

· 讲 座 ·

从指南共识看老年糖尿病降糖药物的应用

李章芳, 沈 洁*

(南方医科大学第三附属医院内分泌代谢科, 广州 510630)

【摘要】老年患者已成为糖尿病(DM)的高发人群,具有器官功能衰退、病情复杂、个体差异性大、并发症发病风险高等特点,其血糖控制目标和降糖方案强调个体化。无论是国际糖尿病联盟(IDF)、美国糖尿病学会(ADA)的指南,还是我国老年DM专家共识,均建议对身体虚弱、合并症多的老年患者,适当放宽其血糖控制目标,同时需选择针对性强、安全、合理、便于操作的降糖方案。目前各指南均将降糖的安全性放在非常重要的位置,在众多降糖药物中,二甲双胍是老年DM患者首选、初始的治疗药物,对肾小球滤过率(GFR)在 $45\sim 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 之间的患者可减量继续使用。 α -糖苷酶抑制剂发生低血糖的风险较少,用于以碳水化合物为主要能量来源的老年DM患者。胰岛素制剂种类较多,可根据老年患者血糖具体情况选用。

【关键词】糖尿病;老年人;降糖药;指南

【中图分类号】 R589.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.015

Applications of anti-diabetic drugs in elderly diabetic patients: a review based on guidelines and consensuses

LI Zhang-Fang, SHEN Jie*

(Department of Endocrinology and Metabolism, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China)

【Abstract】 The elderly has become the population at high risk for diabetes mellitus (DM). Since the old people are characterized by organ function decline, complex co-morbidities, individual differences, high risk of complications and so on, individualized treatment strategy and blood glucose target should be established for different patients. No matter the guidelines of the International Diabetes Federation (IDF) and the American Diabetes Association (ADA), or our expert consensus on senile DM, all recommend that the blood glucose target should be kept in a wider range for the frail elderly patients with multiple comorbidities, and the treatment needs to be well-targeted, safe, reasonable, and easy to operate. At present all these guidelines emphasize the importance of hypoglycemic safety. Among all the anti-diabetic agents, metformin is the first choice and initial medication for the elderly, and can be continuously used after dose decrement for those with glomerular filtration rate of $45\sim 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$. Since α -glycosidase inhibitor causes less hypoglycemia than other anti-diabetic drugs, it should be used in the elderly with carbohydrates as the main energy source. More types of insulin preparations can be selected according to the blood glucose in the elderly.

【Key words】 diabetes mellitus; aged; anti-diabetic drugs; guideline

Corresponding author: SHEN Jie, E-mail: shenjiedr@163.com

糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为全球问题,给社会带来越来越沉重的负担。随着人口老龄化的空前发展,老年患者已成为DM的主流人群。老年DM患者病情复杂、器官功能逐渐减退、发生并发症的风险高,在降糖药物的应用上具有其独特的特点。本文将从国内外现有的指南共识出发,探讨老年DM患者降糖药物的合理应用。

1 老年DM的临床特点

老年DM是指年龄 ≥ 60 岁(WHO界定为 > 65 岁)

的DM患者,根据确诊时间分为 < 60 岁确诊和 ≥ 60 岁确诊两类。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)最新统计数据显示,全球 $60\sim 79$ 岁成人DM的患病率高达18.6%,占有成人DM患者的 $> 35\%$ ^[1]。回顾近30年来我国多次DM流行病学调查资料,在DM总患病率增长的同时,老年人群患病率也明显增加^[2-6]。2007~2008年我国DM调查报告显示^[3], > 60 岁老年人中DM患病率为20.4%,占总患者数的38.1%。老年DM患者出现DM相关并发症及其他共存

疾病的比例增加,严重危害老年人群的健康。大约70%的老年DM患者出现周围神经病变^[7],DM人群发展为痴呆的可能性是无DM人群的1.5倍^[8]。老年患者的血糖水平差异性较大,以餐后血糖升高为主,尤其是新诊断的患者^[3]。同时,老年人的基础代谢率较低,神经反应比较迟钝或存在神经病变,容易发生低血糖,尤其是无感知低血糖。频繁低血糖可造成认知功能逐渐下降,严重低血糖可导致严重脑损伤甚至死亡,因此在选择降糖药物时需将安全性作为主要考虑因素^[9]。另外,随着年龄增长,DM患者的心血管疾病患病率呈升高趋势,听力、视力、认知能力、自我管理能力和运动耐力均下降,各器官功能逐渐衰退^[10],可能增加药物不良反应发生的风险。

2 指南共识中推荐的老年DM降糖治疗策略

综合上述特点,老年DM患者的治疗方案应更有针对性、更符合个体情况、更重视安全性。既往的指南共识缺乏专门针对老年DM患者的诊疗指导。为此,IDF颁布了首部《IDF老年2型糖尿病管理指南》^[11],而中国老年学学会也在2013年编写了《老年糖尿病诊疗措施专家共识》^[11],为临床老年DM的诊治提供可行性的建议。

理想的血糖控制水平应当是既能预防和降低DM血管并发症,也尽可能降低低血糖风险。老年患者的血糖控制目标应考虑个人功能状态、共患或伴发疾病,尤其应考虑是否发生过心血管疾病、低血糖、微血管等并发症。IDF将老年人根据机体功能状态、认知能力、心理健康状况等分为功能独立类、功能依赖类(虚弱或痴呆)和临终关怀类。3类患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)控制目标不同,功能独立类为7.0%~7.5%,依赖类为7.0%~8.0%,虚弱者可放宽至8.5%^[11]。2015美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)标准^[9]也根据老年DM患者并发症、认知和体能等情况,将患者大致分为健康、病情复杂和(或)中等健康以及病情非常复杂和(或)健康状况很差3种。对于健康患者,其身体状况良好、预期寿命较长,建议HbA1c<7.5%,但根据患者具体情况可以设置较此更低的目标值;对病情复杂和(或)中等健康患者,HbA1c可放宽至8%;对病情非常复杂和(或)健康状况很差患者,其预期寿命有限,并发症较多,降糖治疗获益不明确,HbA1c控制为<8.5%即可。对于低血糖高危人群,建议空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)或餐前血糖(pre-meal blood glucose, PMBG)8~10mmol/L,餐后2h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG)或不能进食时任意时点血糖水平8~12mmol/L,甚至

最高血糖可放宽至13.9mmol/L;年龄>80岁的患者,建议FBG或PMBG 8~10mmol/L,2hPBG或不能进食时任意时点血糖水平8~12mmol/L,甚至最高血糖可放宽至13.9mmol/L;预期寿命<5年,如癌症、精神或智力障碍、老年独居、胃肠外营养或胃肠营养等患者,建议FBG或PMBG控制在8~10mmol/L之间,2hPBG或不能进食时任意时点血糖水平控制在8~12mmol/L之间,甚至最高血糖可放宽至13.9mmol/L^[12]。

老年DM的血糖管理除了基础治疗(教育和管 理、饮食和运动)外,药物治疗方案应个体化并根据患者的具体临床情况制定,包括并发症情况、患者体质量、医院水平、防护情况等,用药以“低起点、慢速度”为原则,逐步增加剂量^[11]。

3 老年DM降糖药物的选择

3.1 二甲双胍

二甲双胍(metformin)是老年DM患者的首选、初始治疗药物。其本身没有肾毒性,以原型从肾排出。单用二甲双胍治疗后血糖仍未达标,应首选何种药物,目前尚未达成共识^[13],相关指南^[11,11]目前推荐可考虑在二甲双胍基础上加用磺脲类或基础胰岛素治疗。2015ADA和欧洲糖尿病研究协会(European Association Study of Diabetes, EASD)立场声明^[12]基于最新的临床试验数据,放宽了对二甲双胍用于合并肾功能损伤患者的处方限制,建议肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)在45~60ml/(min·1.73m²)之间的患者可继续使用二甲双胍^[14],但GFR≤30ml/(min·1.73m²)的患者应停止用药。需注意二甲双胍的胃肠道反应与体质量减轻对于瘦弱的老年患者可能不利。对于肝功能不全、心力衰竭、缺氧或接受大手术的患者则慎用二甲双胍,以避免乳酸性酸中毒的发生。影像学检查使用碘化造影剂时,应暂时停用二甲双胍^[11]。

3.2 α-糖苷酶抑制剂

常用的有阿卡波糖(acarbose)和伏格列波糖(voglibose),主要通过延缓肠道碳水化合物的吸收,从而降低餐后血糖。该类低血糖的风险较低,>95%在肠道水解后排出,不增加肝肾代谢负担,也可与二甲双胍、磺脲类、基础胰岛素等联合使用,适用于以碳水化合物为主要能量来源、餐后血糖升高为主、低血糖风险较高的老年DM患者。服药后可能会出现胃肠道反应,可从小剂量开始,逐渐加量,有效减少不良反应。单独服用本类药物通常不会发生低血糖。如果出现低血

糖,治疗时需使用葡萄糖制剂来纠正低血糖^[11]。

3.3 磺脲类

是胰岛素促泌剂类中临床应用经验较多、价格相对便宜的经典降糖药物。对老年患者来说这类药物的低血糖风险相对较大,尤以格列本脲(glibenclamide)的低血糖风险最大,不宜用于老年患者^[15]。对于肝肾功能正常的老年DM患者可考虑选用缓释或控释制剂,体内药物浓度平缓,低血糖发生少,且服药方便(1次/d),推荐老年患者选用;有轻中度肾功能不全的患者可考虑选择格列喹酮(gliquidone)^[11]。

3.4 格列奈类

为非磺脲类短效胰岛素促泌剂,以降低餐后血糖为主,需餐前服用,起效快、半衰期较短。在相同降糖效力的前提下,格列奈类药物低血糖的风险较磺脲类药物低^[16]。瑞格列奈(repaglinide,从胆汁排出)较那格列奈(nateglinide)受肾功能影响更小。

3.5 二肽基肽酶-4抑制剂

通过延长体内自身胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的作用改善糖代谢,是近年来备受关注的新型降糖药,已逐渐成为治疗DM的一线药物,主要降低餐后血糖,低血糖风险较小、耐受性较好,在心血管风险、肝肾代谢等方面具有良好的安全性^[17],也不增加体质量,可单药或联合二甲双胍用于老年DM患者的治疗。近几年开展的多项多中心研究表明,使用二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4, DDP-4)抑制剂不仅可达到老年2型糖尿病(T2DM)人群的个体化血糖控制目标,且不存在任何耐受性问题,低血糖发生率较低^[18]。目前公布的相关临床研究^[19-21]也表明,已上市的沙格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)和西格列汀(sitagliptin)在整体上不会降低或增加心血管事件。另外,多项针对老年患者的双盲、对照试验提示,DDP-4抑制剂联用或单用二甲双胍,均能达到与磺脲类相同的治疗效果,同时可避免后者的低血糖风险并降低体质量^[22]。

3.6 GLP-1受体激动剂

GLP-1受体激动剂以降低餐后血糖为主,低血糖风险较低^[23],经其他降糖药治疗血糖控制不佳、肥胖或贪食者可考虑本药。但此类药物可能导致恶心等胃肠道不良反应及体质量减轻,不适用于比较瘦弱的老年患者^[11]。肾功能不全时药物需要减量。有胰腺炎病史者须慎用。目前尚缺少老年人应用的经验。

3.7 噻唑烷二酮类

包括罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone),其增加胰岛素敏感性作用明确^[24],有延缓DM进程和较长时间稳定血糖的临床疗效,但有增加体质量、水肿、加重心力衰竭和骨折的风险,一般不推荐在老年DM患者中使用^[11]。

3.8 SGL-2抑制剂类

钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporter-2, SGL-2)抑制剂类的主要作用机制是抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄从而降低血糖水平,是新上市的降糖药物,逐渐应用于临床。在今年的EASD年会上,举世瞩目的EMPA-REG OUTCOME研究^[25]提示,相比于安慰剂组,伴有心血管疾病的DM患者应用SGL-2抑制剂恩格列净(empagliflozin)可显著降低复合心血管终点事件的发生率以及全因死亡率。SGL-2抑制剂类降糖药物或许是治疗合并心血管疾病的老年DM患者的合适药物,尚需更多心血管终点试验论证。

3.9 胰岛素

对于HbA1c > 9.0%、合并感染或急性并发症、处于手术或应激状态、应用拮抗胰岛素作用的药物(如糖皮质激素)等情况,应尽早启用胰岛素治疗,可采取1d内多次胰岛素强化治疗模式,尽早纠正高血糖^[11]。由于老年人群的特殊性,在使用胰岛素进行降糖治疗前应充分考虑低血糖的风险。与年轻患者(平均年龄53岁)相比,老年T2DM患者(平均年龄69岁)加用长效胰岛素对于达到HbA1c目标同样有效,且不会增加低血糖的发生率^[26]。因此一般推荐老年患者选用基础胰岛素联合口服降糖药,不推荐老年患者常规降糖治疗中采用操作难度大的多次胰岛素治疗模式。

综上,由于老年人群的特殊性,其降糖药物的应用不仅要使患者达到个体化的降糖目标,也要更多地考虑老年患者的个人功能状态、合并症或并发症,是否发生过心血管疾病、低血糖、微血管等并发症,从而制定个体化的降糖方案。在各类降糖药物中,二甲双胍是老年DM患者的首选、初始治疗药物,单药治疗失败可考虑在二甲双胍基础上加用磺脲类或基础胰岛素治疗; α -糖苷酶抑制剂适用于以碳水化合物为主要能量来源、餐后血糖升高为主、低血糖风险较高的老年DM患者;DDP-4抑制剂是近年新型的降糖药物,且有较多的循证医学证据支持,其低血糖风险较小,耐受性较好。SGL-2抑制剂的应用尚需更多的心血管终点试验进一步论证。

【参考文献】

- [1] Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF guideline for managing type 2 diabetes in older people[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(3): 538–540.
- [2] National Diabetes Cooperative Study Group. A mass survey of diabetes mellitus in a population of 300 000 in 14 provinces and municipalities in China[J]. *Chin J Intern Med*, 1981, 20: 678–683. [全国糖尿病研究协作组调查研究组. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告[J]. *中华内科杂志*, 1981, 20: 678–683.]
- [3] 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.
- [4] Pan XR, Yang WY, Li GW, *et al.* Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994[J]. *Diabetes care*, 1997, 20(11): 1664–1669.
- [5] Li LM, Rao KQ, Kong LZ, *et al.* A description on the Chinese national nutrition and health survey in 2002[J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(7): 478–484. [李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 478–484.]
- [6] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948–959.
- [7] Menz HB, Lord SR, St George R, *et al.* Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(2): 245–252.
- [8] Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4144.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2015 abridged for primary care providers[J]. *Clin Diabetes*, 2015, 33(2): 97–111.
- [10] Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Association. China Guideline for Type 2 Diabetes[J]. *Chin J Diabetes*, 2014, 7: 447–498. [中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 7: 447–498.]
- [11] Tian H. Expert consensus on diabetes in the elderly[J]. *Chin J Intern Med*, 2014, 3: 243–251. [田慧. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013年版)[J]. *中华内科杂志*, 2014, 3: 243–251.]
- [12] Tong NW. Interpretation of Chinese Society of Endocrinology consensus statement on hyperglycemia management target in adult inpatients in China [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2013, 29 (3): 189–195. [童南伟. 中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(3): 189–195.]
- [13] Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, *et al.* Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes[J]. *JAMA*, 2014, 311(22): 2288–2296.
- [14] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1431–1437.
- [15] Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, *et al.* Diabetes in older adults: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2650–2664.
- [16] Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, *et al.* Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment of naive elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(8): 652–660.
- [17] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, *et al.* Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 130(18): 1579–1588.
- [18] Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, *et al.* Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 409–416.
- [19] 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.
- [20] White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327–1335.
- [21] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232–242.
- [22] Shankar RR, Xu L, Golm GT, *et al.* A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Clin Prac*, 2015, 69(6): 626–631.
- [23] 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.
- [24] Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, *et al.* Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial(ADOPT)[J]. *Diabetes care*, 2008, 31(5): 845–851.
- [25] 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.
- [26] Lee P, Chang A, Blaum C, *et al.* Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(1): 51–59.

(编辑: 刘子琪)