

# 老年糖尿病患者合并衰弱综合征的研究现状

曾敏<sup>1\*</sup>, 刘倩倩<sup>2</sup>, 王茹<sup>3#</sup>, 袁雅倩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>武汉科技大学医学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>三峡大学第三临床医学院国药葛洲坝中心医院心血管内科, 湖北 宜昌

<sup>3</sup>武汉科技大学附属华润武钢总医院老年病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

## 摘要

随着人们年龄的增长, 不可避免地出现机体各项生理功能下降, 慢性病发生率上升, 逐渐走向衰弱, 直至生命终结。机体衰弱和糖尿病通常同时出现在某些老年人, 且有部分共同的发病机制和危险因素。这篇文章旨在综述近年来对两种病理情况的新认识, 描述它们的相互关系研究和治疗策略进展。

## 关键词

老年化, 糖尿病, 衰弱, 发病机制, 相互关系

# Research Status of the Elderly Diabetic Patients with Debilitating Syndrome

Min Zeng<sup>1\*</sup>, Qianqian Liu<sup>2</sup>, Ru Wang<sup>3#</sup>, Yaqian Yuan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Sinopharm Gezhouba Central Hospital, The Third Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang Hubei

<sup>3</sup>Department of Geriatrics, China Resources & WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

With the growth of people's age, it is inevitable that the physiological function of the body declines,

\*第一作者。

#通讯作者。

and the incidence of chronic diseases increases, and gradually weakened, until the end of life. Frailty and diabetes mellitus usually occur simultaneously in some elderly people, and share some common pathogenesis and risk factors. This article aims to review new insights into two pathological conditions in recent years and describe their interrelationship research and advances in therapeutic strategies.

## Keywords

Aging, Diabetes Mellitus, Frailty, Pathogenesis, Relationship

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

与老龄化相伴的慢性疾病流行是全世界共同面临的重大公共卫生问题。我国老年人口慢性疾病负担相当沉重, 流行病学研究显示, 慢性病患者率超过 71.8% [1], 慢性病死亡占总死亡人数的 86.6% [2]。衰弱在老年人中非常常见, 是老年综合征研究的首要关注点, 近年来研究集中在疾病状态分析、危险因素评估、生理机制、行为干预方式与效果评估 4 个领域, 但多为来自于发达国家的研究, 国内研究还很不充足。老年人衰弱常和一些慢性非致死性疾病并存, 糖尿病作为老年人最常见的慢性疾病之一, 老年糖尿病患者合并衰弱的情况近几年逐渐引起大家的关注, 下面将老年糖尿病合并衰弱的研究现状作一综述。

## 2. 衰弱综合征定义及我国流行病学调查

衰弱综合征是一组随着增龄出现的介于残疾与健康之间的病理状态, 其核心特征是机体生理储备减少和多系统功能失调, 使机体维持自身稳态能力下降, 对内外刺激不耐受出现力量及多项生理功能下降 [3]。衰弱可预测个体不良事件的发生并预测不良结局, 临床上应对老年患者尽早行衰弱评估并给予适当干预。目前对于衰弱评估的工具具有很多, 较常用的有 Fried 衰弱表型评估、衰弱指数、国际老年营养与保健协会提出的衰弱量表等, 上述量表各有所长, 其中衰弱量表因其预测的信效度得到广泛认同, 且使用最简便, 适合在社区进行推广, 被广泛用于筛查老年群体的衰弱情况 [4]。

随着我国高龄、失能或半失能、失智、空巢和失独老人增加 [5], 老年人衰弱患病率较高, 且呈逐年上升趋势。流行病学调查既有以社区老人为调查对象, 也有以养老院、医院老人为调查对象的, 但是缺少全国范围内的代表性调查, 且因采用的衰弱评估方法不同, 对于我国老年人衰弱的患病率报道有些差异性。一些小规模老年人的衰弱调查显示, 衰弱前期老人占比从 34.4% 到 51.5%, 衰弱综合征老人占比从 7.5% 到 19.2% [6] [7]。利用“中国健康与养老追踪调查” 2011~2015 年全国随访调查数据分析中国老年人 2011、2013、2015 年的衰弱患病率, 发现衰弱综合征老人占比分别为 18.7%、20.6% 和 28.4% [8]。一项基于我国社区的 Meta 分析显示, 我国社区老年衰弱患病率为 7.4%~14.2%, 其中 60~69 岁患病率为 4.9%; 70~79 岁为 9.3%, 80 岁以上老人衰弱患病率为 20.5%, 亚组分析显示女性衰弱率高于男性 [9]。以上调查结果显示我国社区老年衰弱发生率较高, 女性、高龄的老年人衰弱发生率尤其高。

衰弱的危险因素包括合并有心脏病、糖尿病、肾功能不全、脑卒中和认知障碍等常见慢性病。此外, 家庭收入低、抑郁、髋关节骨折、跌倒、饮酒 > 1 次/月及不参加社会活动可能也是衰弱的危险因素。经常进行体育锻炼和参加社会活动是老年人衰弱状况的保护因素 [10]。衰弱老人的生活质量差, 97.1% 的衰

弱老人已处于失能或半失能状态，而绝大多数衰弱前期老人的生活尚可自理[8] [10]。因此，有必要对衰弱老人群体加强评估和管理，改善他们的生活质量。

### 3. 老年糖尿病与衰弱的关系

我国老年糖尿病的患病率逐年升高。根据 2013 年我国糖尿病流行病学调查显示，糖尿病诊断率 63.3%，患病率为 10.9%，知晓率 36.5%，治疗率 32.2%，控制率 49.2%。已诊断糖尿病的患者大于 60 岁以上群体的占 56.7%，糖尿病在老年群体中的流行趋势日趋严重[11]。

糖尿病大大增加了衰弱发生率，来自于台湾糖尿病患者的 2004 年至 2010 年间的纵向队列研究表明，糖尿病加速衰老，促使病人早期出现衰弱综合征，比如出现疲劳感增多、抵抗力下降、行走速度变慢、其它慢性疾病增加以及体重下降，心血管事件和死亡率增加，全因住院治疗和重症监护病房(ICU)入院增加，医疗保健利用率增加[12]。我国一项研究对 188 名糖尿病患者和 1100 名非糖尿病患者进行随访与死亡率评估，经过 12 年的随访发现，糖尿病组衰弱发生率(48.4%， $p < 0.001$ )高于非糖尿病组(40.2%， $p < 0.001$ )；糖尿病组的死亡率高于非糖尿病组( $p < 0.001$ )，且随着衰弱发病率的增加，非糖尿病组死亡率从 57.9%升至 79.0% ( $p < 0.01$ )，糖尿病组死亡率从 75.9%上升至 87.0% ( $p < 0.001$ ) [13]。另一项加拿大的研究显示，糖尿病患者的衰弱发生率为非糖尿病患者的 1.96 倍[14]。上述研究表明糖尿病和衰弱在老年群体中普遍共存且相互作用，糖尿病增加了衰弱的发病率，衰弱促进了糖尿病并发症的发生发展，增加了糖尿病患者的死亡风险。

### 4. 老年糖尿病与衰弱的病因学联系及预后影响

#### 4.1. 胰岛素抵抗与肌少症

2011 年一项研究发现[15]：在胰岛素抵抗四分位数最高的男性中，体重下降的几率为 5%或更高(优势比(OR) 1.88，95%置信区间(CI) 1.46~2.43)，总瘦体重质量下降(优势比(OR) 2.09，95%置信区间(CI) 1.60~2.73)，脂肪总量增加 5%以上(优势比(OR) 0.56，95%置信区间(CI) 0.45~0.68)，躯干脂肪增加(优势比(OR) 0.52，95%置信区间(CI) 0.42~0.64)，低于处于胰岛素抵抗四分位数最低的男性。随着胰岛素抵抗程度增加，脂肪总量及躯干脂肪量增加，瘦体重质量显著减少。瘦体重是反映骨骼肌功能的一个重要指标，瘦体重减少的机制可能是胰岛素抵抗使胰岛素信号减少，限制了氨基酸的吸收，导致肌肉蛋白质合成减少，蛋白质降解增加，从而导致肌肉质量数量减少[16]，出现肌少症。肌少症是一种与衰老相关常见疾病，已证实肌少症患者的骨骼肌质量减少、力量下降及功能丧失与多种年龄相关的活动障碍、跌倒和骨折、日常生活能力受限、残疾及高额医疗消耗相关[16]。伊拉克的一项研究显示，糖尿病患者肌肉质量减少风险是非糖尿病患者的 2 倍[17]，与非糖尿病人群相比，糖尿病病人骨骼肌体积、力量均减小，肌少症的发生风险增加，衰弱患病率增高。基于老年糖尿病患者数量的增加，应激状态下衰弱的发生可能导致失能、依赖或死亡[16]。随着肌少症的发生，骨骼肌质量减少导致肌糖合成受阻，进而加重胰岛素抵抗，因此，胰岛素抵抗与肌少症是相互影响互为因果[16]。

#### 4.2. 高血糖和炎症反应

糖基化是一种内源性代谢过程，体内多种物质如糖类、蛋白质和脂质等均能经糖基化形成晚期糖基化终产物(AGEs)，糖尿病患者高血糖状态导致 AGEs 形成增加，氧化应激发生，氧化应激水平的提高会直接导致胰岛  $\beta$  细胞受损和胰岛素抵抗，进一步影响骨骼肌功能，还可诱导胶原蛋白交联，导致肌肉软骨僵硬，造成肌肉功能减退[18]。2020 年一项研究显示，血糖控制不佳的老年糖尿病患者腿部肌肉质量明显下降，其残疾率、住院率及死亡率明显升高[19]。糖基化代谢产物沉积在多种组织中，氧化应激导致

基底膜增厚与细胞因子激活, 激活炎症反应, 损伤的部位释放的 IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 引起局部炎症, 并启动系统性反应, CRP 增加[20]。

Jiang 等[21]通过研究认为衰弱、认知功能和炎症之间存在直接的关联: 循环中的 CRP 水平能直接调节肌肉强度和认知功能。2016 年一项研究结果显示 hsCRP 水平随着衰弱程度而增加的(衰弱: 4.2 mg/L; 衰弱前期: 4.0 mg/L; 非衰弱: 3.1 mg/L;  $P = 0.033$ ), 而且随着 hsCRP 水平的增加, 患者住院过夜率呈线性增长, 在糖尿病患者中也存在同样趋势[22]。研究显示: 在老年衰弱患者中, 多系统呈慢性炎症表现, 白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白(CRP)以及肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等升高[23], 长期慢性炎症, 加速组织细胞凋亡和器官功能减退。

### 4.3. 多病共存和多重用药

随着年龄增长, 老年人糖尿病器官功能衰弱, 常存在合并慢性并发症及多病共存情况。多重用药现象常见, 老年糖尿病患者因合并心血管疾病、糖尿病视网膜病变、下肢血管病变等情况, 合并用药可达 10 余种[24], 药物的联用极易发生药物不良反应, 并刺激胃肠道, 影响蛋白质的吸收, 继而出现营养不良, 促进衰弱。有研究显示, 对于基础状况较差的老年糖尿病患者, 食欲下降、限制热量摄入可加重病人营养不良风险, 导致骨骼肌减少, 低血糖发生, 增加衰弱综合征风险[25]。同时, 对降糖药物代谢能力下降及降糖药的不恰当使用均可导致低血糖的发生, 低血糖直接导致大脑缺氧、神智改变及肢体乏力、步态不稳[26], 患者认知功能障碍及跌倒风险增加。

## 5. 老年糖尿病合并衰弱综合征的干预

衰弱受不良事件和生活方式等多种因素的影响, 应及早采取综合干预策略, 延缓衰弱进程[8]。且要综合采取药物和非药物干预方式, 近年来, 多域干预越来越受到推崇, 为超重或肥胖的 2 型糖尿病成年人积累与年龄相关的健康缺陷提供了缓冲[27]。

### 5.1. 合理设置降糖目标

由于众多大型研究未纳入患有多种慢性疾病的老年人作为研究对象, 针对老年糖尿病群体一直未制定统一的血糖控制目标。荷兰的一项研究[28]表明老年糖尿病患者的死亡率与糖化血红蛋白水平及糖尿病病程有关, 在糖尿病病程 < 5 年的老年(平均年龄 80 岁)人群中, 糖化血红蛋白每增加 1%, 患者的死亡率及心血管事件致死率分别增加 51%和 72%, 但在病程超过 5 年的患者中血糖控制水平与死亡率无相关性。因此, IDF 2014 年版《老年糖尿病管理全球指南》提出: 老年糖尿病患者降糖方案的选择需综合考虑功能状态、共病情况、微血管并发症和低血糖发生风险等多方面因素, 合并衰弱的老年糖尿病病人, 并发症、合并症多, 低血糖事件发生率高, 不宜进行强化降糖治疗, 需结合个体衰弱程度及预期寿命, 制定个体化治疗方案, 设置其血糖上限或 HbA1c 目标[29]。中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版)也指出: 由于衰弱患者低血糖风险较高, 这类患者可适当放宽血糖控制范围(HbA1c: 8.0%~8.5%) [30]。

### 5.2. 饮食治疗

饮食治疗是糖尿病的一项基础治疗措施。但对于合并衰弱的老年糖尿病患者, 胃轻瘫、肠道功能紊乱以及因味觉、咀嚼功能影响, 食欲多有下降, 饮食控制过于严格, 会增加营养不良风险。因此, 需要根据老年患者饮食喜好、身体机能状况制定合理的糖尿病饮食方案。一项以 $\geq 65$ 岁老年群体为研究对象, 分析摄入营养物质和衰弱关系的研究显示, 营养不良的老年群体衰弱患病率为营养状态正常的 8 倍; 衰弱的发生与蛋白质、维生素及叶酸摄入不足密切相关[31]。因此, 衰弱老年糖尿病患者应推荐适当增加热量摄入, 注意蛋白质摄入量, 注重营养均衡, 避免出现不合理的体重下降及营养不良。对于合并衰弱的

老年糖尿病病人, 常规进行营养筛查非常必要, 通过定期评估摄入热量及体重变化, 及时给予适宜的营养支持改善营养状况, 可延缓机体衰弱发生, 有助于改善糖尿病患者生存质量, 减少住院死亡率[29]。

### 5.3. 运动干预

运动疗法作为糖尿病的另一项基础治疗措施, 也适用于合并衰弱的老年糖尿病患者。通过适当增加活动量, 不仅可以改善患者血糖, 还能增加肌肉的强度, 增强机体耐力, 有助于保持当前体能、延缓并阻止进行性功能下降。有研究调查了老年群体的运动方式, 结果显示体力活动少的群体有更高的衰弱患病率[32]。对衰弱患者进行多组分运动训练, 合理联合抗阻力运动、有氧运动、平衡训练与柔韧训练方式, 可改善患者体能, 增强肌力, 缓解衰弱症状[33]。通过进一步分析不同的运动干预方法对身体功能的影响[18], 认为合并衰弱的老年糖尿病患者, 有效利用多组分运动训练, 可增强机体灵活性和平衡能力, 其中抗阻力训练及有氧运动, 安全性及可操作性好, 可有效减少患者跌倒发生及入住养老机构, 适宜广泛使用。在进行运动干预时, 要注意选择适当的运动强度, 保障患者安全, 对于重度衰弱的患者可选用被动的康复训练, 以维持功能状态、延缓机体衰弱。

### 5.4. 药物干预

由于大量糖尿病药物临床研究中未将年龄 $\geq 65$  岁以上的老年患者作为研究对象, 其中针对老年糖尿病合并衰弱的药物研究更少, 口服药物治疗证据尚不充分, 目前认为对于老年糖尿病合并衰弱尚无特效药。由于老年糖尿病患者合并衰弱者低血糖的发生风险高, 在药物使用中需要注意胰岛素促泌剂的应用应从小剂量开始[34]。二甲双胍因低血糖风险低, 长期使用可改善糖尿病患者预后, 临床使用广泛, 其缓释剂型可一定程度减少胃肠道反应, 但需注意老年衰弱患者体重下降的风险。此外二甲双胍因影响维生素 B12 摄入[35], 导致巨幼细胞贫血及认知功能障碍[35] [36]。有研究表明二甲双胍可能延缓或避免老年 2 型糖尿病患者衰弱综合征的发生发展[37], 但是国内目前在该领域的研究甚少, 二甲双胍对中国老年糖尿病患者合并衰弱治疗效果有待进一步研究。 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂因其延缓碳水化合物在肠道吸收, 低血糖风险低, 适用于东方饮食习惯的老年患者, 但需注意胃肠道症状导致进食减少的可能。噻唑烷二酮类药物因其充血性心衰及髌骨折风险, 在老年糖尿病患者中应用受限。新型口服降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂(SGLT-2i)因其心血管疾病的安全性及获益目前在临床使用明显增多, 但需观察老年患者体重及监测肾功能, 肾小球滤过率下降将限制药物的使用[38]。二肽基肽酶 IV 抑制剂(DDP-IV)单独使用不增加低血糖风险, 对体重影响小, 耐受性好, 无心血管相关死亡事件增加, 老年患者尤其是伴有轻度认知功能障碍的老年糖尿病患者有明显获益[39] [40]。老年糖尿病患者处方口服降糖药前需关注患者肾脏基础疾病及肾功能储备状况[41]。在使用胰岛素及胰岛素类似物注射制剂时, 因老年人视力障碍、记忆力下降及双手灵活性差等原因, 需更加关注低血糖风险, 需要家属和护理人员更多参与进行照护。胰升糖素样多肽 1 (GLP-1)类似物因其胃肠道反应、胰腺炎风险及对体重的影响, 目前尚在糖尿病合并衰弱患者中的研究尚少。

既往研究认为, 补充维生素 D 可以改善肌肉功能, 减少跌倒、髌部骨折等风险。但是近期一篇关于维生素 D 与肌肉健康的研究对此提出异议。这篇研究对 120 篇文章, 共计 5 万多份病例进行系统评价和荟萃分析, 认为补充维生素 D 并不能预防跌倒或骨折, 同时也不增加骨密度[42]。因此, 维生素 D 对于衰弱的干预作用, 尚需要进一步研究。此外, 激素类似物、性激素受体调节剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物对衰弱的治疗作用也在进一步的研究中[4]。

### 5.5. 综合管理模式

老年糖尿病合并衰弱患者多合并有多种并发症及合并症, 通过老年综合评估(CGA)进行综合管理能

使老年患者得到最大的获益。综合管理模式以患者为中心,以多学科协作形式开展,多学科管理团队包括老年科医生、专科医生、老年专科护士、临床药师、康复师和社区护工等,对老年糖尿病患者进行早期评估、综合分析,权衡效益风险进行个体化治疗。专科医师可协助老年科医师对老年糖尿病患者心脑血管疾病、肾病、神经病变和骨质疏松等情况进行管理。药师对老年糖尿病患者进行用药评估,及时纠正过度用药与治疗不足,可减少药物间相互作用及不良反应的发生,目前国际上推荐有 Beers、STOPP 及 START 等[4]标准进行用药评估。由于长期以来临床上更多重视对躯体疾病的治疗,对心理状况及精神健康的关注还远远不够。近几年来有研究表明衰弱患者普遍存在抑郁情绪障碍及认知功能障碍[43] [44],对于老年糖尿病患者进行抑郁和认知功能评估,通过个体化的照护,有助于延缓衰弱进展,延长生存时间,改善生活质量。

## 6. 小结

老年 2 型糖尿病与衰弱综合征二者相互关联,相互影响,糖尿病可增加老年人发生衰弱的概率,衰弱也可加重糖尿病患者的病情,两者相互作用,形成恶性循环。对于老年糖尿病病人应制定个性化降糖方案,积极进行综合干预,以延缓衰弱的发生,提高患者的生活质量,延长其健康寿命。

## 致 谢

在此论文即将完成之际,我谨向各位给予我帮助的老师同学等表达诚挚的谢意!首先,特别感谢我的导师王茹老师,她对待学术研究及工作的严谨、认真的态度感染着我,指导着我工作与学习须一丝不苟,感谢王茹老师在工作、学习等方面给予我的帮助;其次,我要感谢我的师姐刘倩倩以及师妹袁雅倩在论文写作方面给予的建议。

## 基金项目

湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0114);武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX18D11)。

## 参考文献

- [1] 国家卫生计生委统计信息中心著. 2013 第五次国家卫生服务调查分析报告[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015.
- [2] 国家卫生计生委疾病预防控制局著. 2015 中国居民营养与慢性病状况报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [3] Archibald, M.M., Lawless, M., Gill, T.K., *et al.* (2020) Orthopaedic Surgeons' Perceptions of Frailty and Frailty Screening. *BMC Geriatrics*, **20**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1404-8>
- [4] Chen, X., Yan, J., Wang, J., *et al.* (2018) Chinese Expert Consensus on the Application of Comprehensive Geriatric Assessment for the Elderly. *Aging Medicine*, **1**, 100-105.
- [5] 何耀, 杨姗姗. 健康老龄化与老年流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(3): 253-257.
- [6] 孔建华, 张洁, 樊晓曦, 等. Fried 表型衰弱量表及 FRAIL 量表在社区老人衰弱筛查中的应用[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(5): 604-608.
- [7] Kong, L., Zhao, H., Fan, J., *et al.* (2021) Predictors of Frailty among Chinese Community-Dwelling Older Adults with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Survey. *BMJ Open*, **11**, e41578. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041578>
- [8] 尹佳慧, 曾雁冰, 周熏, 等. 中国老年人衰弱状况及其影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(9): 1244-1248.
- [9] 廖春霞, 马红梅, 徐旭, 等. 中国社区老年人衰弱发生率的 meta 分析[J]. 职业与健康, 2017, 33(20): 2767-2770.
- [10] 卢沛, 宋涛, 戴付敏, 等. 养老机构衰弱及衰弱前期老年人生活质量现状及影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1471-1475.
- [11] Wang, L.M., Gao, P., Zhang, M., *et al.* (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in

2013. *JAMA*, **317**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [12] Chao, C.T., Wang, J., Chien, K.L., *et al.* (2018) Both Pre-Frailty and Frailty Increase Healthcare Utilization and Adverse Health Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0772-2>
- [13] Cacciatore, F., Testa, G., Galizia, G., *et al.* (2013) Clinical Frailty and Long-Term Mortality in Elderly Subjects with Diabetes. *Acta Diabetologica*, **50**, 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0413-2>
- [14] MacKenzie, H.T., Tugwell, B., Rockwood, K., *et al.* (2019) Frailty and Diabetes in Older Hospitalized Adults: The Case for Routine Frailty Assessment. *Canadian Journal of Diabetes*, **44**, 241-245.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.07.001>
- [15] Lee, C.G., Boyko, E.J., Strotmeyer, E.S., *et al.* (2011) Association between Insulin Resistance and Lean Mass Loss and Fat Mass Gain in Older Men without Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, **59**, 1217-1224.
- [16] Sinclair, A.J., Abdelhafiz, A.H. and Rodriguez-Manas, L. (2017) Frailty and Sarcopenia—Newly Emerging and High Impact Complications of Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, **31**, 1465-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.003>
- [17] Gorial, F.I., Sayyid, O.S. and Al Obaidi, S.A. (2020) Prevalence of Sarcopenia in Sample of Iraqi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital Based Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 413-416. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.021>
- [18] 丁凡, 李文雄, 张佳莉, 等. 糖尿病性肌少症发病机制和治疗靶点的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(12): 1428-1433.
- [19] Kataoka, H., Miyatake, N., Kitayama, N., *et al.* (2020) An Exploratory Study of Relationship between Lower-Limb Muscle Mass and Diabetic Polyneuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, **19**, 281-287. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00505-4>
- [20] Domingueti, C.P., Dusse, L.M., Carvalho, M.D., *et al.* (2016) Diabetes Mellitus: The Linkage between Oxidative Stress, Inflammation, Hypercoagulability and Vascular Complications. *Journal of Diabetes and its Complications*, **30**, 738-745. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018>
- [21] Jiang, J., Lv, X., Liang, B. and Jiang, H. (2017) Circulating TNF- $\alpha$  Levels Increased and Correlated Negatively with IGF-I in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Neurological Sciences*, **38**, 1391-1392. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2962-1>
- [22] Zhu, Y.S., Liu, Z.Y., Wang, Y., *et al.* (2016) C-Reactive Protein, Frailty and Overnight Hospital Admission in Elderly Individuals: A Population-Based Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **64**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.009>
- [23] Saedi, A.A., Feehan, J., Phu, S., *et al.* (2019) Current and Emerging Biomarkers of Frailty in the Elderly. *Clinical Interventions in Aging*, **14**, 389-398. <https://doi.org/10.2147/CIA.S168687>
- [24] 徐倩, 白松, 冯湘君, 等. 老年共病与多重用药的应对策略[J]. 中国全科医学, 2017, 20(23): 2823-2826.
- [25] Assar, M.E., Laosa, O. and Rodríguez Mañas, L. (2019) Diabetes and Frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **22**, 52-57. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000535>
- [26] Abdelhafiz, A.H., Peters, S. and Sinclair, A.J. (2021) Low Glycaemic State Increases Risk of Frailty and Functional Decline in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus—Evidence from a Systematic Review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **181**, Article ID: 109085. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109085>
- [27] Simpson, F.R., Pajewski, N.M., Nicklas, B., *et al.* (2019) Impact of Multidomain Lifestyle Intervention on Frailty through the Lens of Deficit Accumulation in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journals of Gerontology: Series A*, **75**, 1921-1927. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz197>
- [28] Van Hateren, K.J., Landm, G.W., Kleefstra, N., *et al.* (2011) Glycaemic Control and the Risk of Mortality in Elderly Type 2 Diabetic Patients (ZODIAC-20). *International Journal of Clinical Practice*, **65**, 415-419. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02596.x>
- [29] Dunning, T., Sinclair, A. and Colagiuri, S. (2014) New IDF Guideline for Managing Type 2 Diabetes in Older People. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **103**, 538-540. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.005>
- [30] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会. 中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识(2018年版) [R]. 中国内科杂志, 2018, 57(9): 626-641.
- [31] Moradell, A., Fernandez-Garcia, A.I., Navarrete-Villanueva, D., *et al.* (2021) Functional Frailty, Dietary Intake, and Risk of Malnutrition. Are Nutrients Involved in Muscle Synthesis the Key for Frailty Prevention? *Nutrients*, **13**, Article No. 1231. <https://doi.org/10.3390/nu13041231>
- [32] O'Connell, M.L., Coppinger, T. and McCarthy, A.L. (2020) The Role of Nutrition and Physical Activity in Frailty: A Review. *Clinical Nutrition ESPEN*, **35**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.11.003>

- [33] Bray, N.W., Smart, R.R., Jakobi, J.M., *et al.* (2016) Exercise Prescription to Reverse Frailty. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **41**, 1112-1116. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0226>
- [34] 赫广玉, 肖显超, 谢晓娜, 等. 糖尿病患者发生低血糖的现状与预测[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11): 877-880.
- [35] 王雪莲, 商永光, 张镭. 口服二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清维生素 B12 水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1220-1223. <https://doi.org/10.32629/fcmr.v2i2.2916>
- [36] Ford, A.H. and Almeida, O.P. (2019) Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging*, **36**, 419-434. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00649-w>
- [37] Espinoza, S.E., Musi, N., Wang, C., *et al.* (2020) Rationale and Study Design of a Randomized Clinical Trial of Metformin to Prevent Frailty in Older Adults with Prediabetes. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **75**, 102-109. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz078>
- [38] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016(10): 865-870.
- [39] Liu, S.Y., Wang, X., Deng, H., *et al.* (2020) Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Inhibitor on Cognitive Dysfunction in Diabetes: A Protocol for Systematic Review and Meta Analysis. *Medicine*, **99**, e20707. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020707>
- [40] Isik, A.T., Soysal, P., Yay, A., *et al.* (2017) The Effects of Sitagliptin, a DPP-4 Inhibitor, on Cognitive Functions in Elderly Diabetic Patients with or without Alzheimer's Disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **123**, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.12.010>
- [41] 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [42] Bolland, M.J., Grey, A. and Avenell, A. (2018) Effects of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Health: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 847-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
- [43] Brown, P.J., Roose, S.P., O'Boyle, K.R., *et al.* (2020) Frailty and Its Correlates in Adults with Late Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **28**, 145-154. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.005>
- [44] 孙晨, 施红, 奚桓, 等. 衰弱与认知功能障碍[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7): 826-830.