击样(电休克)痛, 伴有感觉异常, 多种症状可同时出现, 夜间加重为其特点。神经痛干扰日常生活, 严重影响生活质量, 甚至会造成残疾和精神疾病。应注重睡眠和情绪障碍的评估和治疗。美国神经病学学会的最新研究表明, 加巴喷丁类药物、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、钠通道阻滞剂和三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCA)都可用于治疗糖尿病周围神经病变所致疼痛^[191]。头对头试验表明, 加巴喷丁类药物、SNRI 和 TCA 在治疗 DPN 疼痛方面具有等效性, 且联合治疗优于单药治疗^[192]。由于 TCA 药物的不良反应较多, 在老年糖尿病患者中使用应关注。

四、下肢动脉病变和糖尿病足

要点提示

1. 老年糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性病变发生率高, 存在下肢动脉粥样硬化性病变的患者心脑血管事件、糖尿病足的风险增加。(B)
2. 糖尿病足强调“预防重于治疗”。(A)
3. 尽早识别危险因素、重视患者和家属教育、多学科合作管理等手段有助于改善预后。(B)

下肢动脉病变是一种外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD), 表现为下肢动脉的狭窄或闭塞。糖尿病患者下肢动脉病变通常是指下肢动脉粥样硬化性病变(lower extremity atherosclerotic disease, LEAD)。China DIALEAD 研究显示, 我国 50 岁以上 T2DM 中 LEAD 的总患病率为 21.2%, 且患病率随着年龄、糖尿病病程增加而升高^[193]。在患 LEAD 的 T2DM 患者中, 年龄与病变

严重程度独立相关^[194]。LEAD 患者的心肌梗死、脑卒中、冠心病导致的死亡风险均增加^[195], LEAD 也是糖尿病足的主要危险因素之一。西洛他唑、沙格雷酯、己酮可可碱、前列腺素等血管扩张药物可改善下肢缺血症状, 而对于内科治疗无效、严重间歇性跛行影响生活质量、皮肤出现溃疡或坏疽的 LEAD 患者可根据情况考虑施行血运重建术, 以维持功能状态和独立生活能力。

糖尿病足是指糖尿病患者因下肢远端神经病变和血管病变导致的足部感染、溃疡, 甚至深层组织破坏, 是糖尿病最严重的慢性并发症之一, 严重者可以导致截肢和死亡。糖尿病足与多种因素有关, 其中最主要的是外周动脉病变和周围神经病变, 此外还包括外伤、感染、足畸形导致的足部压力过高和关节活动受限等。中国糖尿病患者的足溃疡主要为神经缺血性溃疡, 单纯神经性溃疡或夏科足畸形所致溃疡少见^[196]。老年糖尿病患者由于视力欠佳、行动不便、弯腰困难而难以自查或自我护理双脚, 足部问题难以及早发现。因此, 老年糖尿病患者糖尿病足的发生风险更高, 老年糖尿病患者是我国糖尿病足的主要人群^[197]。

糖尿病足强调“预防重于治疗”, 在糖尿病足的预防中, 应注意检查并消除患者糖尿病足的危险因素, 教育患者及其家属, 并积极寻求多学科合作。问诊和检查的内容: 足溃疡病史, 鞋具穿着是否合适, 保护性感觉丧失与否, 是否存在血管功能障碍(足背和胫后动脉搏动), 有无足部畸形、胼胝或溃疡前病变等, 及早识别并去除上述危险因素是预防糖尿病足溃疡的主要措施。糖尿病足相关知识的教育可降低糖尿病足溃疡的发生率^[198], 降低复发率。教育内容包括: 建议患者定期检查双足, 尤其是足趾间; 定期洗脚并擦干足趾间; 避免穿着过紧的袜子或鞋子; 穿鞋前检查鞋内是否有异物等。

老年糖尿病患者更要关注足部护理^[199]: (1) 每天检查双脚, 包括趾间, 必要时由家属或护理人员帮助; (2) 避免烫灼伤; (3) 对于干燥的皮肤, 可使用润滑油或乳霜, 但不要在脚趾之间使用; (4) 直接横剪指甲, 棱角可用指甲锉修平; (5) 不要使用化学药剂或膏药去除鸡眼和老茧; (6) 穿鞋子之前检查鞋内有否异物; (7) 避免赤脚行走; (8) 医护人员定期检查患者的双脚; (9) 如果发现足部皮肤起泡、割伤、刮伤或疮痛, 患者需立即就诊。

应积极对老年糖尿病患者足部情况进行评估, 对于出现糖尿病足的患者, 应区分溃疡的病因(缺

血型、神经型、神经-缺血型)、坏疽的性质(湿性坏疽、干性坏疽),并进行糖尿病足分级(Wagner 分级、Texas 分级等)。我国糖尿病足以神经-缺血型多见,应治疗神经病变、运动锻炼和重建下肢血流,进行患肢减压、局部清创,促进溃疡愈合,如糖尿病足合并感染,应积极抗感染。一旦出现以下情况,如皮肤颜色的急剧变化、局部疼痛加剧并有红肿等炎症表现、新发生的溃疡、原有的浅表溃疡恶化并累及软组织和(或)骨组织、播散性的蜂窝组织炎、全身感染征象、骨髓炎等,在积极内科治疗的同时,应寻求血管外科、骨科、创面外科等相关专科协助,必要时手术治疗。及时转诊或多学科协作诊治,有助于提高足溃疡的愈合率,降低截肢率^[200]。

第十一章 老年糖尿病急性并发症

要点提示

1. 低血糖是老年糖尿病患者尤其需警惕的急性并发症,为避免低血糖,应建立合理的个体化血糖控制目标,选用低血糖风险低的降糖药物。(A)
2. 老年 1 型糖尿病患者佩戴持续葡萄糖监测系统可能有助于降低低血糖风险。(A)
3. 老年糖尿病患者高血糖危象以高血糖高渗状态更为多见,病死率远高于糖尿病酮症酸中毒。补液是重要的治疗手段,同时应使用胰岛素降低血糖,并注意补钾。(B)
4. 乳酸酸中毒发生率低,但是死亡率高,应予重视。(B)

低血糖、高血糖高渗状态(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS)和糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是糖尿病的严重急性并发症,需要迅速识别、及时诊断并积极治疗。低血糖是降糖治疗过程中的不良反应,可导致短期或长期不良临床结局并增加死亡率。老年糖尿病患者较非老年患者更易发生低血糖,低血糖导致的死亡风险也更高,临床医师应充分重视。DKA 和 HHS 的特征是胰岛素缺乏和严重的高血糖,临床上,这两种情况仅在脱水程度和代谢性酸中毒的严重程度有所不同。DKA 或 HHS 患者的预后和结局取决于年龄、脱水的严重程度、合并症及治疗是否及时规范。老年糖尿病患者发生 DKA 和 HHS 的预后和结局通常较非老年糖尿病患者更差。

一、低血糖

在老年糖尿病患者中,低血糖是常见的急性并发症之一,可导致心律不齐、心肌梗死、跌倒,甚至昏迷、死亡等不良事件,反复发生严重低血糖会导致老年糖尿病患者的认知功能下降甚至痴呆^[201]。

1. 定义和标准:国内外指南目前推荐的低血糖定义和分级标准如下:接受药物治疗的糖尿病患者只要血糖 <3.9 mmol/L 就属于低血糖。(1) 1 级低血糖:血糖 <3.9 mmol/L 且 ≥ 3.0 mmol/L; (2) 2 级低血糖:血糖 <3.0 mmol/L; (3) 3 级低血糖:需要他人帮助治疗的严重事件,伴有意识和(或)躯体改变,但没有特定血糖界限^[202]。由于老年人群的异质性强,缺乏该人群的低血糖研究,且不同研究中低血糖的诊断标准尚未统一,我国缺乏大型的流行病学调查资料,目前我国老年糖尿病患者低血糖发生率情况不详。

2. 危险因素:年龄是低血糖发生的危险因素之一^[203],老年糖尿病患者较非老年糖尿病患者的低血糖风险更高^[204]。除年龄因素以外,糖调节能力减弱、合并多种疾病(如 CKD、心血管疾病、肝功能不全等)、多重用药、合并自主神经病变等均是老年糖尿病患者发生低血糖的危险因素^[205]。老年糖尿病患者认知功能下降也是导致严重低血糖风险增加的重要原因^[206]。空腹饮酒、过度限制碳水化合物、进餐不规律、大量运动前未加餐等不良生活习惯是导致低血糖的常见诱因。

3. 临床表现:典型低血糖症状包括出汗、心慌、手抖等交感兴奋症状和脑功能受损症状。但老年糖尿病患者低血糖临床表现有极大的异质性,出现低血糖时常不表现为交感兴奋症状^[207],而表现为头晕、视物模糊、意识障碍等脑功能受损症状,夜间低血糖可表现为睡眠质量下降、噩梦等。临床上对老年糖尿病患者的不典型低血糖症状应高度警惕。老年糖尿病患者由于神经反应性减弱,对低血糖的反应阈值下降,极易出现严重低血糖。无症状性低血糖发生风险较非老年糖尿病患者更高,而存在无症状性低血糖的老年糖尿病患者发生严重低血糖甚至死亡的风险高^[208]。反复发生低血糖可能进一步减弱神经反应性^[209],患者甚至在不出现交感兴奋症状的情况下直接昏迷^[210],如夜间发生上述情况,由于难以被发现和得到及时救治,极为凶险。

4. 预防和治疗:需要特别强调的是,胰岛素和促泌剂使用不当是糖尿病患者发生低血糖的重要原因^[211]。因此,胰岛素、磺脲类促泌剂、格列奈类

促泌剂等低血糖风险较高的降糖药物需谨慎选用,使用时应加强血糖监测,必要时可应用 CGM 系统^[212]。单药应用二甲双胍、DPP-4i、 α -糖苷酶抑制剂、GLP-1RA、SGLT2i 等低血糖风险较低^[213],但由于老年糖尿病患者常合并多种疾病,使用前述药物时仍应警惕与其他药物相互作用而导致的低血糖风险增加^[214]。低血糖风险增加与严格的血糖控制有关^[215],因此,在老年糖尿病患者中针对患者个体情况设定合理的 HbA_{1c} 目标,对于减少低血糖发生至关重要。在设定个体化 HbA_{1c} 目标时,需仔细考量以下几个问题:糖尿病病程、患者的预期寿命、是否应用胰岛素和促泌剂、是否曾发生严重低血糖、是否合并存在其他情况(如共存疾病多、认知障碍、多重用药)等^[216]。老年 T1DM 患者的严重低血糖发生率高,尤其是长病程的患者^[217]。随机对照试验研究结果显示,佩戴 CGM 系统可能有助于降低老年 T1DM 患者低血糖发生风险^[218],有条件的患者需要时可考虑使用。

二、高血糖危象

高血糖危象主要包括 HHS 和 DKA。HHS 是糖尿病的严重急性并发症之一,临床以严重高血糖、血浆渗透压升高、脱水和意识障碍为主要表现,通常无明显的酮症和代谢性酸中毒。老年糖尿病患者是 HHS 的最主要人群。HHS 比 DKA 的病死率更高,约为 DKA 病死率的 10 倍^[219],需引起临床医师的高度重视。感染是 HHS 的主要诱因,其次是胰岛素等降糖药物的不恰当停用,或患者存在心肌梗死、脑血管事件和创伤等其他伴随疾病^[220]。HHS 起病隐匿,30%~40% 的 HHS 患者此前未诊断为糖尿病。HHS 的临床表现包括高血糖症状、脱水症状以及神经系统症状,患者表现为烦渴、多饮、淡漠、嗜睡,甚至出现幻觉、癫痫样发作、昏迷等表现。由于老年人皮肤弹性较差,脱水的识别更加困难。HHS 的诊断标准包括:血浆葡萄糖水平 ≥ 33.3 mmol/L,有效血浆渗透压 ≥ 320 mOsm/L,无明显的代谢性酸中毒和无严重酮症。治疗上,补液是至关重要的首要步骤,有助于恢复血容量和肾脏灌注、改善外周循环,并降低血糖水平。对于老年糖尿病患者,补液过慢过少更易出现低血压、肾前性肾功能不全,而补液过量过快则可能出现肺水肿、心功能不全。因此,补液速度需根据患者的血压、肾功能、心功能情况进行个体化调整。连续静脉注射胰岛素,积极补钾,并注意监测血钾,避免低钾血症导致恶性心律失常。

尽管老年糖尿病患者中的 DKA 并不常见,但一旦出现,老年糖尿病患者较非老年糖尿病患者更可能出现各种并发症、合并症,导致器官系统功能损害,最终导致不良结局^[221]。值得注意的是,DKA 与 HHS 并存并不少见。近年来随着免疫检查点抑制剂的使用,免疫检查点抑制剂使用后出现的糖尿病多以 DKA 起病^[222],也可以同时合并 HHS^[223]。因此,对于使用免疫检查点抑制剂的老年糖尿病患者应警惕 DKA 和 HHS。应用 SGLT2i 的老年糖尿病患者也需警惕 DKA 发生的可能^[224]。腹痛、恶心、呕吐是 DKA 的常见临床表现,老年糖尿病患者出现 DKA 时神经系统表现可能更为突出,而胃肠道表现不明显。诊断要点包括:血糖升高,血酮体和(或)尿酮体升高,血 pH 值和(或)二氧化碳结合力降低。无论是 DKA 还是 HHS,或是两者并存,治疗均遵循下列原则:尽快补液恢复血容量、降低血糖、纠正电解质及酸碱失衡,同时积极寻找并去除诱因、防治并发症、降低病死率。

三、乳酸酸中毒

乳酸酸中毒罕有发生,但死亡率高,极其凶险。当糖尿病患者肾功能不全时,有可能造成双胍类药物在体内蓄积,增加乳酸酸中毒风险。肝肾功能不全的老年糖尿病患者应用双胍类药物时应警惕乳酸酸中毒。

第十二章 老年糖尿病的共患疾病

要点提示

1. 具有心力衰竭(HF)风险的药物在 HF 高风险或合并 HF 的老年糖尿病患者中应慎用或禁用。(B)
2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂降低 HF 患者 HF 住院风险,合并 HF 的老年糖尿病患者优先选择该类降糖药物。(A)

一、心力衰竭

年龄和糖尿病均是 HF 的危险因素,老年糖尿病患者中 HF 患病率高达 22.3%^[225],近年来国外单中心研究显示,住院老年糖尿病 HF 患病率甚至高达 56%^[226]。由于老年糖尿病患者中射血分数保留的 HF 较常见,因此,老年糖尿病患者的 HF 易被漏诊。研究显示,老年糖尿病患者中 HF 漏诊率高达 27.7%^[227]。HF 与心血管死亡和住院风险独立相关^[228]。尽管老年糖尿病中 HF 常见,但却缺乏制定

最佳治疗策略所需的临床证据。胰岛素可能导致水钠潴留而加重 HF,在合并 HF 的老年糖尿病患者中应慎用。美国纽约心脏病协会心功能 III 级及以上的老年糖尿病患者禁用 TZD 类降糖药。在 SAVOR 研究中,相较于安慰剂组,作为次要终点组之一的 HF 住院率在沙格列汀治疗组中升高^[229],合并 HF 的老年糖尿病患者选择 DPP-4i 时,慎重选用沙格列汀。二甲双胍对糖尿病合并 HF 的患者安全有益^[230-231],如无禁忌证或不耐受,二甲双胍应保留在治疗方案中。SGLT2i 能降低 HF 住院风险,老年糖尿病人群与总体人群相似^[73]。合并 HF 的老年糖尿病患者,应优先选择该类药物^[232]。队列研究显示,相较于 DPP-4i, GLP-1RA 也能改善包括 HF 住院风险在内的复合终点^[233]。

二、骨质疏松

要点提示

1. 双能 X 线骨密度仪测定骨密度和骨折风险评估工具 FRAX 可提示老年糖尿病患者的骨折风险,但可能低估骨折风险。(B)
2. 合并骨质疏松的老年糖尿病患者应慎重使用可能增加骨质疏松或骨折风险的药物。(B)

骨质疏松是一种与增龄相关的疾病,60 岁以上人群骨质疏松患病率明显增高,80 岁以上女性椎体骨折患病率可高达 36.6%^[234]。糖尿病患者的骨折风险明显超过非糖尿病人群^[235]。北京地区的数据显示,2016 至 2018 年糖尿病合并骨质疏松的患病率为 13.4%~14.8%,老年糖尿病患者的骨质疏松患病率高于年轻糖尿病患者^[236]。因此,老年糖尿病患者是骨质疏松性骨折的高危人群,老年糖尿病患者一旦出现骨折,严重影响生活质量,致残率、致死率高。跌倒史、骨折史、握力低和 HbA_{1c} 升高是老年 T2DM 患者骨折的危险因素^[237]。双能 X 线骨密度仪测定骨密度和骨折风险评估工具 FRAX 可用于评估糖尿病患者的骨折风险。但双能 X 线骨密度仪测得的骨密度会低估糖尿病患者的骨折风险,相同骨密度下,T2DM 较非糖尿病人群更易发生骨折^[238]。骨折风险评估工具 FRAX 也同样会低估糖尿病患者的骨折风险^[239]。应加强老年糖尿病患者骨质疏松防治知识的教育,积极进行骨折风险的评估,并早期干预。合并骨质疏松的老年糖尿病患者应慎重使用可能增加骨质疏松或骨折风险的降糖药物。Meta 分析发现,老年 T2DM 患者使用磺

脲类药物可能增加骨折风险,与其引发低血糖可能相关^[240]。中国专家共识建议,糖尿病合并骨质疏松的治疗参照非糖尿病患者^[241]。在骨质疏松药物选择上需考虑多病共存、多重用药等情况,全面评估、权衡利弊进行后个体化用药并进行监测。

三、肌少症与衰弱

要点提示

1. 老年糖尿病患者中应积极评估老年综合征。(B)
2. 老年糖尿病患者肌少症患病率高,是引起老年糖尿病患者衰弱的重要原因。(A)
3. 对所有老年糖尿病患者均应进行肌少症和衰弱的评估,以早期干预、改善预后。(B)

老年综合征是老年人中普遍存在的一种多种异常状态的群集,严重影响老年人的生活质量,导致不良的临床结局。亚太地区共识认为老年综合征应包含阿尔茨海默病、压疮、听力下降、视力下降、肌少症、衰弱和跌倒等^[242]。与非糖尿病老年人相比,老年糖尿病患者中老年综合征的患病率更高。

肌少症是一种增龄性疾病,中国老年糖尿病患者肌少症患病率 14.8%^[243]。T2DM 与肌肉力量下降和肌肉质量差有关,加剧了与年龄有关的肌少症^[244]。T1DM 患者也可出现肌少症^[245],其发生机制与自身免疫性损害有关^[246]。合并肌少症的糖尿病患者糖代谢异常更加严重、营养状态更差,也更容易合并骨质疏松、跌倒^[247]。肌少症使老年糖尿病患者的血糖更加难以控制,日常生活活动能力下降,并增加死亡率^[248]。因此,老年糖尿病中的肌少症问题应得到重视。由于增龄所带来的身体成分改变,老年糖尿病患者可同时出现肥胖和肌少症,即肌少性肥胖^[249]。肌少性肥胖的发生率随年龄增长而增加,在 80 岁以上的人群中,女性和男性分别达到 48.0% 和 27.5%^[250]。不应忽视肥胖的老年糖尿病患者中的肌少症,避免盲目减重,避免用药导致的体重过低。建议依据亚洲肌少症工作组的筛查与诊断标准在老年糖尿病患者中进行肌少症的评估^[251]。对于社区基层医疗机构,可以通过量表(简易五项评分问卷量表或简易五项评分问卷+小腿围量表)进行筛查,并对肌肉力量和躯体功能进行评估,考虑“肌少症可能”即进行生活方式干预。除上述筛查和评估的手段外,在医疗机构或临床研

究中心还可以进一步通过测定四肢骨骼肌的含量来明确肌少症的诊断。

衰弱是指随着年龄的增长,机体退行性改变、生理储备功能下降以及多种慢性疾病引起的机体易损性增加,无法抵抗身体或心理应激,是一种残疾前状态。因此,与残疾、共病不同,导致衰弱的病因在一定程度上尚可逆转,早期识别并干预衰弱的老年人有助于改善预后。在老年人中,糖尿病使衰弱的风险增加 5 倍^[252],导致患者活动能力下降、血糖监测和管理难度增加,影响患者的预后。Meta 分析显示,社区患糖尿病的老年人中,衰弱和衰弱前期的患病率分别为 20.1% 和 49.1%^[253]。在制定血糖控制目标时,需考虑患者的虚弱程度,对于合并虚弱的老年糖尿病患者,可能需要简化、转换或降级治疗方案,尤其应考虑减少可能诱发低血糖的治疗,例如磺脲类药物和胰岛素^[254]。

关注老年糖尿病患者的肌少症和衰弱问题,对老年糖尿病患者进行肌少症和衰弱的评估,并给予适当干预有助于改善老年糖尿病患者的预后并减少医疗支出^[255-256]。

四、跌倒

要点提示

1. 老年糖尿病患者跌倒高发,应评估老年糖尿病患者的跌倒风险,尽早识别跌倒的危险因素,并早期干预。(C)
2. 防范跌倒可以减少老年糖尿病患者骨折的发生。(C)

跌倒是我国老年人创伤性骨折、因伤致死的主要原因。随着年龄的增长,老年人的各项生理功能减退,包括维持肌肉骨骼运动系统功能减退造成的步态协调性下降、平衡能力降低,以及视觉、听觉、前庭功能、本体感觉下降,均增加了跌倒的风险。糖尿病增加老年人的跌倒风险,尤其是使用胰岛素的老年糖尿病患者,跌倒风险较非糖尿病老年人增加 94%^[257]。老年糖尿病患者跌倒虽然高发,但也是可以预防的。所有老年糖尿病患者都需要进行跌倒风险的评估,包括既往病史、躯体功能状态、环境、心理评估等。老年糖尿病患者跌倒的主要危险因素包括低血糖与血糖波动、中枢及外周神经病变、血管因素、体位性低血压、餐后低血压、糖尿病眼部病变、药物(降压药、利尿剂、镇静催眠药等)、肌少症与衰弱等。对于存在上述情况的老年糖尿

病患者应积极干预,并寻求相关科室协助,以降低患者发生骨折和骨折相关并发症的风险。谨防合并骨质疏松的老年糖尿病患者跌倒。

五、认知障碍

要点提示

1. 低血糖增加患者痴呆发生风险,有认知障碍的糖尿病患者易发生低血糖事件。(B)
2. 重视老年糖尿病患者认知功能,推荐每年进行一次筛查,便于尽早识别患者认知障碍及痴呆。(B)
3. 对有认知障碍的老年糖尿病患者实行宽松的血糖控制目标。(C)

中国老年糖尿病患者中认知障碍的发生率为 48%,在女性、年龄较大、教育水平较低、收入较低、无配偶和独居的人群中发生率更高^[258]。认知障碍与低血糖风险之间存在双向关系^[259-260]。低血糖增加痴呆发生风险,包括血管性痴呆和阿尔茨海默病。另一方面,有认知障碍的糖尿病患者易发生低血糖。认知障碍使老年糖尿病患者很难执行复杂的自我管理任务^[261],例如监测血糖和调整胰岛素剂量,也影响患者进食时间及用餐合理性。及早识别认知障碍对老年糖尿病管理具有重要意义。推荐老年糖尿病患者每年进行一次筛查,以便早期发现轻度认知障碍或痴呆。可选用简单易行的评估工具筛查认知障碍,如 MMSE^[262] 和 MoCA^[263]。调整认知障碍的糖尿病患者的治疗方案,选用低血糖风险低的药物,同时尽可能简化治疗方案、“去强化治疗”,放宽血糖控制目标,避免低血糖和高血糖危象。二甲双胍和 GLP-1RA 可能有助于改善认知功能。回顾性研究显示,老年 T2DM 患者使用二甲双胍与痴呆风险降低显著相关,且呈现出剂量依赖效应^[264]。GLP-1RA 的使用与老年患者阿尔茨海默病发病率降低有关^[265]。磺脲类、TZD 类、DPP-4i 以及 SGLT2i 对认知功能的影响尚不明确^[266]。运动也有助于改善认知功能,一项随机临床试验发现太极拳比健身步行更有效地改善我国老年 T2DM 患者的认知功能^[267]。

六、精神疾病

老年糖尿病患者发生抑郁的风险高于非糖尿病的老年人^[268],但易被忽视。抑郁和焦虑情绪可能导致老年糖尿病患者依从性降低^[269],血糖不易得到有效控制。应关注老年糖尿病患者的精神状

要点提示

1. 关注老年糖尿病患者的精神状态, 尽早识别精神疾病并干预。(B)
2. 精神疾病的改善有利于老年糖尿病患者的血糖控制并提高生活质量。(B)

态, 尽早识别精神疾病并干预。可采用老年抑郁量表等简化筛查工具进行早期识别。建立和完善多学科团队协同照料模式, 改善患者抑郁、焦虑症状, 不但有助于提高生活质量, 也有助于控制血糖。老年人群常出现谵妄^[270], 若老年糖尿病患者出现谵妄, 应及时识别并去除诱因, 积极鼓励家属参与非药物治疗的过程, 提供护理支持, 预防和治疗谵妄相关并发症。

七、低血压**要点提示**

1. 合并体位性低血压的老年糖尿病患者应避免应用增加体位性低血压风险的降压药物。(B)
2. 合并餐后低血压的老年糖尿病患者选择降糖药时可考虑 α -糖苷酶抑制剂。(B)

增龄导致心血管结构和功能发生改变, 因此, 老年人易出现体位性低血压和餐后低血压^[271]。低血压增加跌倒风险^[272], 甚至增加心血管事件和死亡的风险^[273-274]。老年糖尿病患者体位性低血压风险较非糖尿病老年人更高, 40%的体位性低血压患者合并糖尿病^[275]。合并高血压的老年糖尿病患者可同时存在体位性低血压, 因此, 该类患者应优先选择 ARB 类或钙通道阻滞剂^[276-277], 避免坦索罗辛、卡维地洛等可能恶化体位性低血压的降压药物。

在老年人中摄入碳水化合物含量高的热食和直立姿势均与症状性餐后低血压有关^[278]。在老年糖尿病患者中应关注头晕、晕厥等症状与进食和体位变化的关系。调整生活方式可能有助于减少老年糖尿病患者症状性低血压的发生。此外, α -糖苷酶抑制剂有助于改善老年糖尿病患者的餐后低血压症状^[50, 279], 选用降糖药物时可予以考虑。SGLT2i 有轻度降低血压的作用, 应关注应用该类降糖药物患者的血压。

八、肿瘤

糖尿病患者肿瘤风险增加, 包括肝癌、肝胆管癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和胃肠道恶性肿瘤等多种癌症^[280-281]。建议老年糖尿病

要点提示

1. 建议老年糖尿病患者接受与其年龄和性别匹配的肿瘤筛查。(B)
2. 新发的老年糖尿病患者需警惕胰腺癌的可能。(B)

患者接受与其年龄和性别匹配的肿瘤筛查。血糖升高有时是胰腺癌的首发临床表现^[17], 新发老年糖尿病患者应筛查排除胰腺癌可能。部分降糖药可能具有降低肿瘤风险的作用, 包括二甲双胍^[282]、DPP-4^[283]等。

九、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征**要点提示**

1. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)与血糖波动、糖尿病并发症发生相关。(A)
2. 建议肥胖的老年糖尿病患者常规进行 OSAS 筛查。(B)
3. 减重、持续气道正压是治疗 OSAS 的有效方法, 且可改善血糖控制。(B)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是常见的睡眠障碍类型之一, 属于片段化睡眠, 是导致糖代谢异常、继发性高血压及多器官损害的睡眠呼吸疾病。OSAS 导致多种应激激素分泌增加、血糖波动加剧、血糖控制的难度增加。OSAS 的患病率随着年龄增长而增加^[284], 肥胖也是 OSAS 的重要危险因素。合并糖尿病患者 OSAS 常更严重^[285], OSAS 也与糖尿病并发症的发生和进展密切相关。男性 OSAS 的发生率高于女性, 绝经后女性 OSAS 发生率明显高于绝经前女性。建议老年糖尿病患者, 尤其是肥胖者进行 OSAS 筛查。

对合并 OSAS 的老年糖尿病患者, 应积极进行生活方式干预减重、戒烟、限酒, 避免浓茶和咖啡以及日间过度劳累和兴奋而影响睡眠^[286]。持续气道正压是治疗 OSAS 的有效方法, 可显著改善糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗^[287-288]。避免选用导致体重增加的药物, 严重低氧血症的患者应慎用或禁用双胍类药物。此外, 需注意排查并治疗引起或加重 OSAS 的基础疾病, 如甲状腺功能减退等^[289]。

十、睡眠障碍

除 OSAS 外, 老年糖尿病患者还可能多种

要点提示

1. 老年糖尿病患者存在多种可导致睡眠障碍的因素, 应关注患者的睡眠情况。(B)
2. 对睡眠障碍进行干预有助于提高老年糖尿病患者的睡眠及生活质量, 同时改善血糖。(C)

形式的睡眠障碍。本节内容讨论非 OSAS 所致的睡眠障碍。老年人存在脑功能生理性退化、易出现焦虑情绪、心理承受能力较弱等特点, 是睡眠障碍的高发人群^[290]。糖尿病患者夜尿增多、痛性神经病变、躯体症状和精神障碍等均可能导致睡眠障碍。老年糖尿病患者睡眠障碍发生风险高, 影响血糖控制和生活质量, 应予以关注。对存在睡眠障碍的老年糖尿病患者积极进行健康教育与干预, 有助于提高睡眠及生活质量, 同时改善血糖^[291]。

十一、口腔疾病**要点提示**

1. 老年糖尿病患者牙周炎高发, 加剧血糖控制难度。(B)
2. 鼓励老年糖尿病患者养成良好的卫生习惯, 定期进行口腔检查。(B)
3. 良好的血糖控制有利于治疗口腔病变, 控制口腔病变也有利于改善血糖。(B)

随着年龄的增长, 口腔疾病的风险增加。口干、口腔运动功能下降、口腔卫生管理能力下降等多种原因均可导致老年人出现口腔疾病。糖尿病患者口腔疾病的患病率、病程和严重程度均较非糖尿病人群明显增加^[292]。牙周炎是糖尿病的常见合并症之一, 糖尿病是牙周炎的重要危险因素, 糖尿病患者与非糖尿病人群相比, 牙周炎的发生风险增加近 3 倍。与非老年糖尿病患者相比, 老年患者面临更普遍、更严重的口腔问题, 如龋齿、口腔干燥症、牙周疾病等。良好的血糖控制有利于患者牙周炎等口腔病变的治疗, 而针对牙周炎等口腔病变的治疗有利于改善血糖的控制^[293-295]。鼓励老年糖尿病患者养成良好的卫生习惯, 坚持每天有效刷牙, 去除牙石、食物嵌顿等局部刺激因素, 保持口腔环境清洁, 定期进行口腔检查和牙周洁治。

十二、皮肤病变

糖尿病患者可以出现多种皮肤病变, 包括: (1) 皮肤感染: 细菌、真菌或病毒感染; (2) 与糖尿病直接相关的皮肤病: 糖尿病性大疱、黑棘皮病等;

要点提示

1. 关注老年糖尿病患者的皮肤问题, 积极治疗糖尿病所致皮肤病变。(B)
2. 血糖控制不佳可加重皮肤病变, 而皮肤病变可导致血糖升高。(C)

(3) 糖尿病慢性并发症的皮肤表现: 如糖尿病足所致皮肤溃疡, 甚至坏疽; (4) 糖尿病治疗所致皮肤改变: 如注射胰岛素后所致皮下脂肪增生、皮下脂肪减少等。

皮肤瘙痒是糖尿病患者常见症状, 12.7% 的 T2DM 患者出现皮肤瘙痒, 合并糖尿病周围神经病变的 T2DM 中皮肤瘙痒发生率更高 (20.5%)^[296]。高龄、长病程也是糖尿病患者皮肤瘙痒的危险因素^[297], 因此, 老年糖尿病患者皮肤瘙痒发生率高, 皮肤瘙痒严重影响老年糖尿病患者的生活质量。减少洗澡次数和涂抹润肤霜可以改善皮肤干燥, 可能有助于缓解皮肤瘙痒。糖尿病患者血糖控制不佳可导致皮肤病变风险增加, 皮肤感染等皮肤病变也可导致血糖升高。内分泌专科医师应关注老年糖尿病患者的皮肤情况, 进行积极的处理, 必要时转诊至皮肤专科进一步诊治。

第十三章 老年糖尿病的多重用药**要点提示**

1. 多重用药在老年糖尿病患者中较为普遍且难以避免。(B)
2. 在选择降糖药物时需充分考虑药物之间的相互作用, 避免不良反应。(B)

多重用药是指患者同时使用 ≥ 5 种药物。老年糖尿病患者多合并高血压、冠心病、脑卒中及慢性呼吸系统疾病等, 多重用药在老年糖尿病患者中较为普遍且难以避免。多重用药会增加药物相互作用的风险, 不仅可能影响老年糖尿病患者的降糖疗效, 还可能增加低血糖风险。磺脲类药物主要经肝脏 CYP2C9 酶代谢, 老年患者合用氟康唑、西咪替丁等 CYP2C9 抑制剂时, 会减慢磺脲类药物代谢, 增加低血糖风险。阿卡波糖与华法林合用会使凝血酶原国际标准化比值升高, 增加出血风险, 需要及时调整剂量。瑞格列奈主要通过 CYP2C8 和 CYP3A4 酶代谢, 与氯吡格雷、酮康唑、ACEI 及单胺

氧化酶抑制剂等药物合用时,可能增强和(或)延长瑞格列奈的降糖作用,增加低血糖风险。沙格列汀经 CYP3A4 代谢,与酮康唑、伊曲康唑、阿扎那韦、利托那韦、克拉霉素和泰利霉素等 CYP3A4 的强抑制剂合用时,显著升高血药浓度,应减量使用;而与卡马西平合用会加快其代谢,显著降低降糖效果^[298];维格列汀与 ACEI 合用会增加血管神经性水肿风险^[299]。罗格列酮、吡格列酮经 CYP2C8 代谢,吉非罗齐、氯吡格雷减缓其代谢,升高血药浓度^[300];CYP2C8 诱导剂利福平等加快其代谢,降低降糖疗效。因此,在制定药物治疗方案时需考虑老年患者的药物使用情况,对于多重用药的患者,尽可能选择药物相互作用较少的降糖药物,避免不良的药物-药物相互作用。

第十四章 老年糖尿病的特殊情况

要点提示

1. 健康状态分级为良好(Group 1)和中等(Group 2)的住院老年糖尿病患者空腹血糖控制目标为 6.1~7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖或随机血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,健康状态分级为差(Group 3)的患者适当放宽目标。(B)
2. 择期手术的老年糖尿病患者在围术期将血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,急诊手术的老年糖尿病患者不建议在术前设定过于严格的血糖控制目标。(B)
3. 老年糖尿病患者容易出现感染,感染导致血糖难以控制,甚至出现高血糖危象。(B)
4. 生命晚期患者的主要治疗目标是维护尊严、减少痛苦、保证生活质量;应适当放宽血糖、血压、血脂控制目标,降低治疗强度,但需避免发生糖尿病急症。(B)

一、老年糖尿病在医院管理

老年糖尿病患者常因各种非糖尿病相关的问题住院,如心血管疾病、呼吸困难、感染等,内分泌科医师需与其他专科医师进行团队合作对患者的血糖进行管理。住院患者的情况可能会在短时间发生变化,要求医师及时识别并调整治疗方案。应用糖皮质激素治疗、鼻饲、全肠外营养、透析等可能引起患者血糖变化的情况出现时,应及时再次评估降糖方案。临床医师应该始终将患者的年龄、预期寿命、整体的健康状态、功能状态、认知能力等纳入

考量,在血糖控制与不良反应之间权衡。患者在非内分泌科专科住院期间,制定清晰的血糖控制目标有利于血糖管理^[301]。参照《中国住院患者血糖管理专家共识》的建议^[302],健康状态分级为良好(Group 1)和中等(Group 2)的住院老年糖尿病患者采取一般的血糖控制目标:空腹血糖控制在 6.1~7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖或随机血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,可根据患者的个体情况,对于低血糖风险高、预期寿命短、健康状态分级为差(Group 3)的老年糖尿病患者,适当放宽目标至空腹血糖 7.8~10.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖或随机血糖 7.8~13.9 mmol/L,同时应避免高血糖危象发生。

二、老年糖尿病的养老机构管理

随着我国老龄化社会进程加快,养老机构老年糖尿病患者的健康管理越来越重要。对有专业医护人员的养老机构,可参照前述老年糖尿病在医院管理进行处理。但目前我国养老机构主要提供基本生活照料,缺少糖尿病等慢性疾病的健康管理服务,应加强对照护人员的糖尿病教育^[136]。过于严格的饮食控制对老年糖尿病患者血糖控制获益有限^[303],还可能增加其发生营养不良的风险。在设定血糖管理目标时,充分考虑老年人并发症及合并症情况、功能状态及预期寿命^[304],根据不同的组别、血糖控制及并发症情况等制定相应的饮食、运动方案。目前养老机构常用血糖仪进行指尖血糖监测,有条件的养老机构可根据需要检测 HbA_{1c} 和进行持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)。对于使用磺脲类药物或胰岛素治疗的老年患者,可根据需要使用 CGM 评估低血糖风险^[136]。需及时识别老年患者糖尿病急性并发症,如怀疑 DKA 和 HHS 应紧急处理后立即转诊^[304]。应注意老年糖尿病患者的足保护,一旦出现足部皮肤破溃,应及时将患者转诊到代谢内分泌专科或糖尿病足病相关科室。

三、老年糖尿病的居家管理

居家老年人中糖尿病患病率高^[305],糖尿病是居家老年人需重点关注的慢病之一。老年糖尿病患者的居家管理应包括居家老年人自身对健康的管理、家庭成员对居家老年人的照护以及社区医疗机构对居家老年人进行的慢病管理。多学科团队干预模式可改善居家老年糖尿病患者的血糖和心态,并能够在一定程度上提高患者的自我管理能力和^[306]。老年糖尿病患者居家管理应注意预防低血糖、高血糖危象以及跌倒等急性事件。

四、围术期管理

老年糖尿病患者围术期血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L^[108, 307]。对于有严重合并症和频繁低血糖发作的老年患者,控制目标最高可为 13.9 mmol/L^[307]。对于拟行心脏手术或其他精细手术的患者,在权衡低血糖风险的基础上,建议可考虑更为严格的血糖控制目标,即 6.1~7.8 mmol/L^[308]。为尽量减少血糖对患者及手术的影响,糖尿病患者首选在清晨或尽早手术,手术时间较晚的患者需在病房持续监测血糖^[309]。手术需要禁食,于手术当日早上停用所有口服降糖药物,在禁食期间,每 4~6 小时进行一次血糖监测,术中根据情况增加血糖监测频次,如血糖水平超过控制目标给予短效人胰岛素或速效胰岛素类似物。对于接受小手术的患者,若仅应用口服降糖药血糖即可控制良好,则术中无需应用胰岛素,并在术后恢复其口服降糖药。空腹期间注意停用低血糖风险高的药物,手术时应暂停使用 SGLT2i 以避免 DKA 风险^[309]。对接受大、中手术的患者,尤其是血糖控制不佳的患者,应及时改为胰岛素治疗,术中应继续应用胰岛素,并密切监测血糖。术后患者恢复正常饮食前可胰岛素静脉输注控制血糖,恢复正常饮食后改为胰岛素皮下注射。拟行急诊手术的患者不建议在术前设定过于严格的血糖控制目标,而应尽快进行术前准备,采用胰岛素静脉输注的方式降低血糖,并在术中加强监测血糖。围术期应关注血糖变化,警惕低血糖发生。

五、感染与疫苗接种

糖尿病患者易并发细菌、真菌、病毒以及非典型致病菌感染,常见的感染部位包括呼吸道、泌尿系统、皮肤和软组织等。与一般人群相比,T2DM 患者感染预后更差,其败血症的发病率和死亡率更高^[310]。糖尿病患者比非糖尿病患者有更高的皮肤和软组织感染的风险,但同时合并严重糖尿病神经病变和血管病变的患者不会表现出典型的软组织感染症状^[311]。老年糖尿病患者感染风险较高,且不易控制^[312]。一项回顾性队列研究显示,相较于 40~49 岁的糖尿病患者,80~89 岁患者住院风险高 3~4 倍,其中与感染有关的住院比例很高^[313]。病程长、血糖控制不佳的老年患者并发感染将导致血糖更加难以控制,甚至诱发高血糖危象。

新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)与已知糖尿病患者和此前未诊断的糖尿病患者的高血糖有关。武汉一项针对住院患者(主

要是老年 COVID-19)的研究显示,21.6% 的患者有糖尿病病史,根据入院时的首次血糖测量,20.8% 新诊断为糖尿病,28.4% 新诊断为血糖异常。糖尿病患者入院时的血糖水平与全因死亡风险增加有关。新诊断的糖尿病患者更可能进入重症监护病房,并需要有创机械通气,急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤或休克的患病率高,住院时间最长^[314]。COVID-19 患者新发糖尿病的确切机制尚不明确,可能的原因包括:既往未诊断的糖尿病、应激性高血糖、病毒感染或类固醇相关糖尿病^[315]。肥胖、高血糖以及心血管和肾脏疾病是 COVID-19 患者预后不良的危险因素,因此,对于急性 COVID-19 感染和持续症状(即长新冠)后糖尿病患者的长期管理,推荐使用不增加体重且改善心肾结局的降糖药物(如 SGLT2i 和 GLP-1RA),但是尚无长期随访的证据^[315]。

良好的血糖控制、加强自身卫生、进行必要的免疫接种在一定程度上可预防严重的感染性疾病。老年糖尿病患者应根据情况进行流感、肺炎链球菌等疫苗接种,以减少住院和死亡风险,但流感疫苗接种中需要注意避免接种减毒活疫苗^[316]。对于合并感染的老年糖尿病患者,严格控制血糖是首要措施,但对共存疾病多、预期寿命短的患者可适当放宽血糖目标,同时需进行有效的抗感染治疗,必要时行外科手术治疗。

六、舒缓医疗

当老年糖尿病患者进入生命的晚期时应进行不同于其他时期的特殊管理。在这一阶段,维护患者的尊严、减少痛苦和保证生活质量尤为重要。患者有权拒绝检查和治疗,医护人员应考虑减少诊断性检查及不必要的治疗,尽可能使医护人员、患者、家属共同参与医疗决策过程。这一阶段的主要目标并非严格的血糖、血压、血脂管理,采取姑息治疗,减少血糖监测的频率,预防低血糖和高血糖危象,解除患者疼痛等不适症状,有助于提高患者的生活质量。在降糖方案的选择上,可以将口服降糖药物作为一线药物,但不建议使用胃肠道不良反应发生风险高的药物,必要时可给予基础胰岛素。有器官损害的 T2DM 患者应减量使用低血糖风险高的药物,允许血糖处于正常高限或不出现急性代谢异常的可接受范围,根据进食量必要时可停用药物治疗。对于器官衰竭的患者,T1DM 患者胰岛素用量可随着进食量的减少而减少,但不应停用。对于临终状态的 T1DM 的治疗方案尚无定论,可以通过

小剂量基础胰岛素预防高血糖急性并发症^[136]。

第十五章 老年 1 型糖尿病及相关问题

要点提示

1. 随着医疗水平提高,老年 1 型糖尿病(T1DM)患者的数量会明显增加。(C)
2. 应个体化制定老年 T1DM 患者的血糖控制目标和治疗策略。(C)
3. 认知能力或身体机能下降的老年 T1DM 患者的治疗策略应力求简便,同时应加强护理支持。(C)
4. 对于老年 T1DM 患者,可使用持续葡萄糖监测或胰岛素泵改善血糖控制、减少低血糖发生。(B)

老年 T1DM 患者是指年龄 ≥ 65 岁,包括 65 岁以前诊断和 65 岁及以后诊断的 T1DM 患者。随着生活和医疗水平的提高,T1DM 患者的寿命延长,老年 T1DM 患者的数量会明显增加。老年 T1DM 患病率较低,但老年期 LADA 并不少见。与年轻起病的患者相比,老年起病的 LADA 患者残余的胰岛 β 细胞功能相对较好,胰岛素抵抗更显著,代谢综合征的特征更明显。老年起病的 LADA 患者中胰岛自身抗体阳性的比例和年轻起病的 LADA 相似,但 HLA-DQ 遗传背景与年轻起病的 LADA 有显著差异^[317]。

与老年 T2DM 的管理相似,需结合患者的年龄、预期寿命、功能状态、基础疾病以及并发症情况等确定血糖控制目标以及降糖方案。老年 T1DM 患者血糖管理难度大,高血糖危象和低血糖风险均较老年 T2DM 患者更高。在老年 T1DM 患者出现微血管或大血管并发症之前,可以考虑较为严格的血糖控制目标,但需权衡低血糖风险。长病程是老年 T1DM 患者发生低血糖的危险因素,病程超过 40 年的老年 T1DM 患者中严重低血糖发生率达 18.6%^[217],应适当放宽患者血糖控制目标。

近年来,糖尿病管理相关技术在胰岛素注射和血糖监测领域取得了较大的进展。在针对老年 T1DM 患者进行的研究中,使用 CGM 或胰岛素泵的患者 HbA_{1c} 水平更低,低血糖事件和血糖波动较少^[318]。WISDM 随机临床试验显示,与指尖血糖监测相比,老年 T1DM 患者使用 CGM 可减少低血糖发生,改善总体血糖控制^[319]。此外,研究也证实了混

合闭环胰岛素泵在老年 T1DM 患者中的安全性,与实时动态胰岛素泵组比较,混合闭环胰岛素泵组患者的 TIR 更高、TBR 更低^[320]。需要注意的是,前述的临床试验中少有纳入 70 岁及以上的老年人群。

由于疾病管理的复杂性,老年 T1DM 的自我管理过程依赖于患者良好的认知能力。有严重低血糖的老年 T1DM 患者更容易出现认知功能下降,应简化胰岛素治疗方案。T1DM 可能导致老年人的身体机能下降,随着身体机能的下降,老年 T1DM 患者的自我管理能力和下降,应加强护理支持。对于丧失独立生活能力的老年 T1DM 患者,需护理人员协助患者进食、活动以及注射胰岛素。

关于老年 T1DM 患者中血压、血脂、蛋白尿管理的循证医学证据均较缺乏。临床医师应该根据每个患者的个体情况确定治疗目标及策略。

第十六章 糖尿病管理相关技术

要点提示

1. 糖化血红蛋白未达标前每 3 个月检测一次,达标后每 6~12 个月检测一次。胰岛素治疗或低血糖风险高的患者需进行自我血糖监测,条件允许的患者(尤其是 1 型糖尿病)可佩戴持续葡萄糖监测系统。(B)
2. 葡萄糖在目标范围内时间是评价患者血糖控制水平的新的补充指标。(B)
3. 正确掌握胰岛素注射方法,关注注射治疗所引起的硬结、脂肪增生与萎缩。(B)
4. 应用胰岛素泵可以改善血糖控制,但需对患者及家属进行胰岛素泵知识教育,以避免胰岛素泵相关并发症。(B)

一、血糖监测

血糖监测技术包括自我血糖监测、CGM、糖化白蛋白和 HbA_{1c} 等。

HbA_{1c} 是临床上用以评价长期血糖控制状况的金标准,是调整治疗方案的重要依据。对于 HbA_{1c} 未达标的患者,建议每 3 个月检测一次。一旦达标后,可每 6~12 个月检测一次。但 HbA_{1c} 也存在一定的局限性,如难以反映血糖波动,无法捕捉低血糖事件等。建议胰岛素治疗的老年糖尿病患者进行自我血糖监测,基本监测点为空腹和三餐前,以了解患者的血糖基线水平,如患者存在夜间低血糖风险,建议根据情况加测睡前和夜间血糖,对于口服



降糖药治疗且血糖控制平稳的患者无需频繁监测血糖。

在老年糖尿病患者中,佩戴 CGM 能进一步改善 HbA_{1c},同时降低血糖变异性,而不增加低血糖风险^[321-322]。T1DM 患者胰岛功能差、血糖波动大,更可能从 CGM 中获益。建议临床医师结合患者的血糖情况、认知水平、行动能力、经济情况等进行综合评估后提出是否佩戴 CGM 的建议。在使用基础胰岛素的老年 T2DM 患者中,使用 CGM 的患者较传统指血检测的患者 TIR 增加,其获益与年轻患者一致^[323]。

TIR 是指 24 h 内葡萄糖在目标范围的时长或所占的百分比,成人糖尿病患者中 TIR 的血糖范围一般界定为 3.9~10.0 mmol/L,但尚缺乏针对老年糖尿病患者的研究。近年来国际共识推荐 TIR 可作为成人 T1DM 和 T2DM 血糖控制情况的评价指标,同时 TBR 和 TAR 也可以作为评价治疗方案的有效参数。我国的研究表明,在 T2DM 中 TIR 独立于 HbA_{1c}与糖尿病微血管并发症相关(患者平均年龄 60.4 岁)^[324],与心血管死亡、全因死亡相关(患者平均年龄 61.7 岁)^[325]。在老年糖尿病的管理中,TIR 也可以作为评价血糖控制水平的补充指标,但尚需针对老年糖尿病患者的研究证实。TIR 目标的确定需考虑老年糖尿病患者的个体化差异和低血糖风险,并有待进一步的循证医学证据明确。研究显示,在 T1DM 中 TIR 与 TAR 相关性强,但与 TBR 相关性弱,对于使用自动胰岛素给药系统的老年患者,应优先考虑降低 TBR 以减少低血糖风险^[326]。除了影响血糖控制外,CGM 对老年糖尿病还具有其他获益,例如患者可以与家人或其他照护者持续分享血糖结果;减少指血血糖检测次数,尤其是对于有身体残疾、认知障碍或视力障碍的患者;对于低血糖觉察能力降低或受损的患者,CGM 可以帮助患者觉察低血糖^[327]。

二、注射技术

正确的皮下胰岛素注射技术包括每次注射后更换针头、选择合适的部位注射、轮换注射的部位、适当护理注射部位以及避免肌肉注射。推荐注射部位包括腹部、大腿、臀部和上臂。长期在同一部位进行注射可能导致局部脂肪肥大或脂肪萎缩^[328],需定期并轮替变换注射部位。中国 IT IMPROVE 研究对中国糖尿病患者、医师和护士的问卷调查显示,34.7% 患者出现注射部位脂肪增生,针头重复使用以及注射部位轮换不当可分别使

脂肪增生风险增加 3.15 倍和 1.27 倍,同时也增加 HbA_{1c}达标的风险^[329]。

老年糖尿病患者如果存在痴呆、视力丧失、神经病变、活动能力差、手指灵活性差等情况,在进行胰岛素注射时出现遗漏注射、错误注射的风险增加,医师也无法准确了解患者胰岛素的实际注射情况。随着胰岛素注射笔的不断改良,更多的功能已被开发并应用。记忆功能可记录上次胰岛素注射的剂量和注射时间,帮助提高胰岛素治疗的依从性^[330]。依托具有可连接功能、支持近距离无线通信的手机等智能设备进行连接,可以将胰岛素注射记录传输到智能手机等设备并通过应用程序生成可视化注册日志并分享。一项前瞻性临床研究提示,可连接胰岛素笔能显著减少 43% 的胰岛素注射遗漏,提高 TIR,降低 TAR 和 TBR^[331]。

无针注射技术是《中国糖尿病药物注射技术指南》推荐的注射方法之一,能缓解患者对传统有针注射笔的恐针心理,降低注射痛感,从而提高患者依从性,改善血糖控制^[332]。此外,无针注射可减少有针注射相关的不良反应,如皮下硬结、脂肪增生或萎缩,并减少了胰岛素的用量。有条件时可用于健康状态为良好(Group 1)和中等(Group 2)的老年糖尿病患者。但无针注射的操作相较于胰岛素笔注射复杂,需经专业人员指导,熟练掌握操作方法后方可自行注射。对于无法自行完成注射操作的患者,需教育患者家属积极协助或选用其他的注射方式。

三、胰岛素泵

胰岛素泵是采用人工智能控制的胰岛素输送装置,可以连续进行皮下胰岛素注射,最大程度模拟胰岛素的生理分泌,以帮助管理血糖。对于老年糖尿病患者,尤其是 T1DM,如采用多针胰岛素皮下注射治疗血糖波动大、低血糖风险高,建议试用胰岛素泵。采用多针胰岛素皮下注射难以精确调整胰岛素用量的患者也可考虑应用胰岛素泵。在老年 T2DM 患者中,有研究提示,相较于多针胰岛素皮下注射,使用胰岛素泵可以有效控制血糖,安全性和患者满意度良好^[333]。有研究证实在平均年龄大于 60 岁的 T2DM 患者中应用自动胰岛素输注系统的安全性和有效性^[334]。

认知能力下降、视力下降、手指灵活性下降、无他人协助、缺乏胰岛素泵的知识等均可能是老年糖尿病患者使用胰岛素泵的限制因素^[335]。临床医师需结合患者的个体情况决定是否采用胰岛素泵治疗,并对患者及家属进行胰岛素泵知识的充分教

育,包括胰岛素泵的设置、报警的处理、潜在的并发症等。应建立良好的协助模式,在患者的胰岛素泵需要调整时能被快速有效地处理,以免出现胰岛素泵相关的急性不良事件。

第十七章 老年糖尿病与中医学

糖尿病属中医“消渴病”范畴,我国传统医学治疗历史由来已久。中医认为,糖尿病的基本病机为阴虚燥热,因具有口干多饮、多食易饥、小便频数的临床特点,分别涉及肺、胃、肾等病位,其治疗相应可分上、中、下三消论治。中医药在糖尿病及其并发症的治疗中有一定效果。由于老年患者常伴器官功能衰退,多种并发症和合并症并存,中西药物使用情况复杂等多重因素,因此,需要在专业中医指导下接受中医、中西医结合治疗,并且在治疗过程中注意用药的安全性。

执笔者:

潘琦(北京医院内分泌科 国家老年医学中心)
邓明群(北京医院内分泌科 国家老年医学中心)
虞睿琪(中国医学科学院北京协和医院内分泌科)

专家委员会名单(按照姓氏拼音排序):

陈宏(南方医科大学珠江医院内分泌科)
陈丽(山东大学齐鲁医院内分泌科)
陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科)
陈有信(中国医学科学院北京协和医院眼科)
窦京涛(解放军总医院第一医学中心内分泌科)
杜建玲(大连医科大学附属第一医院内分泌科)
段滨红(黑龙江省医院内分泌科)
郭立新(北京医院内分泌科 国家老年医学中心)
洪天配(北京大学第三医院内分泌科)
侯新国(山东大学齐鲁医院内分泌科)
胡吉(苏州大学附属第二医院内分泌科)
姬秋和(空军军医大学西京医院内分泌科)
纪立农(北京大学人民医院内分泌科)
姜昕(深圳市人民医院老年病科)
蒋升(新疆医科大学第一附属医院内分泌科)
康琳(中国医学科学院北京协和医院老年医学科)
匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科)
邝建(广东省人民医院内分泌科)
雷闽湘(中南大学湘雅医院内分泌科)
李春霖(解放军总医院第二医学中心内分泌科)
李全民(火箭军特色医学中心内分泌科)
李兴(山西医科大学第二医院内分泌科)
李延峰(中国医学科学院北京协和医院神经内科)
李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科)
李勇(复旦大学附属华山医院心血管内科)

梁瑜祯(广西医科大学第二附属医院内分泌科)
林夏鸿(中山大学附属第七医院内分泌科)
刘静(甘肃省人民医院内分泌科)
刘幼硕(中南大学湘雅二医院老年医学科)
鹿斌(复旦大学附属华东医院内分泌科)
陆颖理(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科)
吕文山(青岛大学附属医院内分泌科)
母义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科)
潘琦(北京医院内分泌科 国家老年医学中心)
秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌科)
沈云峰(南昌大学第二附属医院内分泌科)
施红(北京医院老年医学科 国家老年医学中心)
宋光耀(河北省人民医院内分泌科)
童南伟(四川大学华西医院内分泌科)
王建业(北京医院泌尿外科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院)
王世东(北京中医药大学东直门医院内分泌科)
王颜刚(青岛大学附属医院内分泌科)
王正珍(北京体育大学运动医学与康复学院)
吴静(中南大学湘雅医院内分泌科)
吴天凤(浙江医院内分泌科)
武晓泓(浙江省人民医院内分泌科)
肖建中(清华大学附属北京清华长庚医院内分泌科)
肖新华(中国医学科学院北京协和医院内分泌科)
谢晓敏(银川市第一人民医院内分泌科)
徐静(西安交通大学第二附属医院内分泌科)
徐向进(解放军联勤保障部队第九〇〇医院内分泌科)
徐焱成(武汉大学中南医院内分泌科)
徐勇(西南医科大学附属医院内分泌科)
徐玉善(昆明医科大学第一附属医院内分泌科)
许樟荣(解放军战略支援部队特色医学中心内分泌科)
薛耀明(南方医科大学第一临床医学院南方医院内分泌科)
杨川(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科)
杨静(山西医科大学第一医院内分泌科)
杨涛(南京医科大学第一附属医院内分泌科)
杨莹(云南大学附属医院内分泌科)
余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科)
袁慧娟(河南省人民医院内分泌科)
张波(中日友好医院内分泌科)
张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)
张俊清(北京大学第一医院内分泌科)
章秋(安徽医科大学第一附属医院内分泌科)
赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国民政部. 2021年民政事业发展统计公报[EB/OL]. (2022-08-26) [2023-11-01]. <https://www.mca.gov.cn/n156/n189/index.html>.
- [2] LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society* clinical



附录 1 ADL 量表

日常生活活动	自理	依赖
进食		
洗澡		
穿着		
如厕		
转移		
大小便控制		

注:ADL 为日常生活活动能力。ADL 损伤数量:___个(对上述六项活动进行评估,如一项无法自理,需依赖他人,则为一项损伤,如此计算损伤数量总数)

附录 2 IADL 量表

工具性日常生活活动	独立完成	依赖他人
使用交通工具	能独立坐公车、开车或打车或在他人帮助下坐公车	仅在他人陪伴下打车或从不开家
做饭	能独立做饭	需别人准备原料自己能做饭或需别人准备、做饭
服药	能在正确时间服用正确剂量	需别人把药准备好自己服用或不能自己服药
洗衣	能洗自己所有的衣物或洗小的衣物	所有衣物必须由别人洗
打电话	能接能打,或能打熟悉的电话或能接不能打的电话	不能打电话
理财	能独立处理财务包括银行业务或者自己能购物但在银行需有人帮助	不能管钱
购物	能独立购买所有东西	能独立买小的东西或购物需人陪同或不能自己购物
做家务	能做独立各种家务或能做轻的家务,或能做轻的家务但做的不好或需要人帮助	不能做家务

注:IADL 为工具性日常生活活动能力。IADL 损伤数量:___个(对上述八项活动进行评估,如一项无法独立完成,需依赖他人,则为一项损伤,如此计算损伤数量总数)

practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5):1520-1574. DOI: 10.1210/jc.2019-00198.

[3] 国务院办公厅. 中国防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)[EB/OL]. (2017-02-14) [2023-11-01]. <https://www.forestry.gov.cn/c/www/gwywj/56699.jhtml>.

[4] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1):14-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201209-00707.

[5] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南编写组, 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, 等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1):12-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211027-00751.

[6] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013—2018[J]. JAMA, 2021, 326(24):2498-2506. DOI: 10.1001/jama.2021.22208.

[7] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108078. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108078.

[8] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.

[9] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.

[10] Barnett KN, McMurdo ME, Ogston SA, et al. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review[J]. Age Ageing, 2006, 35(5): 463-468. DOI: 10.1093/ageing/af019.

[11] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10): 925. e11-e22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.035.

[12] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.

[13] Picón MJ, Murri M, Muñoz A, et al. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening[J]. Diabetes Care, 2012, 35(8):1648-1653. DOI: 10.2337/dc11-2111.

[14] Huang SH, Huang PJ, Li JY, et al. Hemoglobin A1c levels associated with age and gender in Taiwanese adults without prior diagnosis with diabetes[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(7): 3390. DOI: 10.3390/ijerph18073390.

[15] Lin L, Wang A, He Y, et al. Effects of the hemoglobin glycation index on hyperglycemia diagnosis: results from the REACTION study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 180:109039. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109039.

[16] Kotwal A, Haddox C, Block M, et al. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000591. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000591.

[17] Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers[J]. Pancreas, 2013, 42(2):198-201. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182592c96.

[18] Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer[J]. Diabetes, 2017, 66(5): 1103-1110. DOI: 10.2337/db16-1477.

[19] Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2017, 5(1):e000438. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000438.

[20] 胡秀英, 龙纳, 吴琳娜, 等. 中国老年人健康综合功能评价量表的研制[J]. 四川大学学报(医学版), 2013, 44(4): 610-613.

[21] 樊瑾, 于普林, 李小鹰. 中国健康老年人标准(2013)解读

- 2——健康评估方法[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.01.001.
- [22] 茅范贞, 陈俊泽, 苏彩秀, 等. 老年健康功能多维评定量表的研制[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(3):379-382.
- [23] Katz SC, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of Adl: a standardized measure of biological and psychosocial function[J]. JAMA, 1963, 185(12): 914-919. DOI: 10.1001/jama.1963.03060120024016.
- [24] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. Gerontologist, 1969, 9(3):179-186.
- [25] Liu Y, Xiao X, Peng C, et al. Development and implementation of couple-based collaborative management model of type 2 diabetes mellitus for community-dwelling Chinese older adults: a pilot randomized trial[J]. Front Public Health, 2021, 9:686282. DOI: 10.3389/fpubh.2021.686282.
- [26] Li F, Guo S, Gong W, et al. Self-management of diabetes for empty nest older adults: a randomized controlled trial[J]. West J Nurs Res, 2023, 45(10): 921-931. DOI: 10.1177/01939459231191599.
- [27] Sng GGR, Tung JYM, Lim DYZ, et al. Potential and pitfalls of ChatGPT and natural-language artificial intelligence models for diabetes education[J]. Diabetes Care, 2023, 46(5):e103-e105. DOI: 10.2337/dc23-0197.
- [28] 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[J]. 2019, 42(8):1593-1603.
- [29] American Diabetes Association. (6) Glycemic targets[J]. Diabetes Care, 2015, 38 Suppl: S33-S40. DOI: 10.2337/dc15-S009.
- [30] Rahi B, Morais JA, Gaudreau P, et al. Energy and protein intakes and their association with a decline in functional capacity among diabetic older adults from the NuAge cohort[J]. Eur J Nutr, 2016, 55(4): 1729-1739. DOI: 10.1007/s00394-015-0991-1.
- [31] Op den Kamp CM, Langen RC, Haegens A, et al. Muscle atrophy in cachexia: can dietary protein tip the balance? [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(6):611-616. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283319399.
- [32] Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, et al. Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes[J]. Gastroenterology, 2017, 152(3): 571-585. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.007.
- [33] Shukla AP, Dickison M, Coughlin N, et al. The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 377-381. DOI: 10.1111/dom.13503.
- [34] Turnbull PJ, Sinclair AJ. Evaluation of nutritional status and its relationship with functional status in older citizens with diabetes mellitus using the mini nutritional assessment (MNA) tool--a preliminary investigation[J]. J Nutr Health Aging, 2002, 6(3):185-189.
- [35] Tan S, Li W, Wang J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes[J]. J Sports Sci Med, 2012, 11(3):495-501.
- [36] Lu X, Zhao C. Exercise and type 1 diabetes[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1228: 107-121. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1_7.
- [37] Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2019, 62(2): 98-103. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.11.001.
- [38] Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002, 25(10):1729-1736. DOI: 10.2337/diacare.25.10.1729.
- [39] Jansson AK, Chan LX, Lubans DR, et al. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022, 10(2): e002595. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002595.
- [40] Morrison S, Colberg SR, Mariano M, et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 748-750. DOI: 10.2337/dc09-1699.
- [41] Wang Y, Yan J, Zhang P, et al. Tai Chi Program to improve glucose control and quality of life for the elderly with type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. Inquiry, 2022, 59: 469580211067934. DOI: 10.1177/00469580211067934.
- [42] Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults[J]. Med Sci Sports Exerc, 2009, 41(7): 1510-1530. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.
- [43] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine[J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 54(2):353-368. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002800.
- [44] Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(4):565-572. DOI: 10.1185/030079904125003278.
- [45] 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161-173. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.03.001.
- [46] Wong CW, Leung CS, Leung CP, et al. Association of metformin use with vitamin B(12) deficiency in the institutionalized elderly[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2018, 79:57-62. DOI: 10.1016/j.archger.2018.07.019.
- [47] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults: standards of care in diabetes—2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1):S244-S257. DOI: 10.2337/dc24-S013.
- [48] 叶林虎, 贺梅, 赵欣黔, 等. 磺脲类降糖药的潜在药物相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(12):1333-1337. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharm.2018.12.21.
- [49] 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)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [50] Zhang J, Guo L. Effectiveness of acarbose in treating elderly patients with diabetes with postprandial hypotension[J]. J Invest Med, 2017, 65(4):772-783. DOI: 10.1136/jim-2016-000295.
- [51] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary



- prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1279-1289. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- [52] Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 388-393. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013977.
- [53] Yen CL, Wu CY, Tsai CY, et al. Pioglitazone reduces cardiovascular events and dementia but increases bone fracture in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a national cohort study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(7):2721-2733. DOI: 10.18632/aging.204643.
- [54] Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA(1c): a meta-analysis of published randomized clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(11): 2267-2278. DOI: 10.1185/030079906X148328.
- [55] Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4059-4066. DOI: 10.1210/jc.2015-1215.
- [56] Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2238-2246. DOI: 10.1007/s00125-015-3660-2.
- [57] Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 992-1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035.
- [58] Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(4): 387-405. DOI: 10.1080/14740338.2018.1444027.
- [59] Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(6): 1148-1149. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03438.x.
- [60] Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, et al. Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: a randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(11): 2465-2473. DOI: 10.1111/dom.13829.
- [61] Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS) [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 494-501. DOI: 10.2337/dc16-1135.
- [62] Cooper ME, Rosenstock J, Kadowaki T, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: a prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA® trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(7): 1062-1073. DOI: 10.1111/dom.13995.
- [63] Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1145-1153. DOI: 10.2337/dc14-2868.
- [64] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89. DOI: 10.1177/1479164114561992.
- [65] Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: the SOLD study[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106396. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106396.
- [66] Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2): 140-151. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0.
- [67] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [68] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [69] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [70] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- [71] Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1): 84-100. e9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002.
- [72] Yabe D, Shiki K, Homma G, et al. Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥ 65 years) with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(12): 3538-3548. DOI: 10.1111/dom.15249.
- [73] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 174: 108737. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108737.
- [74] Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(6): 859-866. DOI: 10.1093/ageing/afz096.
- [75] 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) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4): 323-334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
- [76] Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE-TIMI 58 Study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 468-475. DOI: 10.2337/dc19-1476.
- [77] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306. DOI: 10.1056/



- NEJMoa1811744.
- [78] 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[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8):606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
- [79] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323-334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
- [80] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*. 2023, 388(2): 117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- [81] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [82] Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(13): 1216-1227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab094.
- [83] Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(1): 1-18. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.040.
- [84] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [85] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [86] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [87] Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(10):e010080. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
- [88] Solomon SD, McMurray J, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12):1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
- [89] Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4(4): e143-e154. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00032-6.
- [90] 孔德华, 李敬文, 周红. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者酮症酸中毒影响的 Meta 分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(2): 144-151. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220409-00148.
- [91] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int*, 2022, 102(5S): S1-S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- [92] Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4): 317-332. DOI: 10.1111/dom.12596.
- [93] 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[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2):228-238. DOI: 10.1111/dom.12805.
- [94] Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4):524-536. DOI: 10.1111/dom.12849.
- [95] Hamano K, Nishiyama H, Matsui A, et al. Efficacy and safety analyses across 4 subgroups combining low and high age and body mass index groups in Japanese phase 3 studies of dulaglutide 0.75 mg after 26 weeks of treatment[J]. *Endocr J*, 2017, 64(4): 449-456. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0428.
- [96] Raccach D, Miossec P, Esposito V, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (≥ 65 years old) and very elderly (≥ 75 years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(2):204-211. DOI: 10.1002/dmrr.2588.
- [97] Bode BW, Brett J, Falahati A, et al. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, 9(6): 423-433. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.09.007.
- [98] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- [99] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [100] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [101] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [102] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
- [103] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):



- 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.
- [104] Li C, Luo J, Jiang M, et al. The efficacy and safety of the combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 838277. DOI: 10.3389/fphar.2022.838277.
- [105] Riley DR, Essa H, Austin P, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and with combination therapy in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(10):2897-2909. DOI: 10.1111/dom.15185.
- [106] Sinclair AJ, Dashora U, George S, et al. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) Clinical Guideline Inpatient care of the frail older adult with diabetes: an Executive Summary[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(12):1981-1991. DOI: 10.1111/dme.14341.
- [107] Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss [J]. *JAMA*, 2023, 330(18): 1795-1797. DOI: 10.1001/jama.2023.19574.
- [108] 冉兴无, 母文明, 朱大龙, 等. 成人 2 型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020 版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(10):721-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.10.001.
- [109] Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2022 update[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(10): 923-1049. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
- [110] Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147: 157-165. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024.
- [111] Brunner M, Pieber T, Korsatko S, et al. The distinct prandial and basal pharmacodynamics of IDegAsp observed in younger adults are preserved in elderly subjects with type 1 diabetes[J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(7): 583-590. DOI: 10.1007/s40266-015-0272-y.
- [112] Fulcher G, Mehta R, Fita EG, et al. Efficacy and safety of IDegAsp versus BIAsp 30, both twice daily, in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of two phase 3 randomized controlled BOOST trials[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(1): 107-118. DOI: 10.1007/s13300-018-0531-0.
- [113] Kaneko S, da Rocha Fernandes JD, Yamamoto Y, et al. A Japanese study assessing glycaemic control with use of IDegAsp co-formulation in patients with type 2 diabetes in clinical practice: the JAGUAR study[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3):1638-1649. DOI: 10.1007/s12325-021-01623-y.
- [114] Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2014, 311(22): 2315-2325. DOI: 10.1001/jama.2014.5951.
- [115] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: standards of care in diabetes—2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S140-S157. DOI: 10.2337/dc23-S009.
- [116] Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(3): 236-242. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.11.009.
- [117] Billings LK, Agner B, Altuntas Y, et al. The benefit of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) compared with basal-bolus insulin therapy is consistent across participant subgroups with type 2 diabetes in the DUAL VII randomized trial[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2021, 15(3): 636-645. DOI: 10.1177/1932296820906888.
- [118] 《以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗 2 型糖尿病专家共识》编写组. 以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗 2 型糖尿病专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(12):1380-1386. DOI: 10.3760/cmaj.cn115791-20220930-00505.
- [119] Bajaj HS, Ye C, Jain E, et al. Glycemic improvement with a fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with type 2 diabetes (GIFT study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(1): 195-199. DOI: 10.1111/dom.13040.
- [120] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of lixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917.
- [121] Yuan X, Guo X, Zhang J, et al. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(11):2182-2191. DOI: 10.1111/dom.14803.
- [122] Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(11): 2108-2116. DOI: 10.2337/dc19-1357.
- [123] Wang W, Agner BFR, Luo B, et al. DUAL I China: improved glycaemic control with IDegLira versus its individual components in a randomized trial with Chinese participants with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs[J]. *J Diabetes*, 2022, 14(6): 401-413. DOI: 10.1111/1753-0407.13286.
- [124] Pei Y, Agner BR, Luo B, et al. DUAL II China: superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(12): 2687-2696. DOI: 10.1111/dom.14522.
- [125] Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(1): 101-114. DOI: 10.1007/s13300-016-0218-3.
- [126] Komatsu M, Watada H, Kaneko S, et al. Efficacy and safety of the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide by baseline glycated hemoglobin, body mass

- index and age in Japanese individuals with type 2 diabetes: a subgroup analysis of two phase III trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(9):1610-1618. DOI: 10.1111/jdi.13525.
- [127] Zhang XH, Tian YF, Huang GL, et al. Advances in studies of Chiglitazar Sodium, a novel PPAR pan-agonist, for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(5):890-896. DOI: 10.1007/s11596-023-2760-3.
- [128] Toulis KA, Nirantharakumar K, Pourzitaki C, et al. Glucokinase activators for type 2 diabetes: challenges and future developments[J]. *Drugs*, 2020, 80(5):467-475. DOI: 10.1007/s40265-020-01278-z.
- [129] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007—2017[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
- [130] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- [131] Lacey B, Lewington S, Clarke R, et al. Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: a prospective cohort study[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(6): e641-e649. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30217-1.
- [132] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses[J]. *BMJ*, 2016, 352:i717. DOI: 10.1136/bmj.i717.
- [133] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1887-1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
- [134] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
- [135] Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14):1268-1279. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437.
- [136] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 13. Older adults: standards of care in diabetes—2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1):S216-S229. DOI: 10.2337/dc23-S013.
- [137] Weiss J, Freeman M, Low A, et al. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(6): 419-429. DOI: 10.7326/M16-1754.
- [138] Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(5): 773-785. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
- [139] Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(11): 1671-1675. DOI: 10.1097/00004872-200018110-00020.
- [140] Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network Meta-analyses[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(3):e1001971. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001971.
- [141] Elgendy IY, Huo T, Chik V, et al. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(5):576-585. DOI: 10.1093/ajh/hpu209.
- [142] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 467-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.05.020.
- [143] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. ≥75 岁老年患者血脂异常管理的专家共识[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(3):201-209. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.03.001.
- [144] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
- [145] Heart Protection Study Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20, 536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial [SRCTN48489393][J]. *BMC Med*, 2005, 3:6. DOI: 10.1186/1741-7015-3-6.
- [146] Olafsdottir E, Aspelund T, Sigurdsson G, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study[J]. *BMJ Open*, 2011, 1(1):e000132. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000132.
- [147] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2005-2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13636-7.
- [148] Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2378-2384. DOI: 10.2337/dc06-0872.
- [149] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial)[J]. *Circulation*, 2017, 136(25):2440-2450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
- [150] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial) [J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1571-1582. DOI:

- 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
- [151] McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1519-1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955.
- [152] Wang M, Yu H, Li Z, et al. Benefits and risks associated with low-dose aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis of randomized control trials and trial sequential analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(6):657-675. DOI: 10.1007/s40256-022-00537-6.
- [153] Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Mortality attributable to smoking in China[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2):150-159. DOI: 10.1056/NEJMsa0802902.
- [154] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1447-1456. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00340-2.
- [155] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked[J]. *Circulation*, 2008, 118(15): 1535-1540. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784801.
- [156] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Combined effects of tobacco smoke exposure and metabolic syndrome on cardiovascular risk in older residents of China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(4): 363-371. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.073.
- [157] Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium[J]. *BMJ*, 2015, 350: h1551. DOI: 10.1136/bmj.h1551.
- [158] Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13): 1218-1229. DOI: 10.1056/NEJMoa1008234.
- [159] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [160] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4S): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [161] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S135-S151. DOI: 10.2337/dc20-S011.
- [162] Yan ST, Liu JY, Tian H, et al. Clinical and pathological analysis of renal damage in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3): 437-442. DOI: 10.1007/s10238-015-0362-5.
- [163] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9):604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [164] Guo M, Niu JY, Ye XW, et al. Evaluation of various equations for estimating renal function in elderly Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12:1661-1672. DOI: 10.2147/CIA.S140289.
- [165] Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2016, 315(20):2200-2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447.
- [166] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2219-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.
- [167] Zhang H, Xie J, Hao C, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: the FIDELIO-DKD subgroup from China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(6):498-506. DOI: 10.1159/000531997.
- [168] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with Finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.
- [169] Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(1): 196-206. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.040.
- [170] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.04.001.
- [171] Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(6): 1071-1083. DOI: 10.1016/j.survophthal.2023.07.002.
- [172] Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al. HbA(1c) change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a Meta-analysis and Meta-regression[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 290-296. DOI: 10.2337/dc20-1815.
- [173] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4):185-222. DOI: 10.1159/000458539.
- [174] Drinkwater JJ, Davis WA, Davis T. A systematic review of risk factors for cataract in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1): e3073. DOI: 10.1002/dmrr.3073.
- [175] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the right to sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(2): e144-e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
- [176] Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(12):124. DOI: 10.1007/s11892-016-0815-6.
- [177] Song P, Xia W, Wang M, et al. Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2018, 8(2):020503. DOI: 10.7189/jogh.08.020503.
- [178] Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(11):2611-2620. DOI: 10.1007/s10792-019-01110-y.
- [179] Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based

- type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 117. DOI: 10.1186/s12886-018-0781-7.
- [180] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.
- [181] Wu M, Liu X, Han J, et al. Association between sleep quality, mood status, and ocular surface characteristics in patients with dry eye disease[J]. *Cornea*, 2019, 38(3): 311-317. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001854.
- [182] Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7):1578-1584. DOI: 10.2337/dc10-0125.
- [183] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
- [184] Mao F, Zhu X, Liu S, et al. Age as an independent risk factor for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 592-600. DOI: 10.14336/AD.2018.0618.
- [185] 潘琦, 王晓霞, 王忆力, 等. 北京地区老年糖尿病患者周围神经病变现状调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(9):1036-1041. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.09.020.
- [186] Pan Q, Li Q, Deng W, et al. Prevalence and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in Beijing, China: a retrospective multicenter clinical study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1144. DOI: 10.3389/fnins.2019.01144.
- [187] 张丽娜, 潘琦, 黄薇, 等. 北京地区 2 型糖尿病患者糖尿病心脏病自主神经病变现状调查[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 570-577. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201217-00717.
- [188] Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and glucose variability in patients with type 1 diabetes: is there an association? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 174. DOI: 10.3389/fendo.2018.00174.
- [189] Su X, He J, Cui J, et al. The effects of aerobic exercise combined with resistance training on inflammatory factors and heart rate variability in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27(6): e12996. DOI: 10.1111/anec.12996.
- [190] Arnold AC, Raj SR. Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12): 1725-1728. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.05.007.
- [191] Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee[J]. *Neurology*, 2022, 98(1): 31-43. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013038.
- [192] Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 680-690. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01472-6.
- [193] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(2):150-156. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.003.
- [194] Gao Q, He B, Zhu C, et al. Factors associated with lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(51):e5230. DOI: 10.1097/MD.0000000000005230.
- [195] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(6): 381-386. DOI: 10.1056/NEJM199202063260605.
- [196] 林少达, 林楚佳, 王爱红, 等. 中国部分省市糖尿病足调查及神经病变分析[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(18): 1241-1244. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2007.18.006.
- [197] 许景灿, 王娅平, 陈燕, 等. 基于多中心的中国糖尿病足患者临床资料分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(8): 898-904. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180746.
- [198] Ren M, Yang C, Lin DZ, et al. Effect of intensive nursing education on the prevention of diabetic foot ulceration among patients with high-risk diabetic foot: a follow-up analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(9):576-581. DOI: 10.1089/dia.2014.0004.
- [199] Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: 37-44. DOI: 10.1002/dmrr.2698.
- [200] Almdal T, Nielsen AA, Nielsen KE, et al. Increased healing in diabetic toe ulcers in a multidisciplinary foot clinic: an observational cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(3):315-321. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.003.
- [201] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2009, 301(15): 1565-1572. DOI: 10.1001/jama.2009.460.
- [202] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 1. Improving care and promoting health in populations: standards of care in diabetes—2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Supple 1): S10-S18. DOI: 10.2337/dc23-S001.
- [203] Yun JS, Ko SH. Risk factors and adverse outcomes of severe hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(6): 423-432. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.6.423.
- [204] Piątkiewicz P, Buraczewska-Leszczynska B, Kuczerowski R, et al. Severe hypoglycaemia in elderly patients with type 2 diabetes and coexistence of cardiovascular history [J]. *Kardiologia Pol*, 2016, 74(8): 779-785. DOI: 10.5603/KP.a2016.0043.
- [205] Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(4): 241-250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1578590.
- [206] Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 787-793. DOI: 10.2337/dc11-1855.



- [207] Hope SV, Taylor PJ, Shields BM, et al. Are we missing hypoglycaemia? Elderly patients with insulin-treated diabetes present to primary care frequently with non-specific symptoms associated with hypoglycaemia[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(2):139-146. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.08.004.
- [208] Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 516-520. DOI: 10.2337/dc13-0600.
- [209] Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans [J]. *Diabetes*, 1991, 40(2): 223-226. DOI: 10.2337/diab.40.2.223.
- [210] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): 1384-1395. DOI: 10.2337/dc12-2480.
- [211] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
- [212] Polonsky WH, Peters AL, Hessler D. The impact of real-time continuous glucose monitoring in patients 65 years and older[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2016, 10(4): 892-897. DOI: 10.1177/1932296816643542.
- [213] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [214] Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, et al. Hypoglycemia in older people—a less well recognized risk factor for frailty[J]. *Aging Dis*, 2015, 6(2): 156-167. DOI: 10.14336/AD.2014.0330.
- [215] Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, et al. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(12A):80i-89i. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.026.
- [216] Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, et al. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2016, 315(10): 1034-1045. DOI: 10.1001/jama.2016.0299.
- [217] Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3411-3419. DOI: 10.1210/jc.2013-1589.
- [218] Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(23): 2397-2406. DOI: 10.1001/jama.2020.6928.
- [219] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1335-1343. DOI: 10.2337/dc09-9032.
- [220] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(1): 131-153. DOI: 10.2337/diacare.24.1.131.
- [221] Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40(11):1100-1104. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01797.x.
- [222] Wu L, Tsang V, Menzies AM, et al. Risk factors and characteristics of checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes mellitus (CIADM): a systematic review and delineation from type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(6):1292-1299. DOI: 10.2337/dc22-2202.
- [223] Zhang W, Chen J, Bi J, et al. Combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in type 1 diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: underrecognized and underreported emergency in ICIs-DM[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1084441. DOI: 10.3389/fendo.2022.1084441.
- [224] Goldman A, Fishman B, Twig G, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥ 75 years): a retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 16. DOI: 10.1186/s12933-023-01743-5.
- [225] Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(3): 699-703. DOI: 10.2337/diacare.27.3.699.
- [226] Papakitsou I, Mavrikaki V, Petrakis E, et al. High incidence of heart failure in elderly patients with diabetes admitted in internal medicine department[J]. *Atherosclerosis*, 2021(331): e241. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.745.
- [227] Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8):2154-2162. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0.
- [228] Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry[J]. *Circulation*, 2015, 132(10): 923-931. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
- [229] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- [230] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34, 000 patients[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 395-402. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
- [231] Tseng CH. Metformin use is associated with a lower risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e011640. DOI: 10.1161/JAHA.118.011640.
- [232] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(6):369-381. DOI:

- 10.3760/cma.j.cn115791-20200419-00233.
- [233] Kutz A, Kim DH, Wexler DJ, et al. Comparative cardiovascular effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors according to frailty in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(11):2004-2014. DOI: 10.2337/dc23-0671.
- [234] Ling X, Cummings SR, Mingwei Q, et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(10):2019-2025. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.10.2019.
- [235] Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(2):194-213. DOI: 10.1210/er.2012-1042.
- [236] Pan Q, Chen H, Fei S, et al. Medications and medical expenditures for diabetic patients with osteoporosis in Beijing, China: a retrospective study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 206: 110980. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110980.
- [237] Dufour AB, Kiel DP, Williams SA, et al. Risk factors for incident fracture in older adults with type 2 diabetes: the Framingham Heart Study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(7): 1547-1555. DOI: 10.2337/dc20-3150.
- [238] Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3404-3410. DOI: 10.1210/jc.2006-0614.
- [239] Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 301-308. DOI: 10.1002/jbmr.556.
- [240] Tao Y, Meng E, Shi J, et al. Sulfonylureas use and fractures risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(8): 2133-2139. DOI: 10.1007/s40520-020-01736-4.
- [241] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(7): 445-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.002.
- [242] Won CW, Yoo HJ, Yu SH, et al. Lists of geriatric syndromes in the Asian-Pacific Geriatric Societies[J]. *European Geriatric Medicine*, 2013,4(5):335-338.
- [243] Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38937. DOI: 10.1038/srep38937.
- [244] Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8): 585-592. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.006.
- [245] Mori H, Kuroda A, Araki M, et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(3):377-382. DOI: 10.1111/jdi.12582.
- [246] An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5678. DOI: 10.3390/ijms21165678.
- [247] 何清华, 孙明晓, 岳燕芬, 等. 老年糖尿病肌少症患者的代谢特点及膳食分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(5): 552-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.05.019.
- [248] Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10):819-829. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
- [249] Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9): 513-537. DOI: 10.1038/s41574-018-0062-9.
- [250] Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, et al. Low lean mass with and without obesity, and mortality: results from the 1999—2004 national health and nutrition examination survey[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(10): 1445-1451. DOI: 10.1093/gerona/glx002.
- [251] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3):300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [252] Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(7): e323-e332. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4.
- [253] Kong LN, Lyu Q, Yao HY, et al. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: a meta-analysis[J]. *Int J Nurs Stud*, 2021, 119:103952. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.103952.
- [254] Strain WD, Down S, Brown P, et al. Diabetes and frailty: an expert consensus statement on the management of older adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(5): 1227-1247. DOI: 10.1007/s13300-021-01035-9.
- [255] Rodriguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, et al. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(4):721-733. DOI: 10.1002/jcsm.12432.
- [256] Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(3): 293-299. DOI: 10.1111/ggi.12688.
- [257] Yang Y, Hu X, Zhang Q, et al. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2016, 45(6): 761-767. DOI: 10.1093/ageing/afw140.
- [258] Chen JF, Zhang YP, Han JX, et al. Systematic evaluation of the prevalence of cognitive impairment in elderly patients with diabetes in China[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 225:107557. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107557.
- [259] Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 221-226. DOI: 10.2337/dc08-1153.
- [260] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12):2460-2469. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4.
- [261] Tomlin A, Sinclair A. The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people[J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2016, 9: 7-20. DOI: 10.2147/



- PRBM.S36238.
- [262] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [263] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4):695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [264] Sun M, Chen WM, Wu SY, et al. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: dose-dependent dementia risk reduction[J]. *Brain*, 2023: awad366. DOI: 10.1093/brain/awad366.
- [265] Zhou B, Zissimopoulos J, Nadeem H, et al. Association between exenatide use and incidence of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, 7(1):e12139. DOI: 10.1002/trc2.12139.
- [266] Yang Y, Zhao JJ, Yu XF. Expert consensus on cognitive dysfunction in diabetes[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(2): 286-303. DOI: 10.1007/s11596-022-2549-9.
- [267] Chen Y, Qin J, Tao L, et al. Effects of Tai Chi Chuan on cognitive function in adults 60 years or older with type 2 diabetes and mild cognitive impairment in China: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e237004. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7004.
- [268] Alvarez-Cisneros T, Roa-Rojas P, Garcia-Peña C. Longitudinal relationship of diabetes and depressive symptoms in older adults from Mexico: a secondary data analysis[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2): e001789. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001789.
- [269] Mendes R, Martins S, Fernandes L. Adherence to medication, physical activity and diet in older adults with diabetes: its association with cognition, anxiety and depression[J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(8):583-592. DOI: 10.14740/jocmr3894.
- [270] Kukreja D, Günther U, Popp J. Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(6): 655-662. DOI: 10.4103/0971-5916.174546.
- [271] O' Brien H, Anne Kenny R. Syncope in the elderly[J]. *Eur Cardiol*, 2014, 9(1):28-36. DOI: 10.15420/ecr.2014.9.1.28.
- [272] Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents[J]. *Am J Med*, 2000, 108(2):106-111. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00425-8.
- [273] Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program[J]. *Circulation*, 1998, 98(21): 2290-2295. DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2290.
- [274] Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Heart*, 2014, 100(5):406-413. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304121.
- [275] Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, et al. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States [J]. *Am J Med*, 2007, 120(11): 975-980. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.05.009.
- [276] Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(10):599-603. DOI: 10.1038/jhh.2014.130.
- [277] Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, et al. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(1):51-56. DOI: 10.1093/ageing/afp192.
- [278] Maurer MS, Karmally W, Rivadeneira H, et al. Upright posture and postprandial hypotension in elderly persons [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(7): 533-536. DOI: 10.7326/0003-4819-133-7-200010030-00012.
- [279] Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 54-61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091355.
- [280] Sacerdote C, Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 143:369-377. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.002.
- [281] Carstensen B, Read SH, Friis S, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9, 000 cancers in type 1 diabetic individuals[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 980-988. DOI: 10.1007/s00125-016-3884-9.
- [282] Orchard SG, Lockery JE, Broder JC, et al. Association of metformin, aspirin, and cancer incidence with mortality risk in adults with diabetes[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2023, 7(2):pkad017. DOI: 10.1093/jncics/pkad017.
- [283] Li Z, Lin C, Zhou J, et al. Dipeptidyl peptidase 4-inhibitor treatment was associated with a reduced incidence of neoplasm in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of 115 randomized controlled trials with 121961 participants[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(9):957-964. DOI: 10.1080/13543784.2022.2113056.
- [284] Fietze I, Laharnar N, Obst A, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences-Results of SHIP-Trend[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(5):e12770. DOI: 10.1111/jsr.12770.
- [285] Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes[J]. *Sleep Med*, 2016, 25:156-161. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.05.009.
- [286] 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(24):1902-1914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.003.
- [287] Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(4): 637-642. DOI: 10.5114/aoms.2014.44854.
- [288] Guo LX, Zhao X, Pan Q, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic excursions and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(17): 2301-2306. DOI: 10.4103/0366-6999.163382.
- [289] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1):21-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.01.007.
- [290] Gordon NP, Yao JH, Brickner LA, et al. Prevalence of sleep-related problems and risks in a community-dwelling older adult population: a cross-sectional survey-based study[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1):2045. DOI: 10.1186/s12889-022-14443-8.

- [291] Li M, Li D, Tang Y, et al. Effect of diabetes sleep education for T2DM who sleep after midnight: a pilot study from China[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(1): 13-19. DOI: 10.1089/met.2017.0069.
- [292] Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 204. DOI: 10.1186/s12903-020-01180-w.
- [293] Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship[J]. *Br Dent J*, 2014, 217(8):433-437. DOI: 10.1038/sj.bdj.2014.907.
- [294] Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, et al. The effect of gaseous ozone therapy in conjunction with periodontal treatment on glycosylated hemoglobin level in subjects with type 2 diabetes mellitus: an unmasked randomized controlled trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(15):5467. DOI: 10.3390/ijerph17155467.
- [295] Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7):1373-1379. DOI: 10.2337/dc08-0026.
- [296] Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, et al. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1): 150-155. DOI: 10.2337/dc09-0632.
- [297] Yang QP, Chen YY, Li Z, et al. Major risk factors analysis of pruritus complicated by type 2 diabetes mellitus and the effect of comprehensive nursing intervention[J]. *Front Surg*, 2022, 9:842884. DOI: 10.3389/fsurg.2022.842884.
- [298] Park JY, Kim KA, Kang MH, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75(3):157-162. DOI: 10.1016/j.cpt.2003.10.003.
- [299] Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3): 516-523. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134197.
- [300] Backman JT, Filppula AM, Niemi M, et al. Role of cytochrome P450 2C8 in drug metabolism and interactions[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1):168-241. DOI: 10.1124/pr.115.011411.
- [301] Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4):509-517. DOI: 10.2337/dc16-0989.
- [302] 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[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.
- [303] Diabetic diets for frail elderly long-term care residents with type II diabetes mellitus: a review of guidelines [EB/OL]. (2015-06-15) [2021-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304586/>.
- [304] 王双, 詹俊鲲, 程梅, 等. 中国养老机构内老年人血糖规范化管理专家共识(2021) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(6): 683-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.06.001.
- [305] 李杨, 黄丹, 刘彤, 等. 老年糖尿病患者生活质量相关因素的研究现状[J]. *中国老年学杂志*, 2015, (14):4090-4092. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.14.151.
- [306] 王莹, 蔡玉萍, 许新华, 等. 多学科团队模式在居家老年糖尿病患者血糖管理中的应用[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2019, 19(8):288-289. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.08.155.
- [307] 中华医学会麻醉学分会. 围术期血糖管理专家共识(快速版)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(1):93-95.
- [308] Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1665-1672. DOI: 10.2337/dc15-0303.
- [309] Jinjing W, Kang C, Xuwei L, et al. Chinese clinical practice guidelines for perioperative blood glucose management [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(7): e3439. DOI: 10.1002/dmrr.3439.
- [310] Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(3):281-288. DOI: 10.1086/431587.
- [311] Polk C, Sampson MM, Roshdy D, et al. Skin and soft tissue infections in patients with diabetes mellitus[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(1): 183-197. DOI: 10.1016/j.idc.2020.10.007.
- [312] Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(2): 148-158. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
- [313] Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3):513-521. DOI: 10.2337/dc17-2131.
- [314] Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10): 1897-1906. DOI: 10.1111/dom.14099.
- [315] Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(12):2645-2655. DOI: 10.2337/dc21-1318.
- [316] Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, et al. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies [J]. *J Infect*, 2017, 75(5): 381-394. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.09.010.
- [317] Niu X, Luo S, Li X, et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China Study 8[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1):e3068. DOI: 10.1002/dmrr.3068.
- [318] Munshi M, Slyne C, Davis D, et al. Use of technology in older adults with type 1 diabetes: clinical characteristics and glycemic metrics[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(1):1-9. DOI: 10.1089/dia.2021.0246.
- [319] Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(6):424-434. DOI: 10.1089/dia.2021.0503.
- [320] Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, et al. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1



- diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(3): e135-e142. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00005-8.
- [321] Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, et al. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(6):1138-1146. DOI: 10.1177/1932296817704445.
- [322] Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short-and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1):32-38. DOI: 10.2337/dc11-1438.
- [323] Bao S, Bailey R, Calhoun P, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in older adults with type 2 diabetes treated with basal insulin[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(5):299-306. DOI: 10.1089/dia.2021.0494.
- [324] Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11):2370-2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.
- [325] Lu J, Wang C, 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[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2):549-555. DOI: 10.2337/dc20-1862.
- [326] O'Neal DN, Cohen O, Vogrin S, et al. An assessment of clinical continuous glucose monitoring targets for older and high-risk people living with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2023, 25(2): 108-115. DOI: 10.1089/dia.2022.0350.
- [327] Huang ES, Sinclair A, Conlin PR, et al. The growing role of technology in the care of older adults with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(8): 1455-1463. DOI: 10.2337/dci23-0021.
- [328] Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(9): 1231-1255. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010.
- [329] Guo L, Zhang Q, Xue Y, et al. A nationwide cross-sectional survey of knowledge and practices of diabetes drug injection techniques of patients, nurses, and physicians: the China IT improve study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2023, 98(10):1482-1500. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.02.010.
- [330] 罗樱樱, 张明霞, 纪立农. 内分泌科医生及糖尿病患者对新型记忆功能胰岛素笔的评价性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6):533-541. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.06.015.
- [331] Adolfsen P, Hartvig NV, Kaas A, et al. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(10): 709-718. DOI: 10.1089/dia.2019.0411.
- [332] Ji L, Gao L, Chen L, et al. Insulin delivery with a needle-free insulin injector versus a conventional insulin pen in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, multicenter, randomized clinical trial (the FREE study) [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 23: 100368. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100368.
- [333] Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1568-1573. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1568.
- [334] Davis GM, Peters AL, Bode BW, et al. Safety and efficacy of the omnipod 5 automated insulin delivery system in adults with type 2 diabetes: from injections to hybrid closed-loop therapy[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(4): 742-750. DOI: 10.2337/dc22-1915.
- [335] Stephens EA, Heffner J. Evaluating older patients with diabetes for insulin pump therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12 Suppl 1: S91-S97. DOI: 10.1089/dia.2010.0024.

中华医学会

