

· 述 评 ·

从指南到实践——浅谈老年糖尿病的诊治策略

田 慧

(解放军总医院老年内分泌科, 北京 100853)

【摘要】老年人是糖尿病的高发人群, 糖尿病人群中半数以上是老年人。这些人病情复杂, 合并其他疾病多, 受诸多因素影响, 治疗水平差度大, 故需要对老年糖尿病患者的多代谢调节能力、脏器功能、自我管理水平进行综合评估, 选择个性化的治疗模式和控制目标。改变生活方式一直是多代谢异常的治疗基础, 早检查、早诊断、早治疗对患者改善预后具有决定性的意义。二甲双胍、糖苷酶抑制剂和二肽酶抑制剂是老年 2 型糖尿病的一线口服降糖药, 适时启动胰岛素治疗有利于血糖的总体控制。多重心血管危险因素的综合控制, 尤其是对血压和体重的管理不可忽视。

【关键词】老年人; 糖尿病; 诊断; 治疗; 策略

【中图分类号】 R587

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00001

Strategy for diagnosis and treatment of diabetes in the elderly—— from guideline to practice

TIAN Hui

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The elderly are more likely to develop diabetes mellitus. More than half of the diabetic patients are elderly individuals. The outcome of these patients differs greatly due to the complex of the condition, the variety of complicated diseases, and multiplicity of the influencing factors. So, it is very important to evaluate their accommodation ability, the function of the major organs, and the level of self-management to establish the individualized treatment strategy and blood glucose control target for different patients. The modification of life style is the basic treatment option for metabolic disorder. Early diagnosis and treatment are decisive to the patients' prognosis. Metformin, glycosidase inhibitors and dipeptidyl aminopeptidase inhibitors are the first-line oral antidiabetic drugs. The timely use of insulin is beneficial for the control of blood glucose. The comprehensive control of multiple cardio-vascular risk factors, especially the blood pressure and body weight control, should be emphasized.

【Key words】 elderly; diabetes mellitus; diagnosis; treatment

我国已是一个人口老龄化的国家, 老年人仍是弱势群体, 需要倍加关注。老年慢性疾病的防治不仅关系到老年人的生存状态, 也会直接影响国家的卫生经济支出。世界卫生组织公布的资料显示, 2002年在老年人中引起死亡的主要原因除呼吸道疾病外, 即是冠心病、卒中、糖尿病和高血压心脏病。高血压、糖尿病和血脂紊乱是导致冠心病和卒中的主要危险因素, 也是涉及约 2/3 老年人的常见慢性疾病, 多病伴存的现状需要我们具有综合评估和全面管理的策略。本文主要探讨老年糖尿病患者的降血糖诊治策略。

1 流行病学特征

1.1 患病率高, 发病率高

按全国最新糖尿病流行病学调查报告显示, 老

年人 (≥ 60 岁) 中糖尿病检出率已高达20.4%, 远高于40~59岁 (11.5%) 和20~39岁 (3.2%) 人群的检出率^[1]。在新发糖尿病人群中, 按年龄分层比较, 仍是高龄组发病比例高, 显示随龄增长的趋势^[2]。老年糖尿病患者是糖尿病的主流人群, 约占糖尿病总人数的55%以上^[3]。

1.2 病情复杂, 合并其他疾病多

除糖尿病所致大血管、微血管病变对组织脏器的损伤外, 几乎95%以上的2型糖尿病会合并其他代谢异常及心脑血管危险因素的相关疾病^[4], 以高血压、血脂紊乱最多见, 常需要同时服用多种治疗药物, 而药物间的相互作用也是损害脏器功能、甚至导致恶性肿瘤高发的危险因素。由于各种疾病的发展多不平衡, 表现为个体各器官功能水平参差不齐,

在整体评估时需要逐一分析确定。

1.3 治疗水平差度大

老年糖尿病患者分处于不同医疗保障水平, 上至绝对保障、下至无保障, 可谓天壤之别。受文化知识水平、职业经济地位、个人性格和接受能力的影响, 自我防病治病的意识和能力也相差极大。优化保健患者群糖尿病的控制水平(50.6%的患者糖化血红蛋白 < 6.5%) 远高于同居住城市的社区患者群(24.6%的患者糖化血红蛋白 < 6.5%)^[5,6]。已有研究显示, 糖尿病患者药物治疗依从性良好者仅占29.0%, 与糖尿病知识认知程度差、年龄大、药物治疗方案复杂(服药种类、次数多)、经济收入低有关^[7]。

2 确定治疗目标

糖尿病及相关多代谢异常疾病大都具有缓慢发病、伴随终身、可治而不愈的性质, 也常伴有遗传背景。一旦确认存在, 与病共存、长期治疗、控制异常指标、尽可能减少合并症的危害、达到接近常人的寿命和生存质量是总目标。由于每个糖尿病患者所处的疾病状态、伴存的其他病症、治疗的需求、自我管理的能力和条件相差很大, 个性化的选择治

疗目标非常必要。选择之前, 一个负责的医生应该对患者的糖调节水平(胰岛β细胞功能)及伴发疾病、脏器功能作整体评估(表1)。然而, 受当前医疗体制和医生专业化水平的影响, 即使在三级甲等医院的专科门诊, 也仅有50%的患者能得到整体评估^[4]。治疗糖尿病不是只控制血糖, 要控制所伴存的全部影响心脑血管病变的危险因素。这个理念不仅要告诉患者, 更重要的是需要医生去帮助落实。在诸多影响整体治疗水平的因素中, 年龄大是常被提及的负面因素, 但并不是主要的影响因素, 自身代谢调节能力和自我管理能力是最主要的影响因素。早检查、早诊断、早治疗对患者改善预后有着决定性的意义。无论诊断糖尿病在哪个年龄段, 越早期, 自身糖调节水平越好, 血糖控制越容易, 可不用胰岛素或胰岛素促分泌剂治疗发生低血糖的风险也不大; 应以生活方式管理为主, 辅用非胰岛素促分泌作用的降糖药物; 控制标准(糖化血红蛋白, HbA1c < 6.5%) 无需放宽。应该提倡按患者不同情况个体化制定血糖控制目标的策略^[8], 而避免统一放宽标准, 等 HbA1c > 7.0% 才开始管理, 延迟了开始治疗的时间, 让患者失去及时保护自己胰岛β细胞功能的机会。

表1 糖调节水平及伴发疾病的整体评估(风险评分-简版)

评估项目/积分		0	1	2	3
糖代谢影响因素	β细胞功能	良好(NGT)	< 50% 受损(IGR)	≥ 50% 受损(DM)	≥ 70% 受损
	对降糖药需求	无	辅助(有或无)	非促泌剂口服药	促泌剂/胰岛素
	低血糖风险	无	无	极少	有/高危
高血压影响因素	血压水平(mmHg)	正常	130~139/85~89	≥ 140/90	≥ 160/100
	对降压药需求	无	辅助(有或无)	单药或2种联合	≥ 3种联合
	影响因素	无	脉压差增大	肾功能不全	脑梗死
LDL-C(mmol/L)	无	≥ 3.4 无危险因素	≥ 2.6 有危险因素	≥ 3.4 有危险因素	
TG(mmol/L)	无	< 2.5	2.5~5.0	> 5.0	
肥胖度	BMI(kg/m ²)	< 25	≥ 25	≥ 30	≥ 35
	腰围(cm)M/F	< 90 / < 80	≥ 90 / ≥ 80	≥ 95 / ≥ 85	≥ 100 / ≥ 95
大血管病变	颈/下肢动脉(B超)	管壁光滑	IMT 增厚管壁毛糙	多发斑块形成	管腔狭窄 > 50%
	冠状动脉	正常	无症状心肌缺血, CTA 冠脉有斑块	心绞痛, 冠脉狭窄 > 75%	心肌梗死, 冠脉有闭塞
微血管病变	肾动脉	正常	小斑块形成	管腔狭窄 > 50%	管腔狭窄 > 75%
	视网膜病变	正常	~ 期	~ 期	> 期
	肾脏病变	正常	微量白蛋白尿	临床蛋白尿, Ccr < 60ml/min	终末期肾病, Ccr < 30ml/min
	心-自主神经病变	正常	持续快心率(> 90 次/min)	固定心率, 血压立卧位差 > 30/20mmHg	同左
家族遗传史	代谢异常病史	无	单个疾病	2个疾病史	> 2个疾病史
	心脑血管病史	无	单个疾病	≥ 2个疾病史	同左
影响生存的其他因素	无	轻度脏器功能异常	慢性病晚期, 不能祛除的恶性肿瘤	同左	
精神状态		良好	偶有烦闷、抑郁	焦虑抑郁(不需药物)	焦虑抑郁(需药物)
自我管理水平	智能和自制力	良好	尚可	需帮助	缺乏
	家庭、生活条件	良好	尚可, 有人帮助	尚可, 无人帮助	较差, 无人帮助
社会医疗条件		按需所得	保证基本需求	大病统筹	医药费用自理
		(优化保健)	(中等水平保障)	(低等水平保障)	(无保障)

注: NGT: 正常糖代谢; IGR: 糖调节受损; DM: 糖尿病; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; BMI: 体质量指数; CTA: 冠状动脉 CT 血管成像; IMT: 内膜中层厚度; Ccr: 内生肌酐清除率; 1 mmHg=0.133 kPa

每个患者的具体情况不同,按表1各项的分层,所存在的情况会有交叉。综合以上评估,处于0~1分者有条件控制各项指标达到良好水平;2分者需结合其他情况酌情处理,如糖代谢尚可,血压控制有风险(3分),则严格控制血糖、放宽血压控制标准;在3分层面者,具有更多的治疗难度和风险,主要控制目标是不发生异常指标带来的直接损害,如糖尿病酮症酸中毒或高血糖高渗状态,也不发生严重低血糖。中华医学会内分泌学会发表的《中国成

人2型糖尿病HbA1c控制目标的专家共识》中根据患者的不同情况将HbA1c分为6个控制层面(表2),体现了个性化治疗的原则,值得借鉴。但将≥65岁的老年人均分在HbA1c<7.0%的层面,也就是将半数以上的糖尿病患者HbA1c控制标准提升到<7.0%,有一定消极因素。预防发病和尽早保护β细胞功能是让患者最大获益的治疗策略。其他项目控制标准的分层可借鉴2002年亚太地区2型糖尿病政策组制定的糖尿病综合控制指标。

表2 中国成人2型糖尿病HbA1c目标值建议

HbA1c 目标值	患者群
< 6.0%	新诊断、年轻、无并发症及伴发疾病、降糖治疗无低血糖和体重增加等不良反应; 勿需降糖药物干预者; 糖尿病合并妊娠; 妊娠期发现的糖尿病
< 6.5%	< 65岁, 无糖尿病并发症和严重伴发疾病, 糖尿病计划妊娠
< 7.0%	< 65岁, 口服降糖药物不能达标, 合用或改用胰岛素治疗; ≥65岁, 无低血糖风险, 脏器功能良好, 预期生存期 > 15年; 胰岛素治疗的糖尿病计划妊娠
< 7.5%	已有心血管疾病或心血管疾病极高危
< 8.0%	≥65岁, 预期生存期5~15年
< 9.0%	≥65岁或恶性肿瘤预期生存期<5年; 低血糖高危人群; 执行治疗方案困难者, 如精神或智力或视力障碍等; 医疗条件太差

3 降糖治疗方案的选择

3.1 基础治疗

老年糖尿病患者生活方式的管理非常重要, 糖尿病教育仍是整体治疗的基础, 除非患者患有老年痴呆。

3.2 口服降糖药

二甲双胍、糖苷酶抑制剂和二肽酶抑制剂均是老年糖尿病降糖治疗的首选药物, 无年龄限制。“二甲双胍有肾损害”是没有理论和实践根据的。肾脏清除二甲双胍的能力是肌酐清除能力的3.5倍^[9], 除非肾功能严重受损, 否则二甲双胍在体内的代谢不会受到很大影响。我们回顾性分析243例老年患者(平均年龄79岁)应用二甲双胍的治疗情况^[10], 二甲双胍用药时间(6.6±3.9)年(3个月~21年), 98%的患者每日用药剂量在750~1500mg。未见因单用二甲双胍引起肾功能损害和乳酸酸中毒的病例。二甲双胍和糖苷酶抑制剂的副作用主要是胃肠道反应, 多数老年患者可以耐受, 提倡逐渐增加剂量的用药方法(2~3天增加1个剂量)。近期有报道对饮食干预控制不佳的倾倒综合征患儿采用糖苷酶抑制剂治疗有效^[11], 初始剂量为25mg/次顿服, 逐渐增加至常用剂量, 餐后血糖平稳, 患儿耐受性尚好。我们也曾用于老年胃切除术后餐后血糖难以控制的类似患者, 初始缓慢增加用药剂量, 疗效满意, 患者耐受性好。临床已有服用糖苷酶抑制剂诱发急性胰腺

炎发作的病例报道, 对有胰腺炎病史者, 须慎用糖苷酶抑制剂。二肽酶抑制剂(磷酸西格列汀)是新近上市的降糖药, 现有的临床观察未见到该药明显的副作用, 其安全性好, 在老年患者或联合二甲双胍和格列酮类药物治疗的相关研究中也显示了有效性和良好的安全性^[12-14]。这三种药物的降血糖力度不如胰岛素促泌剂, 特点是几乎不会引起低血糖。虽然不少老年糖尿病患者在服用格列酮类降血糖药时获益匪浅, 但因其潜在的对心功能的影响, 安全性总是受到质疑, 故不作为老年糖尿病患者的常规用药。随着糖尿病的进展, 需要增加胰岛素促分泌药物, 包括磺脲类和格列奈类药物。前者作用时间长、种类多, 老年人首选控释(格列吡嗪控释片, 商品名: 瑞易宁)和缓释剂型(格列奇特缓释片)更安全。后者起效快、作用维持时间短(主要降餐后血糖), 也是老年人常用的降血糖药。存在的问题是要注意防止低血糖发生, 注意用药剂量由小到大、教会患者注意调整饮食量、运动量和药量三者的平衡。

3.3 胰岛素治疗

老年糖尿病患者是胰岛素治疗的主流人群, 各种胰岛素及各种治疗方式均会涉及^[15], 适时、较早开始启用胰岛素治疗的理念也适用于老年糖尿病患者, 但并非胰岛素治疗疗效最佳, 并且胰岛素治疗发生低血糖的风险亦最大。针对患者的血糖变化情况先进行生活方式的调整和口服降糖药, 不能达到良好

血糖控制者可辅助应用或改用胰岛素治疗。自身胰岛素尚有一定分泌能力、肥胖者不宜早用胰岛素。此类患者往往对外来胰岛素不敏感,需要较大胰岛素用量控制血糖,人为的模拟了高胰岛素状态,由此引起的血管损伤可在一定程度上抵消控制血糖对血管的保护作用。经含有胰岛素促分泌剂的口服降血糖药物治疗后空腹血糖仍 > 7.0 mmol/L、HbA1c 高于 7.5%, 是开始胰岛素治疗的信号。有条件者先选用长效胰岛素较为简便和安全(低血糖发生少),可在减少一定量的胰岛素促分泌剂或维持原有口服降糖药的基础上增加一次晚睡前或晨起后长效胰岛素(甘精胰岛素、地特胰岛素)皮下注射。这种模式可将空腹血糖控制在 5~6 mmol/L 之间,也很少会出现低血糖,但联合使用口服胰岛素促分泌剂时需注意。经济条件受限的患者,可试用精蛋白锌(猪胰岛素)长效胰岛素晨起后皮下注射。如长效胰岛素用量不大就能很好控制空腹血糖,但餐后血糖需多种口服降糖药仍难以控制者,在饮食结构调整也无效时,应改用每日 2 次或 3 次皮下注射预混胰岛素制剂。除少数老年 1 型糖尿病外,老年 2 型糖尿病患者强化胰岛素治疗主要针对新诊断糖尿病伴高血糖的患者、因其他治疗需要短期严格控制血糖的患者或接受糖皮质激素治疗过程中的患者。需要强调的是,一旦采用有发生低血糖风险的降糖治疗模式,一定要加强血糖的自我监测,对高龄伴有智能和体能障碍的老年患者,需要加强生活护理,控制高血糖的同时避免严重低血糖的发生。缺少呵护的寡居老人,空腹血糖控制在 7~9 mmol/L 即可。

4 心血管危险因素的综合控制

老年人群中高血压和血脂紊乱的患者人数是糖尿病的 2~3 倍,在多重心血管危险因素中,高血压是比糖尿病危害更大、总体控制更差的危险因素。早期无症状、患者对危害不知晓、卫生宣教不到位,是导致治疗起始过晚、控制达标率低、心脑血管事件发生率高的主要原因。理念的改变是最重要的,老年糖尿病治疗中必须关注高血压和血脂紊乱的同步治疗,早期控制体重、腹围的增长常能得到事半功倍的效果。老年人体重不宜过低,体质量指数维持在 25 kg/m² 左右为好。

【参考文献】

[1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al*. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.

[2] 李立柱, 方福生, 田 慧, 等. 中老年干部人群 3 年体检中糖代谢异常率增长情况及影响因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(5): 505-507.

[3] 国家“九五”攻关计划糖尿病研究协作组. 中国 12 个地区中老年人糖尿病患病率调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002; 18(4): 280-284.

[4] 俞银燕, 田 慧, 方福生, 等. 门诊 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的综合控制达标情况及影响因素调查[J]. *中华保健医学杂志*, 2010, 12(6): 427-430.

[5] 李晨曦, 田 慧, 李春霖, 等. 综合管理对老年 2 型糖尿病患者血糖控制达标的促进作用[J]. *中华保健医学杂志*, 2011, 13(2): 113-116.

[6] 迟家敏, 吴 青, 秦明照, 等. 北京地区 2077 例 2 型糖尿病患者治疗达标调查[J]. *北京医学*, 2008, 30(8): 513-515.

[7] 王伟文. 影响糖尿病患者药物治疗依从性相关因素临床分析[J]. *上海医药*, 2009, 30(3): 133-134.

[8] 中华医学会内分泌学会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5): 371-374.

[9] Chehade JM. Drug therapy: Current and emerging agents[A]//Sinclair AJ, Finucane P. *Diabetes in old age*[M]. 2nd ed. John Wiley & Sons: Chichester, 2001: 202.

[10] 田 慧, 李春霖, 杨 光. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(11): 914-918.

[11] De Cunto A, Barbi E, Minen F, *et al*. Safety and efficacy of high-dose acarbose treatment for dumping syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011, 53(1): 113-114.

[12] Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, *et al*. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Curr Med Res Opin*. 2011, 27(5): 1049-1058.

[13] Reasner C, Olansky L, Seck TL, *et al*. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 644-652.

[14] Hsia SH, Navar MD, Duran P, *et al*. Sitagliptin compared to thiazolidinediones as a third-line oral anti-hyperglycemic agent in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*. 2011, 6: 1-21.

[15] 田 慧. 老年糖尿病胰岛素治疗模式及安全性评估[J]. *实用内科杂志*, 2008, 28(4): 246-249.

(编辑: 任开环)