

《中国老年2型糖尿病胰岛素抵抗诊疗专家共识(2022版)》解读

王富军,丁海霞

(河北医科大学第四医院内分泌科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 根据第七次全国人口普查数据:2020年11月1日0时,我国60岁及以上人口264 018 766人,占18.70%,老年糖尿病患者约7 920万,远超过所有糖尿病的半数,95%为2型糖尿病。而胰岛素抵抗贯穿于2型糖尿病患者的始终,也是其治疗的主要靶点,且胰岛素抵抗在老年患者中常见而复杂。故编制《中国老年2型糖尿病胰岛素抵抗诊疗专家共识(2022版)》,以作为解决临床问题的导向,本共识分为:胰岛素抵抗的定义,老年胰岛素抵抗的流行病学、发病机制、危害、评估方法和干预措施等,内容详尽。

[关键词] 糖尿病,2型;胰岛素抵抗;老年人 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.001

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)11-1241-06

老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)更多见且处理复杂,大多数老年T2DM患者合并高血压、心脏病等其他合并症,甚至合并心力衰竭、肾衰竭,因此干预老年患者的IR更需要权衡利弊,而目前国内尚缺乏专门针对老年T2DM群体IR的统一意见,临床医生对此认识也不足。《中国老年2型糖尿病胰岛素抵抗诊疗专家共识(2022版)》^[1]的编制将为临床医生提供宝贵的指导意见,本文将对该共识的重要内容解读如下。

1 IR的定义及老年IR的流行病学

IR指稳态条件下,机体对相应浓度胰岛素的生物学反应低于正常水平,即相应剂量的胰岛素不能起到相应的作用(主要是降糖作用)。为维持血糖稳定,机体将代偿性增加胰岛素的分泌,引起高胰岛素血症。高胰岛素血症是代谢综合征的基础,可进一步加重代谢障碍,诱发炎症及高凝状态,促进动脉硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)等疾病的形成。

有关老年IR的患病率,我国目前尚无大规模流行病学资料。几个基于稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of IR, HOMA-IR)的局地调查,如上海地区调查50.5%^[2]

等,故共识提示:我国老年人口IR患病率高,各种代谢性疾病尤其是老年T2DM患者,IR普遍存在,需要给予高度重视^[3]。

2 老年T2DM患者IR的发生机制

遗传与肥胖是引起IR的共性原因,老年人可能存在多种特殊机制引起IR。

2.1 骨骼肌数目减少及质量下降 老年人因为各种原因:衰老,运动减少,蛋白质、维生素D摄入不足,激素水平变化等引起肌少症;老年T2DM患者可能因微循环障碍或大血管病变引起骨骼肌营养不良。造成胰岛素介导的骨骼肌摄取、利用葡萄糖,合成肌糖原的能力下降。这些改变导致静息代谢下降,能量消耗减少,脂肪沉积,尤其是内脏脂肪沉积,更加重了老年人IR的程度。

2.2 内脏脂肪沉积加重 如前述,老年人因能量的摄入与消耗不平衡、性腺功能减退、甲状腺功能变化、应激与皮质醇分泌增多、瘦素及脂联素水平下降等,均可促进内脏脂肪沉积和腹型肥胖。这些改变又可促进脂肪分解,游离脂肪酸进入肝脏,增加糖异生,抑制胰岛素的清除,加重IR。

2.3 运动量减少 老年人运动减少,久坐与肥胖均可引起肌内糖、脂代谢异常,促进IR的发生。

2.4 合并用药的影响 老年T2DM患者常合并多种糖尿病并发症和伴发疾病,应用多种治疗药物。其中可能导致或增加IR的药物有: β 受体阻滞剂如普萘洛尔、糖皮质激素类、部分抗肿瘤药物、抗精神抑郁药物、噻嗪类利尿剂、免疫抑制剂如他克莫司

[收稿日期]2023-05-26

[作者简介]王富军(1964-),男,河北魏县人,河北医科大学第四医院主任医师,医学硕士,从事内分泌与代谢疾病诊治研究。

等^[4]。而第3代 β 受体阻滞剂奈比洛尔、卡维地洛,通过增加一氧化氮的含量,扩张肌肉内血管,增加胰岛素敏感性,应注意选择。

2.5 合并其他自身免疫性疾病 老年人在合并其他自身免疫性疾病时,也会产生胰岛素受体抗体,增加 IR。

2.6 营养素缺乏 老年 T2DM 患者常合并胃肠道自主神经病变(胃轻瘫)、口腔问题等影响进食,造成多种营养物质的缺乏。缺乏维生素 D 可加重 IR^[5-6]。铬可促进胰岛素与胰岛素受体的结合,也是葡萄糖耐量因子的重要成分。人体内铬元素随着年龄增加而减少,增加老年人 IR 的发生。

2.7 不恰当的降糖治疗 老年人血糖控制不佳,“高血糖毒性”既是对胰岛 β 细胞功能的最大损害,又会影响胰岛素的敏感性。而另一方面,不恰当地大剂量胰岛素、胰岛素促泌剂引起高胰岛素血症即“高胰岛素毒性”,也会增加 IR。高胰岛素血症在未发生低血糖时,即可抑制脂解、促进内脏脂肪合成。应用胰岛素治疗的患者,当每日剂量超过 40 U/d 或 $0.6 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,应考虑 IR 给予相应的处理。

3 老年糖尿病患者 IR 的危害

研究显示中国成人 T2DM 发病机制中 IR 的作用大于胰岛细胞功能缺陷^[7],老年糖尿病患者上述改变更明显,同时长期血中高胰岛素水平及 IR 导致的游离脂肪酸等水平升高带来的脂毒性将导致胰岛 β 细胞功能衰竭。可见 IR 是 T2DM 发生的重要始动因素并导致血糖控制难度增加。然而 IR 的危害不仅如此,高胰岛素血症和 IR 还会增加老年 T2DM 患者发生并发症和合并症的风险,因此在临床诊疗中,在治疗并发症及合并症的同时仍需改善 IR。

首先,IR 与 ASCVD 的发生密切相关,其发生机制可能为:血管平滑肌细胞生长、增殖、分化;激活炎症通路;促进极低密度脂蛋白胆固醇的合成与分泌;减少内皮细胞一氧化氮的合成。其次 IR 促进糖尿病微血管病变的发生,IR 为增殖性视网膜病变及黄斑病变发生的重要影响因素,由于 IR 患者盐敏感性增加带来的肾小球高滤过使得老年 T2DM 患者糖尿病肾病的发生率增加。再者老年人作为肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、中枢退行性疾病的高发人群,如果合并 IR 则上述疾病的发生风险进一步提高。其发生机制为:胰岛素样生长因子 1 的激活和数量增加促进细胞有丝分裂,促进肿瘤生长;癌细胞

中胰岛素受体 A 型异构体表达增加与过量的胰岛素或胰岛素样生长因子 2,激活有丝分裂信号转导途径,促进癌症进展;IR 降低激素敏感性脂肪酶的能力,导致外周脂肪组织分裂增加,血中游离脂肪酸水平增加,向肝脏转运增加,三酰甘油(triglyceride, TG)合成增加,脂肪沉积于肝脏形成肝细胞脂肪变,肝脏脂肪变又可加重 IR 及肥胖形成恶性循环;IR 通过引起神经可塑性缺陷、脑内微循环的病变导致认知功能下降和神经精神障碍。

4 老年糖尿病患者 IR 的评估方法

4.1 基于实验室检测的评估方法 主要用于科学研究的直接测定方法有高胰岛素正葡萄糖钳夹(hyper insulinemic euglycemic clamp, HEC)技术、胰岛素抑制试验(insulin suppression test, IST)。两种方法的基本原理均是先抑制内源性葡萄糖产生,后通过输注外源性胰岛素及葡萄糖或根据葡萄糖输注率(M 值)的大小或稳态时血浆葡萄糖水平(steady state plasma glucose, SSPG),反映机体对外源胰岛素的敏感性。其中 HEC 技术可直接测定胰岛素敏感性,是目前评价 IR 的金标准,但方法均繁琐复杂,需要特殊仪器,不适于临床应用及流行病学研究,对老年患者的可操作性和安全性均差。

用于临床及流行病学调查间接胰岛素敏感性评估方法相对简单,可行性较高。如 HOMA-IR 及改良的 HOMA-IR 指数(the updated HOMA model IR, HOMA2 IR),定量胰岛素敏感性检测指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)及胰岛素活性指数(insulin activity index, IAI)等。间接的评估方法简单、实用,对临床及流行病学 IR 评估有一定的使用价值。

4.2 人体测量学的评估方法 人体测量学的评估方法主要有体重指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)与腰臀围比(waist-to-hip ratio, WHR)、颈围(neck circumference, NC)。该共识认为可通过上述指标进行简易的 IR 评估。BMI 用于衡量全身肥胖,但不能判断蛋白质营养不良及内脏脂肪沉积程度,而衡量脂肪在腹部蓄积程度最简单、实用的指标是 WC、WHR,我国中老年人群中诊断代谢综合征的 WC 最佳切点男性为 91.1 cm、女性为 83.8 cm。WC 测量方法:受试者站立,两脚分开 25~30 cm,绕髂前上棘与第 12 肋下缘的连线中点一周测量,臀围(hip circumference, HC)是绕髋部左右大转子骨的尖端 1 周, $\text{WHR} = \text{WC}(\text{cm})/\text{HC}(\text{cm})$,一般保留到小数点后 2 位,

WHO 建议男性 ≥ 0.90 、女性 ≥ 0.85 即为中心型肥胖。

NC 可以评估上身皮下脂肪的含量,与 IR、睡眠呼吸暂停综合征、代谢综合征及其各组分相关,对准确测量 WC 较为困难的老年人,可以用 NC 测量来评估体内脂肪沉积的情况。诊断代谢综合征和肥胖的最佳 NC 截断点均为男性 38 cm、女性 35 cm。测量时取垂直端坐位,平静呼吸,平视前方,使用软皮尺紧贴受检者喉结下缘,水平测量颈周径,精确到 0.1 cm。女性颈围随年龄增大而增大,男性则相反。

4.3 生化指标与人体测量学指标相结合的评估方法 脂质代谢异常、内脏脂肪沉积、葡萄糖毒性加重 IR,因此可以将脂代谢指标与血糖控制水平等临床指标与人体测量学相结合利于 IR 评估。新型的体脂评估指标包括脂质蓄积产物(lipid accumulation product, LAP)及内脏脂肪指数(visceral adiposity index, VAI)。胰岛素敏感性评估指标为估算的葡萄糖处置率(estimated glucose disposal rate, eGDR)及估算的胰岛素敏感性(estimated insulin sensitivity, eIS)等。LAP、VAI 可较好地反映内脏脂肪的积蓄程度,预测代谢综合征及心血管疾病的发生风险。中国绝经后女性和老年男性用上述指标诊断代谢综合征均优于 BMI 评估。LAP 预测高脂血症和糖尿病的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)最佳切点为 36.84 和 30.60;VAI 预测高脂血症和糖尿病的 ROC 最佳切点为 2.26 和 1.95^[8]。受年龄、性别和种族等差异影响,LAP、VAI 针对不同疾病的诊断切点尚需多中心研究验证。

计算公式:①LAP(男)=[WC(cm)-65]×TG (mmol/L);②LAP(女)=[WC(cm)-58]×TG (mmol/L);③VAI(男性)={WC(cm)/[39.68+1.88×BMI]}×[TG (mmol/L)/1.03]×[1.31/高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(mmol/L)];④VAI(女性)=[WC(cm)/(39.58+1.88×BMI)]×[TG (mmol/L)/0.81]×[1.52/HDL-C (mmol/L)];⑤葡萄糖处置率(estimated glucose disposal rate, eGDR)=24.31-12.22×腰臀比(waist to hip ratio, WHR)-3.29×HTN-0.57×糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})(%);⑥log_eIS=4.64725-0.02032×WC (cm)-0.09779×HbA_{1c}(%) -0.00235×TG (mmol/L)。

因此可以根据不同目的选择不同的判断 IR 方

法。科研首选 HEC 技术,临床中可以选择 HOMA IR、HOMA2 IR、Matsuda 系数等,但是需要根据各自实验室测定方法及参考人群建立的正常参考值范围。可以用 BMI、WC 与 WHR 等方人体测量学法进行简易 IR 评估。但对于 BMI 正常的老年患者,应结合其他反映内脏脂肪沉积、脂代谢紊乱及糖毒性的指标进行综合考虑。

5 老年 T2DM 患者 IR 的干预措施

5.1 生活方式干预 合并 IR 的老年 T2DM 患者生活方式干预的目的更加强调整减轻内脏脂肪沉积、增加肌容积(增肌)、合理控制体重、避免矫枉过正、保证生理机能、提高生命质量的重要性。对于肥胖的老年 T2DM 患者,应逐渐改变饮食习惯、减少总摄入量,循序渐进减少体重,结合运动疗法,增加肌肉容积,达到“减脂”与“增肌”的双重目的。生活方式干预主要包括医学营养治疗和运动疗法。

医学营养治疗:老年患者应严格控制脂肪摄入量,脂肪酸与胆固醇供能占比应 $<30\%$,其中饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸的供能比均应 $<10\%$,剩余部分由单不饱和脂肪酸提供(为 $10\% \sim 15\%$)。不建议生酮饮食。建议适当增加蛋白质的摄入,尤其是优质蛋白摄入,利于保持老年患者的肌肉量,已合并糖尿病肾病的老年 T2DM 患者蛋白质摄入量也不应低于 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,未合并糖尿病肾病患者应保证 $1.0 \sim 1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的蛋白质摄入量。肌少症患者每餐均匀摄入 $25 \sim 30 \text{ g}$ 蛋白质可最大程度地刺激肌蛋白的合成^[9]。进食低血糖指数(glycemic index, GI) <55 食物有降低 HbA_{1c}和低密度脂蛋白胆固醇的作用,增加膳食纤维的摄入量,有缓解老年人便秘的作用,对老年 T2DM 患者,严格素食者和限制热量饮食者可能会从补充多种维生素制剂中受益,不提倡单纯全营养补充。

运动疗法可改善 IR,动物研究显示自主运动可抑制高脂饮食小鼠弓状核和腹侧被盖区的炎症,改善 IR^[10],关于长期体育运动改善胰岛素抵抗的潜在机制也有学者进行了研究^[11],但是老年 T2DM 患者的运动锻炼一定结合自身情况如心肺功能、关节健康状态选择合适的锻炼方式,同时注意运动安全、避免跌倒。建议老年人宜以耐力锻炼为主(如游泳或慢跑等)可以增加肌组织线粒体密度、提高肌内葡萄糖转运蛋白 4 的表达、增强肌糖原合酶途径,利于改善 IR 和血糖控制。

5.2 药物治疗 随着对糖尿病发生机制的认识逐渐深入,新型降糖药不断增加。有效降糖同时改善

IR 药物在老年 T2DM 患者中将备受关注。共识将具有上述作用的药物作用机制及使用注意事项总结如下。

5.2.1 胰岛素增敏剂 噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD):包括罗格列酮和吡格列酮,主要作用机制为激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)及调控一系列靶基因转录提高胰岛素敏感性,发挥降糖作用,TZD 药物能降低糖尿病前期人群发生糖尿病的风险、降低 HOMA-IR 或者血清胰岛素水平,改善 IR。罗格列酮的心血管事件结局研究比较具有争议性,且在心血管事件方面未发现获益。吡格列酮激活 PPAR- α 的效力几乎是罗格列酮的 10 倍,能升高高密度脂蛋白胆固醇和降低 TG、低密度脂蛋白胆固醇水平,故可减少高危人群心血管事件。TZD 药物的不良反应主要是增加水钠潴留和脂肪沉积,造成水肿、贫血、心脏容量负荷增加和体重增加。

共识提出使用 TZD 药物的老年患者要仔细评估心脏功能,对于合并心力衰竭及既往心肌梗死的患者应禁用。2019 年美国临床内分泌医师协会/美国内分泌学会的《糖尿病综合管理共同声明》指出,吡格列酮 30 mg 联合 SGLT2 抑制剂可降低水肿等不良事件的发生率^[12]。

对合并严重骨质疏松症的老年糖尿病患者,应慎用 TZD 药物。TZD 药物的使用与骨折风险增加相关,其原因可能为激活成破骨细胞中的 PPAR γ 后促进骨吸收,促进成骨细胞脂肪化,加重骨质疏松,以罗格列酮为著。关于吡格列酮增加膀胱癌风险的说法目前无大量研究支持,但美国食品药品监督管理局仍建议患膀胱癌病史和血尿的患者禁用吡格列酮。

西格列他钠是近期上市的全 PPAR 激动剂,能同时激活 PPAR 的 3 个亚型,在增加胰岛素敏感性、降低血糖的同时能降低 TG 与游离脂肪酸水平。但尚缺乏大型临床试验验证其对 IR 导致的大血管病变等相关终点结局的影响,且具有与吡格列酮相似的不良反应。

笔者认为老年 T2DM 伴 IR 患者如心力衰竭、骨折和膀胱癌风险低,则可以考虑使用吡格列酮,一般使用剂量不超过 30 mg/d,与 SGLT2 抑制剂联合可有效降低水肿的发生。

5.2.2 二甲双胍 作为国内外指南推荐的治疗 T2DM 的首选降糖药物,具有良好的单药/联合控糖疗效和安全性证据以及明确的心血管预防作用等

临床证据,二甲双胍的应用没有年龄的限制,同时,二甲双胍能够通过调整肠道微生物群分布、降低血清内毒素水平和阻断核转录因子 κ B 通道提高胰岛素敏感性。多个研究表明,二甲双胍治疗能够明显改善肥胖患者的 HOMA-IR^[13-14]。估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $<45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时,不建议再起始二甲双胍治疗,eGFR 降至 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 则应停用。二甲双胍的常见不良反应为腹泻、恶心等胃肠道反应。小剂量开始、逐渐增加剂量或者改用二甲双胍缓释制剂,是减少治疗初期不良反应发生的有效方法。对于消瘦或者合并慢性消耗性疾病及胃肠功能紊乱的老年患者,不建议作为首选治疗药物。

5.2.3 SGLT2 抑制剂 包括达格列净、卡格列净、恩格列净等。SGLT2 抑制剂作用于肾脏的近曲小管与葡萄糖竞争性结合 SGLT2,进而明显减少肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,降低血浆葡萄糖的水平。SGLT2 抑制剂用药简单,低血糖风险低,有确切的心血管和肾脏获益证据。SGLT2 抑制剂通过降糖、减重、减少内脏脂肪等机制改善 IR,研究显示恩格列净可明显改善患者的 HOMA-IR^[15]。对于老年患者,SGLT2 抑制剂的疗效和安全性肯定,《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》已明确将 SGLT2 抑制剂作为合并 ASCVD、心力衰竭、慢性肾脏病的 T2DM 患者的标准治疗^[16]。关于 SGLT2 抑制剂在糖尿病下肢血管病变患者的应用,笔者认为应区别对待:对于血压较高,尤其是合并 DKD 水肿者,SGLT2 抑制剂仍具有较好的应用指征^[17]。

5.2.4 胰高糖素样肽 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂 代表药物贝那鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、利司那肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽等。笔者临床经验认为度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽的不良反应发生率低。GLP-1 受体激动剂通过激活其受体以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌,同时增加肌肉和脂肪组织的葡萄糖摄取,抑制肝脏葡萄糖的生成、释放而发挥降糖作用。GLP-1 受体激动剂具有明确的减重作用,可以通过减轻内脏脂肪沉积,间接增加胰岛素敏感性,改善肌 IR 状态。Meta 分析表明,与安慰剂相比,GLP-1 受体激动剂治疗能够改善 HOMA-IR^[18]。GLP-1 受体激动剂的主要不良反应为胃肠道反应,包括食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等。对进食少、营养不良的老年患者应慎重使用,年龄增加不降低其安全性。笔者研究显示利拉鲁肽注射液

可通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路显著提高组织抗氧化能力,减少血管细胞增殖和迁移,抑制内皮细胞迁移和胶原蛋白生成过程,缓解高糖诱导的下肢缺血和内膜增生,预防下肢血管病变的发生和发展。利拉鲁肽注射液通过对 RCAN1 的调节减少糖尿病兔下肢血管损伤后新生内膜的过度形成,干预血管腔内治疗后再狭窄的发生^[19-20],患者下肢血运的改善使患者能配合运动疗法从而利于 IR 的改善。

5.2.5 二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂 DPP-4 抑制剂通过抑制体内 DPP-4 的活性来增加内源性 GLP-1 水平发挥降糖作用。由于 DPP-4 抑制剂的低血糖风险低,耐受性和安全性高,应用于老年患者是安全的,是老年糖尿病患者的常用降糖药物,目前在国内外上市 DPP-4 抑制剂为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀。基础研究显示 DPP-4 抑制剂改善 IR,减少 NAFLD 的发生,临床研究未得到证明。动物研究显示羊栖菜多糖与西格列汀联合给药在缓解糖尿病大鼠的血糖、糖耐受、HOMA-IR、胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平方面表现出更好的效果^[21]。目前需更多的临床研究支持 DPP-4 对老年糖尿病患者 IR 的作用。

5.2.6 α -糖苷酶抑制剂 (α -glycosidase inhibitor, AGI) 我国老年人群的食物成分中碳水化合物比例较高,故该类药物在老年患者中使用较为广泛。主要包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。共识提到无论对糖尿病患者还是糖耐量异常患者,AGI 均能降低其餐后血糖和餐后胰岛素水平,从而减轻高胰岛素血症。研究显示初诊初治的 T2DM 患者阿卡波糖与二甲双胍治疗改善 IR、降低 HOMA-IR 的效果差异无统计学意义^[22]。AGI 类药物一般餐时口服。腹胀、排气增多等是其常见不良反应,小剂量开始逐渐加量可减少不良反应的发生。

5.2.7 中药 临床研究表明,常规治疗加用玉泉胶囊可进一步改善 IR,且能够养阴益气、生津止渴、清热除烦,改善糖尿病患者的不适体感症状。消渴安胶囊含有黄连素、人参皂甙等成分,这些成分可能参与抗氧化应激反应、抑制炎症,从而减轻 IR。传统中药方剂“六味地黄丸”动脉实验显示可增加胰岛素敏感性,使其对甲苯磺丁脲的降糖敏感性增加^[23]。安冬等应用经方大黄黄连泻心汤及其加减方治疗糖脂代谢紊乱、改善 IR 取得显著疗效。陆聆韵等^[24]应用苍柴调中方辅助治疗肝郁脾虚型肥胖 T2DM 患者,发现其可改善 IR,下调血清 LDL-C 水平。

5.2.8 其他改善 IR 的非降糖类物质 对合并骨质

疏松的老年 T2DM 患者的 IR 治疗可应用核因子 κ B 受体活化因子配体抑制剂以能够改善胰岛素敏感性,提高肌肉质量。部分治疗肿瘤的靶向药及抗风湿药物是潜在的胰岛素增敏剂,但是应用于临床仍需进一步的研究依据。

共识建议伴有明显 IR 的老年患者应选择早期联合用药,既能避免大剂量药物的不良反应,又能从不同病理生理角度纠正代谢紊乱,提高治疗效果。TZD 药物与 SGLT2 抑制剂合用则能减少水钠潴留的风险,胰岛素联用 SGLT2 抑制剂能减少胰岛素的剂量,二甲双胍与吡格列酮的联合应用增加改善胰岛素敏感性的作用,目前临床上有多种固定复方制剂供选择如吡格列酮二甲双胍,可以简化用药方案,提高患者依从性。

临床医生要将医学营养治疗、运动疗法、药物治疗等综合干预手段相结合,根据“个性化、人性化”处理原则制定适合患者的干预方案。老年人群作为 T2DM 患者的重要组成部分。老年 T2DM 患者 IR 的诊断、处理仍未得到应有的重视,特别是干预手段,该共识的解读希望能指导更多临床医生早期识别并及早干预 IR,改善患者预后。

[参考文献]

- [1] 中国老年医学学会内分泌代谢分会. 中国老年 2 型糖尿病胰岛素抵抗诊疗专家共识 (2022 版) [J]. 华全科医师杂志, 2022, 21(11): 1013-1029.
- [2] 李悦, 黄新梅, 吴跃跃, 等. 上海闵行区老年人群 HOMA IR 诊断胰岛素抵抗的临界值及胰岛素抵抗与代谢综合征之间的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 672-677.
- [3] 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.
- [4] Chakkeri HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(1): 114-120.
- [5] Szymczak Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance [J]. Nutrients, 2019, 11(4): 794.
- [6] Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity related insulin resistance [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(5): e3146.
- [7] Wang T, Lu J, Shi L, et al. China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort Study Group. Association of insulin resistance and β cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population based, prospective cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(2): 115-124.

- [8] 李卫红,涂萍,段鹏,等.江西省成人肥胖测量指标与糖脂代谢紊乱的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(7):481-487.
- [9] Li CW, Yu K, Shyh Chang N, et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019,10(3):586-600.
- [10] Sasaki T, Sugiyama M, Kuno M, et al. Voluntary exercise suppresses inflammation and improves insulin resistance in the arcuate nucleus and ventral tegmental area in mice on a high-fat diet[J]. *Physiol Behav*,2024,287:114703.
- [11] Bianco VD, Ferreira GDS, Bochi NPG, et al. Aerobic exercise training protects against insulin resistance, despite low-sodium diet-induced increased inflammation and visceral adiposity[J]. *Int J mol Sci*,2024,25(18):PP10179.
- [12] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2019 executive summary [J]. *Endocr Pract*,2019,25(1):69-100.
- [13] Fernández García JC, Barrios Rodríguez R, Asenjo Plaza M, et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: a double blind, parallel group, randomized controlled trial [J]. *Metabolism*, 2022, 136: 155290.
- [14] Lentferink YE, van der Aa MP, van Mill EGAH, et al. Long term metformin treatment in adolescents with obesity and insulin resistance, results of an open label extension study[J]. *Nutr Diabetes*,2018,8(1):47.
- [15] Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin improves insulin sensitivity of the hypothalamus in humans with prediabetes: a randomized, double blind, placebo controlled, phase 2 trial[J]. *Diabetes Care*,2022,45(2):398-406.
- [16] 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.
- [17] 王富军,王文琦.《中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)》解读[J].*河北医科大学学报*,2022,43(12):1365-1370.
- [18] Wu S, Gao L, Cipriani A, et al. The effects of incretin based therapies on β cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: a systematic review and network meta analysis combining 360 trials[J]. *Diabetes Obesmetab*,2019,21(4):975-983.
- [19] Ding HX, Dong NX, Zhou CX, et al. Liraglutide alleviates vascular injury in diabetic rabbits with lower limb vascular stenosis through regulation of RCAN1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2022,26(11):3978-3988.
- [20] Ding HX, Dong NX, Zhou CX, et al. Liraglutide attenuates restenosis after vascular injury in rabbits with diabetes via the TGF- β /Smad3 signaling pathway[J]. *Altern Ther Health Med*,2022,28(6):22-28.
- [21] Jia RB, Gao S, Huang ZR, et al. The potential auxiliary effects of Sargassum fusiform polysaccharides on sitagliptin in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Int J BiologMacromol*, 2024,281(P1):136154.
- [22] Pan Q, Xu Y, Yang N, et al. Comparison of acarbose and metformin on albumin excretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(14):e3247.
- [23] Wu YC, Hsu JH, Liu IM, et al. Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received die huang wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002,23(12):1181-1187.
- [24] 陆聆韵,张惟郁,刘兴静.苍柴调中方辅助改善肝郁脾虚型肥胖2型糖尿病的疗效及对胰岛素抵抗、FFA、LDL-C水平的影响[J].*中国医院用药评价与分析*,2024,24(9):1090-1096.

(本文编辑:刘斯静)