

# 2019 老年糖尿病 臨床照護手冊



社團法人中華民國糖尿病學會 編印



## 老年糖尿病臨床照護手冊編輯委員會

(依姓氏筆畫序排列)

總召集人：

**許惠恒 醫師** 臺中榮民總醫院

委員：

**王治元 醫師** 臺大醫院內科部代謝內分泌科

**王俊興 醫師** 臺中榮民總醫院內分泌暨新陳代謝科

**李奕德 醫師** 臺中榮民總醫院內分泌暨新陳代謝科

**李龍騰 醫師** 台北仁濟院附設醫院家庭醫學科

**杜思德 醫師** 彰化基督教醫院糖尿病健康 e 院

**沈宜靜 醫師** 臺中榮民總醫院內分泌暨新陳代謝科

**林正介 醫師** 中國醫藥大學附設醫院老年醫學科

**林時逸 醫師** 臺中榮民總醫院高齡醫學中心

**林慶齡 醫師** 國泰綜合醫院內分泌暨新陳代謝科

**徐文俊 醫師** 林口長庚紀念醫院神經內科

**陳亮恭 醫師** 臺北榮民總醫院高齡醫學中心

**陳榮福 醫師** 高雄長庚紀念醫院內分泌暨新陳代謝科

**黃建寧 醫師** 中山醫學大學附設醫院內分泌新陳代謝科

**趙啟超 醫師** 臺大醫院神經部

**韓德生 醫師** 臺大醫院北護分院復健科

**蘇秀悅 營養師** 臺北醫學大學附設醫院營養室

### 共同推薦



社團法人中華民國內分泌學會



中華民國糖尿病衛教學會



台灣老年學暨老年醫學會



台灣神經學學會



台灣復健醫學會



台灣整合照護學會

# 目錄

	序.....	1
	摘要.....	2
	老年糖尿病流行病學.....	5
	老年糖尿病的病生理與篩檢診斷.....	7
	老年糖尿病周全性老年醫學評估.....	10
	老年糖尿病與衰弱 / 肌少症.....	17
	老年糖尿病與失智症.....	22
	老年糖尿病血管併發症與血壓 / 血脂控制.....	30
	老年糖尿病的血糖控制.....	36
	老年糖尿病與低血糖.....	42
	老年糖尿病之運動、營養建議及疾病管理.....	46
	參考文獻.....	53



## 序

2018 年臺灣正式邁入高齡社會，也就是說臺灣 65 歲以上族群已佔總人口數的 14% 以上。隨著老年人數增加，糖尿病盛行的比率也隨之增高，依據 2014 年臺灣健保資料庫流行病學研究，65 歲以上族群男性糖尿病盛行率為 39.2%，女性則為 40.6%。而 65 歲以上糖尿病人佔所有糖尿病人數，男性達到 44.6%，女性 56.3%。老年糖尿病患除會有較高的血管併發症風險外，也會增加各式老年症候群風險，例如多重共病、多重用藥、身體功能下降、衰弱、認知功能障礙、憂鬱、跌倒、尿失禁、失眠、營養不良等，即所謂「老年症候群」，而這些症候群也會影響糖尿病的臨床處置與預後。

目前完全針對高齡糖尿病患的臨床試驗較少，所以老年糖尿病人控制目標仍多依循較年輕糖尿病族群的研究報告，但基於老年糖尿病人臨床表現與照顧需求的特殊性，也需同時考量老年糖尿病共有慢性疾病或併發症、病史時間、認知功能、身體活動功能、家庭支持與預期餘命等因素，訂定個別化控制目標，並適時調整，避免過度治療，同時兼顧療效和安全兩個面向。

本學會為提升醫療人員對於老年糖尿病族群照護的水準，邀請國內內分泌新陳代謝科、神經內科、老年醫學、復健科等專科醫師與衛教師、營養師等，參考國內外相關

指引與文獻，並依據臺灣醫療現況，共同編撰出「臺灣老年糖尿病臨床照護手冊」，內容包括老年糖尿病流行病學、病生理與診斷，周全性老年醫學評估，失智、衰弱症、血管併發症、血糖、血壓與血脂控制、降血糖藥物治療與低血糖、長者自我照顧與運動與營養等章節。另外特別將各章節要點整理成為摘要專章，提供方便參閱。相信這本手冊的內容，可以做為第一線醫療專業人員照護老年糖尿病人的重要參考，進而提供更好的照護品質。

最後，感謝所有參與的專家學者及醫療團隊完成手冊的出版，尤其是林時逸秘書長、李奕德與王俊興兩位副秘書長的幫忙，糖尿病學會秘書處人員的辛勞，以及各相關學會理監事與專家們之指導。本手冊的目的是作為臨床醫療人員在診療老年糖尿病患時的參考，並提升對病患的照護品質，但實際應用時還是建議需要根據每位老年病人的狀況，做個別考慮，這一點是在應用本手冊時，特別要注意的地方。

在此，也敬祝大家身體健康，平安順利！

社團法人中華民國糖尿病學會

理事長

許志恒

## 摘要

2018 年臺灣 65 歲以上人口數已超過 14%，正式邁入高齡社會。隨著老年人口增加，糖尿病盛行率也隨之升高，依據 2014 年臺灣健保資料庫流行病學研究，男性 65 歲年齡層以上的糖尿病盛行率為 39.2%，女性盛行率則為 40.6%。65 歲以上糖尿病人佔所有糖尿病人數，男性為 44.6%，女性 56.3%。

臺灣健保資料庫追蹤研究發現，65 歲以上新發病糖尿病病人，死亡相對風險均高於非糖尿病患者。此外，老年糖尿病患者中，發生心血管併發症相對風險也高於非糖尿病患者。

老年糖尿病人的併發症表現會受到患者年齡及罹病期間長短的影響。老年者新診斷糖尿病時，亦應同時評估可能的糖尿病併發症及其他醫療狀況。

老年糖尿病會增加老年症候群風險，如身體與認知功能障礙、憂鬱、易跌倒、尿失禁、失眠、衰弱、營養不良等，即所謂「老年症候群」。老年症候群除了會降低病人自我照顧能力與生活品質外，也會影響糖尿病的臨床處置與預後。

老年糖尿病患常同時併有一種以上的慢性疾病，而這些共病皆會顯著影響糖尿病控制成效。老年人同時患有糖尿病和多重共病症時，易使老年糖尿病患暴露於多重用藥，增加藥物交互作用、藥物副作用和認知功能不良的機率。

周全性老年醫學評估有助於發現老年人潛在問題，如降低身體與認知功能、衰弱、憂鬱與家庭照護需求等。老年糖尿病

周全性評估應至少包含身體活動功能評估、心理狀態評估、認知功能評估、家庭與經濟狀態等評估構面。

老年糖尿病整合照護，建議以周全性老年醫學評估結果為基礎，除對病人所有疾病做整體回顧，考量疾病治療的臨床證據外，也應了解病患本人及家屬主要關注點，訂定各類疾病處置優先次序，並從最大利益及最小傷害的角度選擇合適治療模式。最後與病患和家屬討論後共同決定，並持續追蹤修正。

肌少症和衰弱是老年糖尿病患重要的合併症之一。老年糖尿病患若併有肌少症或衰弱狀態，日常生活功能和疾病預後通常較差，容易出現嚴重藥物副作用（如：低血糖）。增加跌倒、骨折、罹患其他慢性疾病及死亡的機率。

阻力、耐力和有氧運動都能減緩老化造成的肌肉質量減退現象，改善老年糖尿病人的血糖控制情形。另老年人應攝取足夠的膳食能量及蛋白質，提供肌肉活動和代謝所需。若有需求，亦可適度增加蛋白質攝取量。

第二型糖尿病會提高失智風險。糖尿病患認知功能不良或失智，將顯著影響自我照顧能力、生活品質、依賴程度、治療成果及預後。老年糖尿病人應定期進行認知功能評估。

老年糖尿病人若接受過度治療，或設立太嚴格的血糖控制目標，須注意低血糖和後續發生認知功能障礙的風險。老年糖尿病人若併有衰弱或失智症時，應



適當調整血糖控制目標值。

● 臨床研究顯示，糖尿病患者使用 statins 類藥物治療能夠減少心血管疾病與死亡率，而且在老年糖尿病人 (年齡  $\geq 65$  歲) 也具有同樣的效益。

● 老年糖尿病人者使用 statins 類藥物時，也需考量身體功能、認知功能狀態、衰弱症、共病症、預期壽命，或藥物副作用等因素，而需要調整 statins 類藥物強度或劑量。

● 糖尿病人接受高血壓藥物治療能夠減少心血管疾病，而且在老年糖尿病人也具有同樣效益。

● 美國糖尿病學會與老年醫學會建議老年糖尿病人血壓控制目標應依病患特性做調整，以減少高血壓治療所帶來的副作用。具有良好功能狀態的健康患者，或身體健康與功能狀態略降低者，血壓控制目標建議為收縮壓控制於 140 mmHg 以下，舒張壓控制於 90 mmHg 以下。如身體已處於末期慢性病狀態，認知及身體機能中等至嚴重異常之病患，收縮壓可控制於 150 mmHg 以下，舒張壓控制於 90 mmHg 以下。

● 老年糖尿病患者的血糖控制，需同時考量患者有哪些慢性疾病或併發症、糖尿病史時間、認知功能、日常生活功能、預期餘命與家庭社會支持等因素，訂定個別化控制目標，並依病人病情變化適時調整，避免過度治療導致低血糖，同時兼顧療效和安全兩個面向，達到降低併發症、維持日常活動功能與生活品質的目標。

● 美國糖尿病學會與老年醫學會建議，老年糖尿病人如具有良好健康狀態與身體功能，少共病而且可預期壽命仍長，糖化血色素控制目標建議與一般患者接近，控制

於 7.5% 以下。如身體健康狀態下降又具有多重共病，日常活動功能已有輕中度障礙，或有輕中度認知障礙，糖化血色素控制目標建議為 8.0% 以下。至於身體狀態差，已需要長期機構照護或患有末期慢性疾病，嚴重認知障礙，建議糖化血色素控制於 8.5% 以下或主要避免高血糖急性症狀即可。

● 老年糖尿病用藥選擇上，應盡量簡化處方，並避免發生低血糖。發生低血糖風險高者，建議選用較不易造成低血糖的降血糖藥物。

● Metformin 一般建議為老年第二型糖尿病病人之第一線用藥。磺醯脲類及非磺醯脲類促胰島素分泌劑引發病人低血糖的風險較高，使用時應特別留意。如需選用建議老年糖尿病人宜使用短效型的磺醯脲類藥。Thiazolidinedione 類藥物，較不會增加低血糖風險，但用於有鬱血性心衰竭、骨折風險的病人時，應謹慎使用。二肽基酶 -4 (DPP-4) 抑制劑不會增加心血管不良事件的風險，但某些個別藥物對心臟衰竭住院之風險，仍需評估與注意。試驗研究次族群分析顯示在老年糖尿病人 (年齡  $\geq 65$  歲或  $\geq 75$  歲)，具有同樣的心血管疾病與藥物安全性。鈉-葡萄糖共同輸送器 -2 (SGLT-2) 抑制劑能降低心血管事件，此外，對降低心衰竭住院及糖尿病慢性腎病減緩也有助益。試驗研究次族群分析顯示在老年糖尿病人 (年齡  $\geq 65$  歲) 也具有同樣的降低心血管事件效果，但需注意如泌尿道及生殖器感染、血容量不足，姿勢性低血壓和體重減輕的風險。

● 臨床試驗顯示類升糖素肽 -1 受體促效劑 (GLP-1 RAs) 對降低心血管疾病有所助益，而在老年糖尿病人 (年齡  $\geq 60$  或  $\geq 65$

歲) 也具有同樣效果。但類升糖素肽 -1 受體促效劑可能造成體重減輕，是否導致肌少症仍待研究資料釐清。

👉 胰島素劑型與劑量應依病人各自血糖目標調整。每日一次的基礎胰島素治療，因低血糖風險相對較少，為許多老年糖尿病人合理的胰島素治療選項。

👉 低血糖是老年糖尿病血糖控制的重要議題。嚴重低血糖會顯著增加之後發生心血管事件與死亡風險。低血糖事件次數越多，發生失智症的風險有升高趨勢。

👉 營養不良、肝腎功能障礙、以及使用胰島素及磺醯脲類藥物等，都是老年糖尿病人發生低血糖的風險因子。具衰弱、身體活動功能障礙、或嚴重共病的老年糖尿病患者，應調整血糖控制目標。

👉 老年人的糖尿病自我管理與支持 (diabetes self-management education/support) 內容除包含控制血糖藥物使用、自我血糖監測、體重控制、運動、營養等相關知識外，也應涵括評估老年症候群症狀、心理狀態，個人喜好，並讓病人、家人、親友或照顧者主動參與治療計畫，訂定共同目標。

👉 適當運動可以改善老年糖尿病人肌肉質量及強度、身體活動等狀態，並能改善胰島素抗性，幫助血糖控制與降低心血管併發症風險。

👉 老年糖尿病人營養及飲食評估，應考慮其飲食喜好與習慣、健康認知、食物製備環境、牙口及身體健康情況，給予個人化的營養計畫與建議，並注意老年人易缺乏的營養素及症狀。



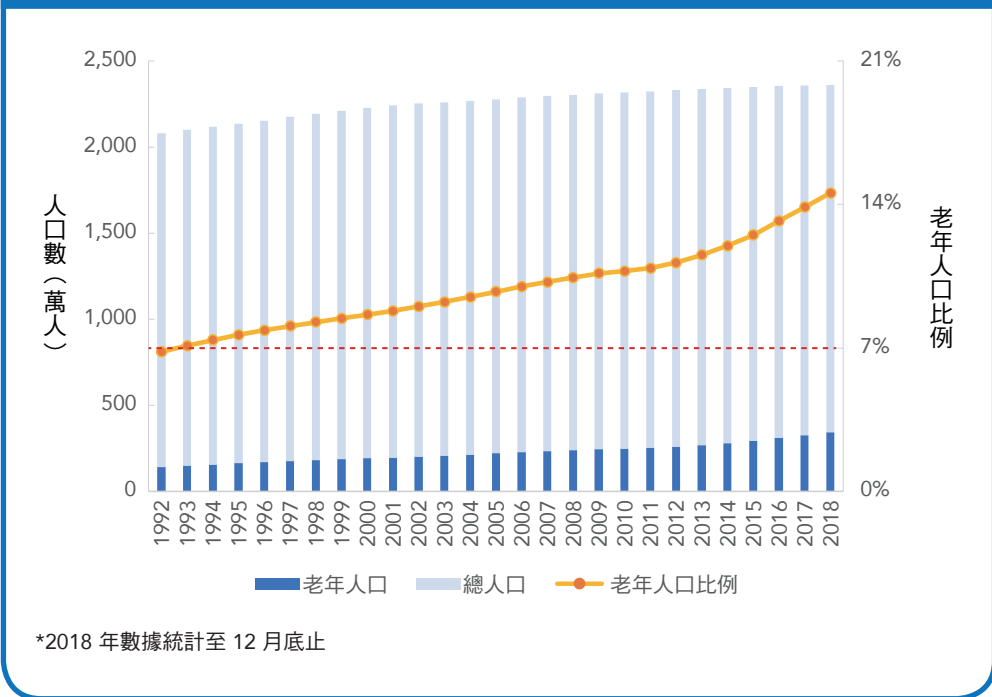
# 老年糖尿病流行病學

## 緒論

世界衛生組織定義 65 歲以上老年人口佔總人口比率達到 7% 時稱為「高齡化社會」，達到 14% 是「高齡社會」，若達 20% 則稱為「超高齡社會」。根據內政部戶政司統計，我國老年人口比率在 1993 年便超過 7%，進入高齡化社會；至 2018 年 3 月，我國 65 歲以上老年人口佔總人口比率已達 14.05%，正式邁入高齡社會。截至 2018 年 12 月底，臺灣總人口共計 2,358 萬 8,932 人，其中 65 歲以上族群多達 343

萬 3,517 人，已佔總人口的 14.56%<sup>1</sup>。隨著老年人口日益增加 (如下圖 1<sup>1,2</sup>)，諸如糖尿病等慢性疾病盛行比率也越來越高，而如何處置與照護老年相關慢性疾病也越來越受到重視。本手冊將探討老年第二型糖尿病流行病學、病生理、診斷、血管併發症、血糖控制與藥物治療、低血糖、糖尿病自我照護、運動與營養等主題，並討論糖尿病合併衰弱、肌少症、失智症或老年症候群時，其評估與處置照護。

圖 1. 1992-2018 年臺灣老年人口與比例<sup>1,2</sup>





## 老年族群糖尿病流行病學

### 糖尿病

老年的定義依文獻不同而異，一般多以 65 歲或以上族群為老年人，但介於 50–64 歲者，因生理狀況而顯著影響運動、身體活動者也可定義為老年<sup>3-5</sup>。2017 年，全球 20 至 79 歲的人口中，估計約 4 億 2,500 萬人罹患糖尿病，且預估 2045 年罹病人數將多達 6 億 2,900 萬人<sup>6</sup>，其中年齡大於 65 歲以上者約佔三分之一。臺灣的糖尿病人口亦逐年增加，根據 2005–2014 年臺灣之健保資料庫調查(未發表文獻資料)，糖尿病人數由 2005 年的 132 萬人(女性 65 萬人、男性 67 萬人)，增加至 2014 年的 220 萬人(女性 107 萬人，男性 113 萬人)，標準化盛行率(standardized prevalence)也從 4.57% 上升至 6.45%。以 2014 年為例，年齡 65 歲以上國人糖尿病盛行率為 39.9%；男性為 39.2%，女性為 40.6%。又 65 歲

以上糖尿病人佔所有病人數 50.3%；男性 44.6%，女性為 56.3%。

根據衛生福利部國民健康署健康促進統計年報<sup>7</sup>，2013 年至 2016 年高血糖或糖尿病的盛行率為 11.6%，高於 2005 年至 2008 年的 8.5%。65 歲以上族群，高血糖或糖尿病的盛行率為 29.8%，其中 65 歲以上男性之盛行率為 32.9%，女性則為 27.0%。一項國內健保資料庫 10 年追蹤研究發現，65 歲以上新發病(new-onset)糖尿病病人，於男性族群之死亡相對風險(relative risk)為非糖尿病患者的 1.23 倍(95% CI, 1.16–1.30)；於女性族群則為 1.27 倍(95% CI, 1.19–1.35)<sup>8</sup>。此外，糖尿病患者中，10 年內發生心血管併發症相對風險也高於非糖尿病患者(8.9% vs. 5.8%)，而男性和女性的相對風險分別為 1.54(95% CI, 1.36–1.75)及 1.70(95% CI, 1.43–2.02)<sup>8</sup>。



## 老年糖尿病的病生理與篩檢診斷

### 緒論

老年糖尿病患者與年輕患者的病生理變化和表現症狀有很大的差異，尤其是同時有多種共病，無法獨立活動 (functional dependence)、衰弱 (frailty) 和失智 (dementia) 者。治療處置老年糖尿病，

醫療人員必須了解老年糖尿病患者的病生理，以確實掌握老年糖尿病患者的病況與其可能發展<sup>3,5</sup>。本節將簡述老年糖尿病患的病生理學變化、篩檢及診斷準則。

### 老年糖尿病的病生理學變化

人體步入老年後各項器官功能明顯隨年齡退化，影響身體調控血糖的能力。以下介紹最重要的幾項病理生理學變化：

#### 1. $\beta$ 細胞數量減少，功能衰退

步入老年後，人體胰臟分泌胰島素 (insulin) 的  $\beta$  細胞數量將逐漸減少，分泌胰島素的功能和對外來刺激的反應也略為減退<sup>9-11</sup>。早期研究發現，暴露高血糖狀態時，老年族群胰島素分泌速度及總量顯著低於年輕及中年族群；因此老年血糖控制不良的初期表現可能以葡萄糖耐受性不良 (impaired glucose tolerance) 或飯後高血糖為主，而非空腹血糖異常<sup>12-14</sup>。美國 Baltimore 追蹤研究發現，葡萄糖耐受正常的中年人 (平均年齡  $52.9 \pm 16.6$  歲) 於 10 年追蹤期間，出現飯後 2 小時血糖過高的比率為 48%，空腹血糖過高則為 14%<sup>15</sup>。 $\beta$  細胞若持續因高血糖或胰島素阻抗 (insulin resistance) 而產生負荷過度，也將導致後續老年糖尿病風險增加<sup>16</sup>。 $\beta$  細胞功能衰退不僅與老年糖尿病發生率有關，也可能獨

立影響糖尿病併發症的相關症狀，如：心血管功能不良<sup>17</sup>、腎臟功能衰退<sup>18</sup>等。

#### 2. 胰島素阻抗

歐洲胰島素阻抗研究組織 (European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR) 研究發現胰島素敏感度會依年齡增加而下降，不過兩者的關聯性因校正身體質量指數 (body mass index, BMI) 而消失<sup>14</sup>。老化後胰島素阻抗性的現象可能來自於腹部脂肪組織增生、骨骼肌肉量降低、生理活動減少、粒線體功能不全、荷爾蒙分泌減退、氧化壓力和慢性發炎等<sup>19,20</sup>。30 歲之後，人體脂肪以外的體重 (lean body mass)、骨骼肌肉量及強度皆逐步下降，取而代之的是脂肪組織增生，且會影響骨骼肌的組成與功能<sup>21,22</sup>。骨骼肌原是全身使用血糖量最大的器官，老年人骨骼肌肉量和強度顯著下降且肌纖維縮小，將使骨骼肌取用血糖的能力降低，不利於全身血糖的恆定<sup>23</sup>。脂肪組織增加則會進一步提高各種發炎前驅物 (pro-inflammatory adipokine) 和細胞

激素 (cytokine) 的分泌，包括 interleukin (IL) -6、IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 。這些促進發炎的分子常出現在與胰島素有關的器官 (如脂肪組織、肝臟、腸道、胰臟、骨骼肌) 中，使器官組織的氧化壓力升高，進而提高胰島素阻抗現象，妨礙血糖調控<sup>24-27</sup>。

### 3. 老化伴隨的慢性發炎 (Inflammaging)

老化伴隨的慢性發炎 (inflammaging) 是老化與慢性疾病的重要關聯因子<sup>28</sup>，對於代謝症候群、糖尿病、衰弱、心血管疾病、癌症及認知功能障礙發生，都扮演重要角色，而且會增加大血管、小血管併發症及死亡的風險<sup>29</sup>。至目前為止，老化伴隨

的慢性發炎尚無統一的診斷標準或生化指標，但通常可發現 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8、C-reactive protein (CRP) 有增多的現象<sup>27</sup>。這些發炎前驅物增加會提高胰島素阻抗性、血糖耐受不良及糖尿病的風險，且與老年人肌少症及脂肪組織增生有關，形成惡性循環<sup>26,30</sup>。

### 4. 肝臟老化

老年後，肝臟內血流每年約減少 1%，肝細胞數量、代謝解毒功能和胰島素控制肝糖的能力隨之下降<sup>31</sup>，雖然也有小型研究指出老年族群與年輕族群相比，其肝臟製造肝糖的能力及肝臟組織的胰島素敏感性沒有明顯差異<sup>32</sup>。

## 老年糖尿病的篩檢

研究顯示第二型糖尿病診斷時的年齡與大血管併發症及死亡風險呈顯著正相關；因此積極進行老年糖尿病的篩檢非常重要<sup>33</sup>。美國糖尿病學會 (American Diabetic Association, ADA) 建議，45 歲以上成人應每 1-3 年檢查一次空腹血糖、HbA1C 或口服葡萄糖耐受試驗<sup>34</sup>。衛生福利部國民健康署亦提供整合性篩檢，篩檢項目也包含糖尿病，40-64 歲的民眾，建議每 3 年篩檢一次；而針對 65 歲以上的民眾，建議每年篩檢一次<sup>35</sup>。一項針對臺灣老年族群觀察研究發現，臺灣 65 歲以上老年人口之糖尿病 5 年累積發生率 (cumulative incidence) 為 6.8%，高血壓、蛋白尿、空腹血糖值異常、血中總膽固醇

偏高為新發糖尿病之獨立風險因子<sup>36</sup>。老年糖尿病患先出現的表徵可能較輕微而容易被忽略，如：認知或感官功能減退，因老年患者常出現疲勞、低血壓、認知功能衰退等症狀亦常被歸因於老化，而延遲糖尿病的診斷。另外，由於腎臟對葡萄糖再吸收的閾值 (renal threshold for glucose) 隨年齡增加而提高，許多老年糖尿病患者在臨床上並無明顯的典型三多症狀 (吃多、喝多、尿多)，因此常因其他併發症，如神經病變、腎病變、或其他血管問題就醫才被診斷。因此醫療人員應了解老年糖尿病的風險因子及相關症狀，提高臨床診療時的警覺性及敏感度<sup>34</sup>。



## 老年糖尿病的診斷

根據 2018 年臺灣糖尿病臨床照護指引建議，糖尿病診斷指標包含糖化血色素、空腹血漿葡萄糖濃度、口服葡萄糖耐受試驗及高血糖症狀 (表 1)<sup>37</sup>。美國糖尿病學會建議，診斷糖尿病之指標 (空腹血糖  $\geq 126$  mg/dL、口服 75 g 葡萄糖耐受試驗 2 小時後血糖  $\geq 200$  mg/dL 或 HbA1C  $\geq 6.5\%$ ) 應於不同時間點重複測量，以確立糖尿病診斷的正確性。空腹血糖正常但葡萄糖耐受試驗 2 小時血糖  $> 200$  mg/dL (isolated postload hyperglycemia) 的族群，無法以空腹血糖篩檢測出，尤其是在老年糖尿病人<sup>38</sup>。

美國研究調查顯示，若僅測量空腹血糖和糖化血色素，可能有高達 1/3 的老年糖尿病患者被漏診<sup>34</sup>。另外需注意 HbA1C 雖然已是診斷成人糖尿病的指標之一，但因 HbA1C 會隨著年齡增加而緩慢上升，所以欲以 HbA1C 診斷老年糖尿病時，尤其對 HbA1C 微幅升高 (如 6.5%–7%) 的老年人，應同時考量其他血糖診斷指標<sup>5</sup>。老年人因比其他年齡糖尿病患者更容易有下肢循環障礙、心肌梗塞、視覺障礙、末期腎病、急性高血糖等情形，所以當高齡者診斷糖尿病時，亦應同時評估可能的糖尿病併發症及其他醫療狀況<sup>34</sup>。

表 1. 糖尿病的診斷標準<sup>37</sup>

1. 糖化血色素 $\geq 6.5\%$	或
2. 空腹血漿葡萄糖 $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L) 空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量	或
3. 口服葡萄糖耐受試驗 第 2 小時血漿葡萄糖 $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L)	或
4. 高血糖症狀 (包括多尿、頻渴和體重減輕) 且隨機血漿葡萄糖 $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 口服葡萄糖耐受試驗需依照世界衛生組織規定，使用 75 g 的無水葡萄糖溶於 300 mL 的水中。</li> <li>✓ HbA1C 的檢測方法宜有 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 的認證或符合 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) reference assay。</li> <li>✓ 雖然即時檢驗 (point-of-care testing) 較方便，但目前仍不建議採用即時檢驗測定 HbA1C 來診斷糖尿病。</li> <li>✓ 貧血和血色素疾病的病人建議以血漿葡萄糖值來診斷糖尿病。</li> <li>✓ 當數值在診斷標準附近時，建議進行重複測試以確認檢驗結果。</li> </ul>	

## 老年糖尿病周全性老年醫學評估

### 緒論

老年糖尿病患常同時併有多種疾病、身體功能和認知障礙，且可能有許多無法明確歸類至特定疾病的症狀，如憂鬱、跌倒、尿失禁、失眠、衰弱、營養不良等，即所謂「老年症候群 (geriatric syndrome)」。老年症候群除了會降低病人自我照顧能力與生活品質外，也會影響糖尿病的臨床處置與預後<sup>39</sup>。另外老年糖尿病患生活品質也與老年症候群有關，其中包括慢性疼痛、憂鬱、跌倒、排尿障礙等<sup>40</sup>。有鑑於老年糖尿病人的

病況複雜且個體差異大，國際糖尿病學會 (International Diabetes Federation, IDF) 建議，診斷老年糖尿病和決定治療方式時應由跨團隊專業人員進行完整評估，為每位患者打造個人化照護方案<sup>39</sup>。美國糖尿病學會進一步指出，老年糖尿病患的評估和照護應涵括醫療 (medical)、心理 (psychological)、功能性 (functional) 和社會性 (social) 四個構面，配合定期糖尿病併發症篩檢，為病患謀求最大照護和治療效益<sup>41</sup>。



### 老年症候群與糖尿病之相關性

老年症候群指老年人因年紀增長，各方面健康狀態和器官功能退化，各類慢性疾病等，而導致的臨床合併症狀。它包括功能障礙 (functional disability)、憂鬱、跌倒、譫妄、尿失禁、營養不足、認知障礙等。這些症狀常見於老年患者，對生活品質及病患功能有重大影響，但往往不易歸類為典型疾病。2000 年起，以老年症候群一詞涵括<sup>42,43</sup>。老年糖尿病與老年症候群盛行率及發生率有關。美國研究發現 ≥60 歲社區糖尿病患合併有身體活動功能障礙的

比率為 15% (男性) 和 32% (女性)，無糖尿病者則為 8% (男性) 和 14% (女性)<sup>44</sup>。與同齡無糖尿病者相比，老年糖尿病患憂鬱症風險提高 1.31 倍 (23.5% vs. 19.0%; HR, 1.31; 95% CI, 1.07–1.61)<sup>45</sup>。使用非胰島素類藥物與胰島素的女性糖尿病患，跌倒風險分別升高 1.68 倍 (OR, 1.68; 95% CI, 1.37–2.07) 和 2.78 倍 (OR, 2.78; 95% CI, 1.82–4.25)<sup>46</sup>。女性尿失禁風險升高 1.21 倍 (95% CI, 1.02–1.43)<sup>47</sup>。營養評估 (mini nutrition assessment) 則顯示，營養



不良風險會較為增加<sup>48</sup>。另老年人併有糖尿病時，總失智的相對風險為 1.47 (95% CI, 1.25–1.73)，阿茲海默症風險比為 1.39 (95% CI, 1.16–1.66)，血管性失智的相對風險為 2.38 (95% CI, 1.79–3.18)<sup>49</sup>。瑞典長期追蹤研究發現，60 歲以上糖尿病前期及糖尿病患者出現認知功能障礙的比例顯著較無糖尿病的同齡者高，且會合併有腦白質組織 (white matter) 減少及出現小血管病灶 (microvascular lesions)；另外腦白質減退的現象，也出現在無失智或認知功能障礙之糖尿病患者身上<sup>50</sup>。此外，老年糖尿病患的內耳功能顯著較同年齡非糖尿病患弱，容易出現聽力不良，且較常從高

音頻聽力開始減退。另一華人研究指出，60 歲以上第二型糖尿病患者會伴有衰弱，盛行率約為 15.1%，另 37.7% 為衰弱前期 (prefrail)<sup>51</sup>。而此衰弱前期和衰弱表現與日常生活活動能力分數、活動受限及糖尿病腎病變風險與住院呈顯著正相關<sup>51</sup>。臺灣老年人出現身體活動功能障礙的風險因子則包括女性、75 歲以上和糖尿病。與沒有糖尿病的老年族群相比，男性糖尿病患活動功能障礙主要是日常生活自理能力，女性糖尿病患則為工具性活動功能障礙 (如逛街購物、處理金錢、搭車旅行)<sup>52</sup>，此外，老年糖尿病患其他老年症候群症狀的風險也顯著高於無糖尿病的同齡族群。

## 多重共病症對老年糖尿病的影響

對老年人來說，糖尿病極少以單一疾病形式存在，常併有各種不同的健康不良狀態或慢性疾病。國外統計資料顯示，近 6 成的老年糖尿病患同時併有一種以上的慢性疾病<sup>53-55</sup>，同時併有 4 種以上慢性疾病者則高達 4 成<sup>56</sup>。常見於老年糖尿病患的共病症和健康問題包括心血管疾病 (如高血壓、心衰竭、中風)、排尿障礙、憂鬱、骨關節炎、肥胖、內分泌疾病等<sup>57</sup>。而這些共病皆會顯著影響糖尿病控制成效，且隨年齡增長而更加顯著<sup>58</sup>。老年人糖尿病合併多種共病症時，亦應評估病患自覺疾病影響生活的程度，此外，多種共病症需要同時使用多種藥物治療，易使老年糖尿病患暴露於多重用藥 (polypharmacy) 的風險

之中。英國長程追蹤研究顯示，60 歲以上老年人同時使用 4 種以上藥品，2 年內跌倒機率提高 18%；同時使用 10 種以上藥品，2 年內跌倒機率提高 50%<sup>59</sup>。臺灣民眾多重用藥的情形較其他國家更普遍，尤其是老年人。2001–2002 年統計研究指出，養護機構老年人同時使用 5 種或 10 種以上藥品的比率分別為 81% 和 38%<sup>60</sup>。老年人多重用藥除了會提高跌倒風險之外，亦會增加藥物交互作用、藥物副作用和認知功能不良的機率<sup>61,62</sup>。臺灣健保資料庫分析指出，老年人使用 5 種以上藥物時，輕度認知功能不良和失智的勝算比 (odds ratio) 為 1.75 和 2.33<sup>63</sup>。因此，評估和治療老年糖尿病時應將多重用藥一併納入考量。

## 周全性老年醫學評估

周全性老年醫學評估 (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) 常被用來評估超高齡 (如年紀大於 80 歲)、具多重複雜疾病或老年症候群、近期身體功能改變、或有心理認知功能問題 或有家庭社會支持問題的老年人。它除了有助於發現老年人諸如身體或認知功能降低、衰弱、憂鬱與家庭照護需求等潛在問題外，也有助於恢復或維持老年人生活功能和生活品質，甚至降低入住護理之家的機率及死亡率<sup>64-66</sup>；老年糖尿病患者，常有多重疾病、伴隨老年症候群或心理家庭社會支持等問題，所以周全性老年醫學評估亦適用於老年糖尿病患的評估<sup>39,67,68</sup>。CGA 的優點是能全面性評估老年人的健康狀態、醫療與家庭照護以及經濟與社會支持需求、日常生活功能及生活品質，並為病人打造個人化照護計畫，不但能增進醫療和復健治療的成效，也能協助預防可能的併發症或緊急住院需求。對於年齡越大 (如 80 歲以上)、醫療疾病及健康需求越複雜 (如罹患癌症、失智症、衰弱或生活無法自理者)、或曾住院的老年人來說，CGA 的好處更加明顯<sup>66,68,69</sup>。執行 CGA 評估的團隊通常由不同背景的健康照護專業人員組成，包含醫師、護理師、社工師、復健師、營養師、藥師、心理師等；依評估機構的可行性和被評估對象的需求而有所不同。學者建議，老年糖尿病患的 CGA 應包含五個構面：生理功能評估、心理功能評估、智能功能評估、社會經濟狀態評估和病人偏好<sup>68</sup>。

### 身體功能評估 (Physical assessment)

此項目的為評估老年人日常生理和身

體活動功能，可分為三個層次：日常生活活動 (Activity of Daily Living, ADL) 功能；工具性日常生活活動 (Instrumental Activity of Daily Living, IADL) 功能；進階性日常生活活動 (Advanced Activity of Daily Living, AADL) 功能，但 A A D L 在台灣臨床較少使用。此外，還應包括感官功能評估、步態與平衡功能評估、營養評估等<sup>70</sup>。

#### 1. 日常生活活動 (ADL)

代表個人維持基本生活所需的能力，如進食、穿衣、沐浴、如廁、移轉位、穿脫衣褲、大小便控制等；通常使用巴氏量表 (Barthel index) 評估。

#### 2. 工具性日常生活活動 (IADL)

代表個人獨立生活於家中所需具備的能力，如購物、整理家務、理財、備餐、搭乘交通工具、使用電話、洗衣、服藥等。

#### 3. 進階性日常生活活動 (AADL)

代表個人完成社會、社區和家庭角色的程度，及參與娛樂、運動、休息或職業事務的能力。如外出旅行、與朋友聚會、打球等。

#### 4. 感官功能評估

主要包括視力與聽力評估。視力可使用 Snellen 視力量表評估，或直接請受檢者閱讀報章雜誌的標題與內文。聽力評估則可在受檢者背後約 15 公分處輕聲說話，請受檢者複誦或使用聽力檢測儀評估。

#### 5. 步態與平衡功能評估

在門診進行評估時，最常用的是起



身行走測試 (Get-Up and Go Test 或 Timed Up-and-Go Test)。執行方法是請受測者坐於直背的椅子上，盡量不用扶手而快速站立，接著用最快速度往前行走 3 公尺，再轉身走回原點坐下。評估的重點包括坐姿平衡度、由椅子站起來的移動狀態、行走的步伐與穩定度、是否能穩定地轉圈、總花費時間等。10 秒內完成所有動作者為健康老年人；10–20 秒內達成則屬於可自行外出、不須輔具者；20–30 秒內完成不建議獨自外出，且建議使用輔具；30 秒以上才完成者，屬於高度跌倒風險之老年人。此外，改良式 Romberg 方法可用以檢測站立時的平衡性，協助偵測老年糖尿病患常見的下肢問題，包括關節炎、周邊神經病變、足部問題、肢體無力及疼痛等。

## 6. 營養評估

營養是糖尿病照護中非常關鍵的一環。老年人常併有營養不良的問題，且會因生理狀態 (如疾病、疼痛、牙齒功能等) 和心理狀態 (如憂鬱症、失智症等) 而加重。評估老年人營養狀態最常用的工具是體重減輕的程度、食慾及生化檢查值。當體重在一個月內減輕 5% 以上或 6 個月內減輕 10% 以上，即為有意義的體重喪失。若病患合併有體重降低、食慾不振、衣著變鬆，則為營養不良的高風險群。常用於檢測營養不良的生化指標包括白蛋白 (albumin)、膽固醇 (cholesterol)、血色素、淋巴球數量等。另也可使用迷你營養評估量表進行全面性的評估。

## 心理功能評估 (Psychological assessment)

研究發現，憂鬱症是老年人最常見的疾病之一；且老年糖尿病與憂鬱症盛行率

有顯著的關聯性<sup>71</sup>。老年憂鬱症篩檢可使用老年憂鬱症量表 (Geriatric Depression Scale, GDS) 評估，最簡易的版本是請受檢者根據最近一星期的狀況回答 5 項問題；2 分以上即可判定為憂鬱症高風險群。

除此之外，老年人心靈層面的需求與寄託亦應一併評估；包括宗教信仰、心理支持來源、家庭功能等。這些因素對老年人健康狀態及糖尿病的長期控制相當重要。

## 認知功能評估 (Mental function assessment)

對老年糖尿病患而言，認知功能障礙影響了自我照護能力、用藥安全和緊急事故的處理能力 (如低血糖)，應定期審慎執行評估。常用的評估工具包括簡易智能狀態測驗 (Mini-Mental Status Examination, MMSE)、簡易心智狀態問卷調查表 (The Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ)、迷你認知評估 (Mini-Cog assessment) 等。MMSE 是一項總分為 30 分的量表，若受檢者的教育程度為國中以上，得分低於 24 分代表受檢者可能有認知功能異常；小學程度為 21 分，未受教育者為 16 分。SPMSQ 則是一項 10 個問題的問卷，答錯 2 題以上則可能有心智功能缺損。迷你認知評估更簡易，由畫時鐘測試和複述及記憶三個名詞組成，適用於時間有限的門診。

## 社會經濟狀態評估 (Socio-economic conditions assessment)

老年人的社會功能及經濟狀態評估與完整有效的糖尿病照護計畫有關，其中包含老年人對自己生活的期望與安排、社交活動與嗜好、與家人親友的關係、家人親友對老年人的期望、財務經濟現況等。除



此之外，也應評估主要照顧者的身心需求和負擔，適時建議或提供援助資源，增進照護效能。

### 個人偏好 (Patient's preference)

糖尿病是一項需要病患高度配合的疾病，病患的個人偏好及信念會顯著影響疾

病控制和治療效果。因此在評估與設計老年糖尿病患照護計畫時，應先審慎了解病患的生活習慣、個人對健康和疾病治療的期待與接受度、醫囑配合度、價值觀、家庭支持系統等，鼓勵病患表達意見並參與決策，為病患量身打造有效而實際可行的照護模式。

## 依據周全性老年醫學評估結果，擬定老年糖尿病照護策略

由於全球人口快速老化，老年糖尿病及老年症候群的發生率越來越高，而老年糖尿病患的表現與處置又會因老年症候群而有很大的差異；因此世界各國相關醫學會越來越重視老年人的整合式健康照護<sup>72</sup>。英國學者於 2018 年提出一項老年糖尿病患的整合照護建議，鼓勵專業人員在治療老年糖尿病患前應進行全面整合性評估，為患者設定個人化照護模式與目標，以達到適當血糖控制、降低併發症和提升生活品質的目的<sup>73</sup>。臺灣研究亦建議，新診斷的老年糖尿病患應

依年齡、病程、共病症和功能狀態擬定個人化治療模式，以期降低低血糖發生率及其他不良後果<sup>8</sup>。對老年糖尿病患進行評估時，建議以周全性老年醫學評估為基礎，搭配以病人為中心的個別化照顧思維。除了對病人所有疾病做整體回顧，考量疾病治療的臨床證據外，也應了解病患本人及家屬主要關注事項，訂定各類疾病處置優先次序，並從最大利益及最小傷害的角度選擇合適治療模式，最後與病患和家屬討論後共同決定，並持續追蹤修正<sup>74</sup>。



## 老年糖尿病與衰弱 / 肌少症

### 緒論

肌少症 (sarcopenia) 和衰弱 (frailty) 是老年糖尿病患重要的合併症之一。肌少症是指骨骼肌肉質量、強度及功能隨著年齡增加而減退，衰弱則是個人遇到外在壓力時易受傷害，導致生理、心理或社會機能發生障礙的狀態。老年人肌少症常被認為是衰弱的前驅表徵之一，兩者臨床表現和定義相當類似，且都與老年人日常生活功能退化、活動受限、複雜醫療需求及死亡風險相關<sup>75</sup>。世界各國調查研究指出，肌少症可能影響一半以上的老年人；老年糖尿病患者的衰弱盛行率較同年齡非糖尿病患者高 3 至 5 倍<sup>76</sup>。老年糖尿病患者較易衰弱，而衰弱可能比年齡或共病症，更適合作為預測老年糖尿病患者發生併發症或死亡的指標<sup>5</sup>。衛生福利部國民健康署長期追蹤臺灣中老年人身心社會生活狀況發現<sup>77</sup>，從事各項日常生活活動沒有任何困難者，佔全體 65 歲以上族群的 84.8%，然而於 75 歲以上族群卻僅佔 74.1% (男性 78.2%，女性 70.7%)，顯示約每 4 名 75 歲以上老人即有 1 人對任一日常

生活活動感到困難，尤以女性較男性普遍。另外，國家衛生研究院臺灣老年人肌少症轉譯研究 (Sarcopenia and Translational Aging Research in Taiwan, START) 團隊整併了 5 份 2003 年至 2012 年間以臺灣社區老人為研究對象的世代研究，發現 65 歲以上老人肌少症 (sarcopenia) 的盛行率為 7.3% (女性為 6.5%，男性為 8.2%)，而且肌少症的嚴重程度與日常生活活動困難顯著有關<sup>78</sup>。

老年糖尿病患者若併有肌少症或衰弱狀態，日常生活功能和疾病預後通常較差，容易出現嚴重藥物副作用 (如低血糖)。相對的，糖尿病也會提高老年人肌少症和衰弱風險，增加跌倒、骨折、罹患其他慢性疾病及死亡的機率<sup>79</sup>。此外，長期照顧體系或居住於養護機構的老年人常同時併有多種健康或醫療問題，是衰弱的高風險群，更需要謹慎管理和控制糖尿病。醫療團隊應了解肌少症和衰弱的定義、風險因子、篩檢及介入方式，對併有肌少症或衰弱的老年糖尿病患者提供全人照護。

### 肌少症的定義和診斷標準

目前有不同學術研究組織提出肌少症的診斷標準，包括：國際肌少症工作小組 (International Working Group on Sarcopenia, IWGS)、歐洲老年肌少症工作小組 (European Working Group on Sarcopenia in Older People,

EWGSOP)、亞洲肌少症工作小組 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 和美國國衛院生物標誌聯盟肌少症研究計畫 (The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project, FNIH)。

這些研究組織提出的臨床檢測項目包括行走速度 (gait speed)、握力強度 (grip strength) 和肌肉質量，唯診斷數值略有不同 (表 1)<sup>80-82</sup>。另外，2013 年 SARC-F 問卷則以病患主觀自評為主，包含 5 個項

目：肌肉強度 (是否能提 10 磅的重物)、行走 (是否能於房間內行走)、由椅子上站起、爬樓梯 (是否能爬 10 階樓梯) 及跌倒 (過去 1 年內曾跌倒幾次)，已翻譯為多國語言且廣泛用於肌少症相關研究<sup>83,84</sup>。

表 1. 肌少症診斷標準<sup>80-82</sup>

<b>International Academy of Nutrition and Aging (IANA)</b>	正常步行速度 <1.0 m/s 肌肉量：ASM/ht <sup>2</sup> ≤7.23 kg/m <sup>2</sup> (男性)；ASM/ht <sup>2</sup> ≤5.67 kg/m <sup>2</sup> (女性)
<b>EWGSOP</b>	正常步行速度 ≤ 0.8 m/s 握力 <30 kg (男性)；握力 <20 kg (女性) 肌肉量：ASM/ht <sup>2</sup> <7.23–7.26 kg/m <sup>2</sup> (男性)；ASM/ht <sup>2</sup> ≤5.50–5.67 kg/m <sup>2</sup> (女性)
<b>AWGS</b>	正常步行速度 < 0.8 m/s 握力 <26 kg (男性)；握力 <18 kg (女性) 肌肉量：ASM/ht <sup>2</sup> <7.0 kg/m <sup>2</sup> (男性)；ASM/ht <sup>2</sup> ≤5.4 kg/m <sup>2</sup> (女性)
<b>FNIH</b>	正常步行速度 < 0.8 m/s 握力 <26 kg (男性)；握力 <16 kg (女性) 肌肉量：ASM/BMI <0.789 m <sup>2</sup> (男性)；ASM/BMI ≤0.512 m <sup>2</sup> (女性)

## 肌肉量

肌肉量的測量為四肢骨骼肌肉質量/身高<sup>2</sup> (appendicular skeletal muscle mass/squared height, ASM/ht<sup>2</sup>; height-adjusted skeletal muscle index, hSMI)、ASM/體重 (weight-adjusted skeletal muscle index, wSMI) 或 ASM/身體質量指數 (body mass index, BMI) 等，臨床上常用雙能量 X 光吸收儀 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、生物電阻測量分析 (bio-impedance analysis, BIA)、電腦斷層和核磁共振影像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等檢測，但因費用及輻射暴露的考量，無法廣泛用於一般檢驗。臺灣流行病學資料顯示 hSMI 與握力、心肺功能、行走速度等相關性優於 wSMI，目前建議以 hSMI 為肌肉量的判定標準<sup>85</sup>。國家衛生研究院整合臺灣多

項研究結果，以 20–40 歲年輕族群肌肉量的兩個標準差或正負 20% 為切點，定義男性 ASM/ht<sup>2</sup> <6.76 kg/m<sup>2</sup>、女性 ASM/ht<sup>2</sup> <5.28 kg/m<sup>2</sup> 為肌少症<sup>78</sup>。若以儀器測量肌肉量受限於設備及實務條件，可以小腿圍取代，唯目前較缺乏大型完整研究資料，作為統一準則<sup>86</sup>。根據一項 1,839 位平均 63.9 歲臺灣老年人的研究探討 ASM 與小腿圍之相關性，ASM 與小腿圍迴歸係數 (R<sup>2</sup>) 為 0.864 (standard error of estimate of the regression model =1.53 kg)，理想的小腿圍切點為男性 33 cm (敏感度 81.5%，準確率 66.2%)；女性 32 cm (敏感度 74.4%；準確率 63.3%)；低於理想值者，即有可能肌肉量不足<sup>87</sup>。依據亞洲肌少症工作小組 (AWGS) 定義：男性肌肉量 ASM/ht<sup>2</sup> <7.0 kg/m<sup>2</sup>；女性 ASM/ht<sup>2</sup> ≤5.4 kg/m<sup>2</sup> 即為肌少症<sup>80</sup>。



## 握力

最常使用測量握力的方式是手部握力器檢測，以國家衛生研究院研究結果為例，最低之 20% 握力值介於男性 25–27.2 kg；女性 14.6–16.4 kg，依受試者身體質量指數略有不同<sup>78</sup>。

## 行走速度

依各國國際組織建議，若老年人正常步行速度 <0.8 m/s，需進一步檢查肌少症。

## 肌少症型肥胖

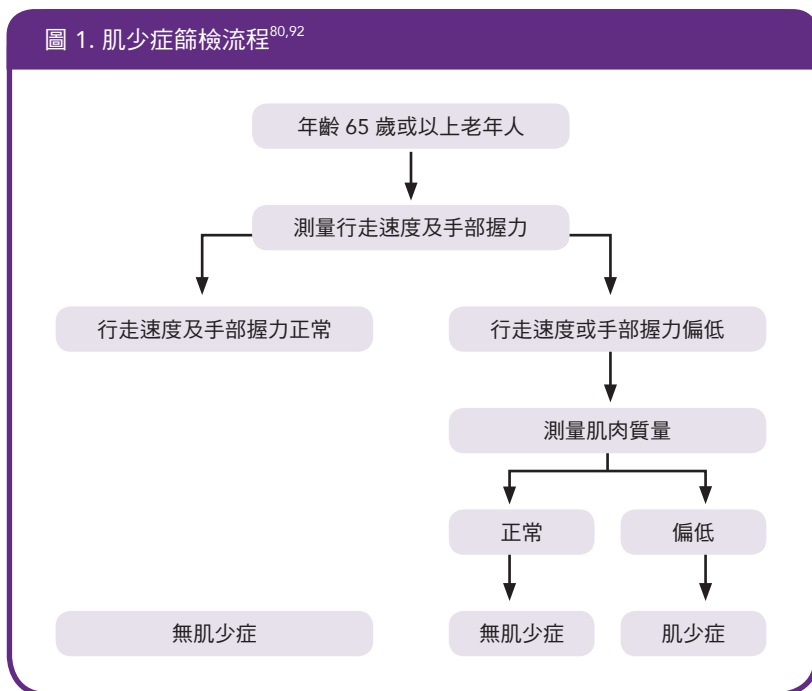
另一特別族群是肌少症型肥胖 (sarcopenic obesity)。如前述，人體老化的自然生理變化之一是骨骼肌肉量減少和脂肪組織增生，這個現象可能使身體質量指數的臨床判斷失真，意即 BMI (或體重) 落於理想範圍或高於理想範圍的老年人，其實已存有未被偵測到的肌少症<sup>88</sup>。臨床研究顯示，肌少症型肥胖老年人其活動功能

受限、衰弱和死亡率都顯著高於只有肌少症者<sup>89</sup>。肌少症型肥胖成因，可能由於肥胖的老年人較易產生胰島素阻抗而影響肌肉代謝、粒線體功能及蛋白質合成，而導致肌少症<sup>90</sup>；或是肌少症的老年人因骨骼肌肉流失、生活及運動型態受限，因而累積脂肪組織造成肥胖。肌少症型肥胖的定義至今尚無定論，各研究以 ASM 過低 (男性 <7.40–9.12 kg/m<sup>2</sup>，女性 <5.14–7.36 kg/m<sup>2</sup>) 加上全身脂肪比例過高 (男性 >20.2–37.2%；女性 >31.7–42.9%) 或腰圍過大 (男性 >102 cm；女性 >88 cm) 為準<sup>91</sup>。

## 肌少症篩檢流程

根據亞洲肌少症工作小組 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 建議，肌少症的篩檢應以行走速度測量為基礎，再輔以手部握力及肌肉質量作為依據，評估年長者是否為肌少症 (圖 1)<sup>80,92</sup>。

圖 1. 肌少症篩檢流程<sup>80,92</sup>



## 衰弱的定義和診斷標準

2001 年 Fried 等人建立了最初的衰弱診斷模型，包括 5 個指標<sup>93</sup>。病患若符合 1–2 項指標可診斷為衰弱前狀態 (prefrail)，若符合 3–5 項指標即為臨床衰弱狀態 (frail)：

1. 非常疲倦 (exhaustion)
2. 生理活動減弱 (physical inactivity)
3. 肌肉虛弱 (muscle weakness)，如握力不足
4. 行走速度緩慢 (slow walking speed)
5. 體重流失 (weight loss)，如過去一年降低 10 磅 (約相等於 4.5 公斤)

Fried 等人依據以上的診斷標準，評估美國心血管健康研究 (Cardiovascular Health Study) 參與者的衰弱狀態，發現 65

歲以上社區民眾的衰弱盛行率約為 6.9%，女性略高於男性，其他與衰弱有關的因子包括年齡較大、收入及教育程度較低、有較多共病症和失能<sup>93</sup>。值得注意的是，衰弱診斷標準中，肌肉虛弱和行走速度緩慢與肌少症的特性相同，且臨床表現通常都是生理活動功能減退，因此肌少症和衰弱的臨床診斷有很高的重疊率<sup>94,95</sup>。

為了更完整診斷老年人的衰弱狀態，近年來學者陸續加入了心理和社會構面的特性，如：認知功能、是否外出、是否參與社區活動等。目前由 Rockwood K 等人研發的臨床衰弱量表 (Clinical Frailty Scale, CFS) 為應用廣泛且已被確認有效的測量工具之一，CFS 評分主要取決於臨床表現，由 1 分 (非常健康) 至 9 分 (極度病重)；每增加 1 分，死亡風險就顯著提升。

## 老年糖尿病與肌少症/衰弱

糖尿病會影響全身各項器官系統，因而與肌少症/衰弱的發生密切相關，而且隨著年齡增長而更加顯著<sup>79,96</sup>。骨骼肌是全身最大的胰島素作用組織，骨骼肌質量減少將顯著影響血糖調控。此外老年糖尿病患者容易伴有營養不良、認知障礙、心血管等疾病，提高肌少症/衰弱的發生率，並使肌少症/衰弱對個體的影響更加顯著。相對地，肌少症/衰弱的老年人肌肉量不足，能耐受的生理活動和運動強度相對較弱，且容易併有認知功能障礙，可能提高糖尿病發生機率及疾病嚴重程度。老年糖尿病患者發生肌少症/衰弱的危險因子，包括年齡、性別、糖尿

病及其併發症、血糖控制不佳、多重疾病等<sup>97,98</sup>。

### 年齡

年齡老化的自然進程會使肌肉組織消退、脂肪組織增生，尤其是下肢肌肉減少和腹部脂肪堆積，明顯影響身體活動和運動能力。加上老年人靜態生活模式比率較高，身體活動比年輕族群減少許多，更加速了肌肉質量和強度減退的速度。許多研究都顯示，肌少症/衰弱的可能性隨著年齡增長而遞增；尤其是 60–70 歲以後增長速度更快。橫斷面研究指出，相對於 20 歲族群，70–80 歲老年人的下肢四頭肌肉量減



退高達 40%<sup>99</sup>，肌肉組織佔全身體重的比率由 50% 下降至 25%，肌肉代謝率也大幅減退<sup>100</sup>。研究估計，肌少症可能影響一半以上的老年人，尤其是 80 歲以上者<sup>97</sup>。韓國研究發現，老年糖尿病患的衰弱盛行率約為 32%–48%，非糖尿病的老年人則為 5%–10%；糖尿病患罹患肌少症的風險是無糖尿病者的 3 倍<sup>101</sup>。

### 性別

臺灣 65 歲以上一般男性肌少症比率為 8.2%，女性為 6.5%<sup>78</sup>。另一華人研究結果指出，男性糖尿病患或糖尿病前期者的衰弱風險為女性的 0.67 倍。專家建議醫療人員應對老年女性糖尿病患者提高警覺，積極進行肌少症和衰弱現象的篩檢<sup>102</sup>。

### 糖尿病及其併發症

老年糖尿病患常合併多種器官疾病<sup>82</sup>，當老年糖尿病患者出現併發症之後，肌少症和衰弱狀態的風險將提高；最明顯的例子是糖尿病神經病變。研究顯示，高血糖傷害神經功能之後，可能使肌凝蛋白過度糖化 (myosin glycation)、損害肌肉強度，造成肌肉萎縮。臨床觀察發現併有糖尿病周邊神經病變的老年人，衰弱比率比無神經病變者高 2 倍<sup>103</sup>。糖尿病足部潰瘍則會直接影響病患的行走、運動和自我照護能力，增加靜態生活模式的比率，進一步降低肌肉質量和強度<sup>104</sup>。

### 血糖控制不佳

長期追蹤研究顯示老年人血糖控制不佳和衰弱有關，且可能呈現 U 型趨勢；意即血糖或糖化血色素過低或過高都會提高衰弱的風險。研究指出，在未罹患糖尿病的老年人中，血糖較高者也有較高的衰弱

盛行率<sup>76,105</sup>。

血糖過高除了會傷害神經與肌肉的鍵結之外，也會增加血糖介導的細胞氧化壓力及慢性發炎現象，而傷害肌肉細胞粒線體功能，並加劇肌肉傷害和衰弱的病程。此外，糖尿病患血糖過高會使體重下降、胺基酸代謝異常、糖化終產物 (advanced glycation end products, AGEs) 增加，且可能與骨骼肌肉質量下降有關<sup>106</sup>。

### 多重疾病與多重用藥

許多糖尿病患常有的共病症都可能會引起或加重肌少症/衰弱狀態，包括骨質疏鬆症、癌症、憂鬱、肝硬化、慢性腎病、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等。當同時併有多種疾病，而暴露在多重用藥的風險下，老年人衰弱的程度將惡化<sup>107</sup>。有研究同時使用 5 個藥品定義為多重用藥，同時使用 10 個藥品定義為極度多重用藥 (hyperpolypharmacy) 研究發現，57–84 歲多重用藥和極度多重用藥的社區老年病人發生衰弱的勝算比分別為 2.3 (1.60–3.31) 和 4.97 (2.97–8.32) 倍<sup>108</sup>。另一篇社區老年人追蹤研究發現相較於使用 0–3 個藥品者，使用 4–6 個藥品及 7 個藥品以上者，發生衰弱的風險比 (hazard ratio) 分別為 1.55 (1.22–1.96) 及 2.47 (1.78–3.43)<sup>109</sup>。學者認為，多重用藥對衰弱的影響與不適當用藥、副作用的嚴重度及發生頻率的提高有關<sup>110</sup>。

### 其它

日本研究發現，老年糖尿病患的衰弱風險與體重較低、白蛋白 (albumin)、高密度脂蛋白、總膽固醇、收縮壓較低，及年齡較大有關；其中年齡和白蛋白與衰弱風險的關聯性最顯著<sup>76</sup>。

## 老年糖尿病患併有肌少症/衰弱的不良後果<sup>79</sup>

### 跌倒

肌少症是跌倒的獨立風險因子之一，而糖尿病進一步加重了此項風險。日本研究指出，第二型糖尿病患者併有行走速度減慢時，跌倒風險明顯上升。老年人跌倒將顯著提高醫療需求和依賴狀態，縮短預期壽命；因此對於肌少症或衰弱的老年糖尿病患，照護者應了解如何預防跌倒及緊急處理方式。

### 憂鬱

衰弱不僅指生理易受傷害的狀態，也包含了心理性構面。糖尿病是憂鬱的獨立風險因子之一，且衰弱的老年糖尿病患社交活動通常較少、人際關係較薄弱、生理和運動較受限，進一步提高憂鬱的風險及嚴重程度。

### 認知功能障礙

衰弱和糖尿病同為認知功能障礙的獨立風險因子，兩者可能有加乘作用。老年糖尿病患常有胰島素阻抗現象，可能與腦部類澱粉斑塊 (amyloid deposition) 的沈積有關，造成認知功能受損<sup>111</sup>。此外，胰島素在 tau 蛋白 ( $\tau$  proteins) 的磷酸化過程扮演著重要角色，可能影響阿茲海默症病理

變化中的神經纖維纏結現象 (neurofibrillary tangles)。老年糖尿病患若同時併有肌少症/衰弱，可能影響血糖控制成效，進一步提高了認知功能障礙的風險。

### 低血糖

衰弱的老年人常伴有食慾不佳及體重下降的現象，大幅提高低血糖風險。嚴重低血糖時必須住院治療，進一步惡化老年病患的身體狀態和衰弱程度。值得注意的是認知功能障礙與低血糖互為因果，治療衰弱的老年糖尿病患時，應將預防和避免低血糖列為最優先的準則之一<sup>112</sup>。

### 血管併發症和死亡

老年糖尿病患常同時併有心血管疾病，尤其是病史較長者。心血管疾病和衰弱狀態會互相影響，且同時影響老年糖尿病患的治療效果與預後。研究指出，年紀增長、糖尿病和心血管疾病風險因子都會提高大血管和小血管併發症與老年相關症狀 (如衰弱、認知障礙、跌倒等) 的風險<sup>113</sup>。老年糖尿病患若同時符合衰弱定義，糖尿病小血管併發症 (如腎病變) 和死亡的風險則顯著較高<sup>51</sup>。

## 老年糖尿病患併有肌少症/衰弱時的治療

老年糖尿病患併有肌少症或衰弱時，有較高的功能障礙、跌倒、住院、入住機構和死亡風險，且會使糖尿病生活模式改變的治療效益顯著減低。但是肌少症和衰弱是一種可逆的動態平衡現象；透過及時介入與治療，如改善營養狀態和加強運動，老年糖尿病患可能在虛弱、虛弱前期 (prefrail) 及非

虛弱 (non-frail) 狀態之間轉換，有效改善肌少症和衰弱狀態，提升生活品質、疾病控制及預後<sup>34,94</sup>。一篇華人研究指出，追蹤 2 年期間，65 歲以上老年人其衰弱情形改善的比率為 23.4% (男性) 至 26.6% (女性)；惡化比率則為 11.1% (男性) 和 6.6% (女性)<sup>114</sup>。由衰弱前期進展至衰弱的預測因子包括住



院、年紀較大、曾經中風、認知功能較差、骨關節炎；由無衰弱進展至衰弱前期或衰弱狀態的預測因子則包含年齡較大、癌症病史、住院、慢性肺病和中風。女性的衰弱進展速度似乎比男性慢，但罹患糖尿病會顯著加快衰弱進展的速度。較高的社經地位則為衰弱的保護因子<sup>114</sup>。義大利和日本研究也有類似的發現，進一步指出健康識能 (health literacy) 較低、抽菸、視力不佳、維生素 D 過低、尿酸過高、多重用藥等因素與衰弱惡化顯著有關；體重略為過重 (BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>) 和高教育程度則與降低衰弱惡化有關<sup>115</sup>。評估衰弱的潛在原因，與社會、經濟、心理與健康識能狀態，進而設計最有益益的介入治療方式，應能減緩老年人的衰弱病程，並降低老年人健康狀態的惡化及醫療需求<sup>116,117</sup>。

### 血糖控制

老年糖尿病患的肌少症/衰弱、低血糖和認知障礙是互相影響的，且衰弱扮演著極重要的關鍵角色。許多衰弱的老年糖尿病患因接受過多治療，設立太嚴格的血糖目標，反而增加低血糖和認知障礙的風險。因此，老年糖尿病患若併有肌少症或衰弱情形，應適當調整血糖控制目標值，並選擇較不易造成低血糖的藥物治療<sup>112</sup>。(請參閱老年糖尿病的血糖控制章節)

### 運動

運動有助於預防老年人慢性疾病，並能提高生理功能、認知功能與生活品質，且對於老年人的社會心理健康有所幫助<sup>118</sup>。研究證實，阻力、耐力和有氧運動都能減緩老化造成的肌肉質量減退；其中阻力配合耐力運動是最有效的。不僅能改善老年糖尿病患的血糖控制情形，也能降低衰弱

老年人新罹患糖尿病的風險。(請參閱老年糖尿病之運動、營養建議及疾病管理章節)

### 飲食

建議老年人應攝取足夠的膳食熱量及蛋白質，提供肌肉活動和代謝所需。若有需求，亦可適度增加蛋白質攝取量。除了維持均衡的膳食營養之外，適度補充維生素對老年人及糖尿病患者可能有好處<sup>119</sup>。近年研究顯示，維生素 D 在老年人慢性疾病、衰弱和肌少症的病理機轉中扮演著重要角色。缺乏維生素 D 與衰弱、糖尿病、骨質疏鬆、癌症、心血管疾病、失智、憂鬱症狀及自體免疫疾病皆有相關<sup>120-122</sup>。以衰弱而言，2016 年一項統合分析納入 7 篇指出維生素 D 與衰弱有關的研究，發現不論以 Fried criteria 或 FRAIL 評分標準判定衰弱狀態，維生素 D 較低者都有較高的衰弱風險，勝算比約為 1.27–1.55<sup>123</sup>。(請參閱老年糖尿病之運動、營養建議及疾病管理章節)

### 其他

藥物為肌少症和衰弱的輔助療法之一，但目前尚缺乏嚴謹的臨床實證支持，也沒有專家共識建議的治療方式。使用選擇性雄性素受體調節劑 (selective androgen receptor modulators, SARMs) 似乎有助於刺激肌肉生長<sup>124</sup>，性腺功能低下者適度補充睪固酮則可能可以降低體重、改變身體質量分布及血糖血脂代謝。但用藥前應同時考慮多重用藥風險、可能的副作用、病患意願及費用。不宜使用睪固酮者包括前列腺特異性抗原偏高、血球容積比值偏高、嚴重泌尿道感染、未治療的嚴重睡眠呼吸中止症、未控制的心衰竭、近 6 個月內曾發生心肌梗塞或中風等<sup>125,126</sup>。





## 老年糖尿病與失智症

### 緒論

糖尿病患者認知功能不良或失智，將顯著影響自我照護能力、生活品質、依賴程度、治療成果及預後。醫療人員應了解老年糖尿病患者的失智機轉、風險因子、評估方式和處置建議，提升老年糖尿病患者的生活品質和治療效益<sup>127</sup>。研究顯示，血管風險因子 (vascular risk factors) 會提高失智症的發生率，包括高血壓、糖尿病、高血脂和腦血管疾病<sup>128</sup>；第二型糖尿病會提高 1.5–2.5 倍失智風險<sup>129</sup>。一項大型社區追蹤研究發現，罹患糖尿病的中年民眾在 20 年

內認知功能下降的比率為 19%；糖尿病控制不良和糖尿病史較長者，老年後認知功能惡化的比率更高<sup>130</sup>。臺灣追蹤研究發現新診斷糖尿病病人罹患失智症的風險比值為 1.63 (95% CI, 1.33–1.99)，糖尿病患者的失智症發生率為 8.19/ 千人年，高於非糖尿病患者的 5.77/ 千人年<sup>11,131</sup>。若將病人依年齡分組<sup>132</sup>，各年齡層的風險比分別為 1.57 (40–49 歲)、1.67 (50–59 歲)、1.26 (60–69 歲)、1.23 (70–79 歲)、1.10 (80 歲以上)。

### 老年糖尿病失智的病理機轉

失智症大致可分為退化性及血管性兩類，但患者有時會存在兩種或以上的病因，最常見的是阿茲海默症與血管性失智症並存，又稱為混合型失智症 (mixed dementia)。根據臺灣失智症協會估計，65–69 歲、70–74 歲、75–79 歲、80–84 歲、85–89 歲及 90 歲以上失智症盛行率分別為 3.4%、3.5%、7.2%、13.0%、22.0% 及 36.9%<sup>133</sup>。

#### 失智症分類<sup>134,135</sup>：

##### 1. 退化性失智症

- (1) 阿茲海默症 (Alzheimer's disease)：是最常見的失智症類型，屬於神經退化的不可逆疾病。疾病症狀包括無法學習新事物、健

忘、溝通困難、定向障礙等。

- (2) 路易氏體失智症 (dementia with Lewy bodies)：好發於年老患者，特徵是除了認知功能受損之外，疾病早期就會有類似帕金森氏症的身體僵硬、走路不穩等表現，及明顯的精神症狀如視幻覺、妄想、憂鬱等。
- (3) 額顳葉型失智症 (frontotemporal lobe degeneration)：是早發型失智症 (≤65 歲) 最常見的失智症類型，特徵為額葉與顳葉退化，因此疾病早期就出現人格變化、不合常理的舉動或語言障礙。

##### 2. 血管性失智症

血管性失智是因腦中風或慢性腦血



管病變造成腦部血液循環不良，導致腦細胞死亡造成智力減退；為失智症的第二大主因。特徵為認知功能突然惡化、起伏或呈階梯狀退化，早期症狀包括：動作緩慢、反應遲緩、步態不穩與精神行為相關症狀，包括躁動、幻覺、妄想、憂鬱、焦慮、精神恍惚、睡眠障礙等。糖尿病患者與一般老年人不同，最常見的失智症類型為血管性失智，而非由阿茲海默症所致。相較於一般老年人，糖尿病患血管性失智風險比大多介於 2.0–3.6 之間，阿茲海默症風險比則為 0.9–1.9<sup>136</sup>。

### 3. 其他因素導致之失智症

有些失智症由特定原因引起，可能是短暫現象，適當治療後可能可以恢復。如嚴重缺乏維他命 B<sub>12</sub> 或葉酸、腦部創傷、甲狀腺功能低下、中樞神經系統感染等。

## 老年糖尿病失智機轉

### 1. 胰島素抵抗

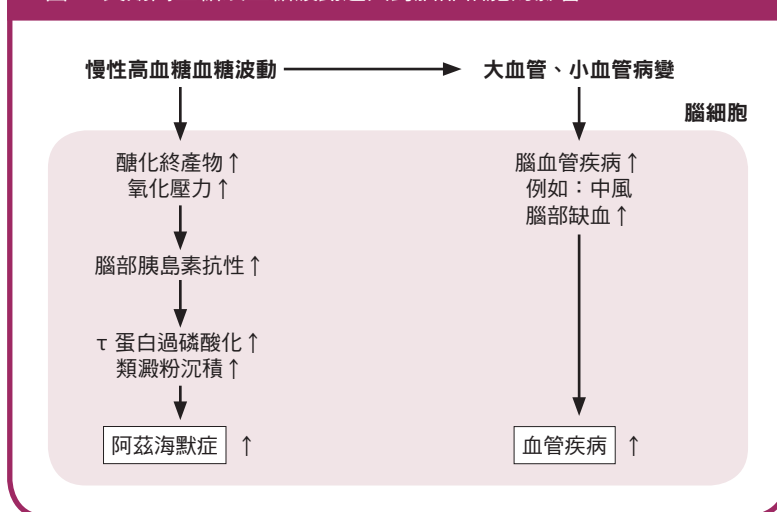
大腦組織需要大量葡萄糖和氧氣以維持正常功能，且有胰島素受器會影響認知

及記憶<sup>137</sup>。老年糖尿病患常併有胰島素抵抗，會降低大腦血糖代謝的功效、促使  $\tau$  蛋白和類澱粉沉積，使粒線體功能失常並造成神經發炎，提高阿茲海默症與失智的風險。此外，周邊胰島素抵抗和高胰島素血症 (hyperinsulinemia) 會影響胰島素進入血腦障壁的能力，可能與認知障礙及阿茲海默症的病理機轉有關<sup>138</sup>。

### 2. 血糖控制不良

臨床研究發現，高血糖、高糖化血色素 (HbA1C)、低血糖及血糖波動過大，都與認知障礙有關 (圖 1)<sup>139</sup>。長期高血糖會促進過氧化物堆積、提高細胞氧化壓力，對神經和認知功能造成傷害。低血糖則會直接使腦部神經和內皮組織缺乏養分，產生發炎反應和凝血功能異常，可能造成不可逆的傷害。電腦斷層及 MRI 檢查顯示，低血糖對腦部造成的傷害主要集中於海馬迴、顳葉、大腦皮質、黑質及基底核，造成類似慢性缺血或急性缺氧的反應；這些機轉都與失智狀態密切相關，並且可能會隨時間累積。研究發現中年第二型糖尿病

圖 1. 長期高血糖及血糖波動過大對腦部細胞的影響<sup>139</sup>



患者的血糖控制不佳，亦會提高老年認知功能下降的風險<sup>136,140</sup>。

血糖波動過大亦會影響認知功能。研究發現，相對於空腹高血糖，飯後高血糖與阿茲海默症的關聯似乎更明顯。在沒有發生過低血糖的老年糖尿病患者中，血糖起伏過大者更容易發生失智症狀；且一旦出現失智症狀，血糖控制將更難維持在理想範圍內，進一步加劇了認知功能的損傷<sup>140</sup>。

### 3. 類澱粉沉積

早期研究發現，糖尿病和阿茲海默症的病理機轉有部分是非常近似的，如：類澱粉斑塊沉澱。第二型糖尿病患者的胰臟常有胰島類澱粉多胜肽 (islet amyloid polypeptide) 沉澱，而阿茲海默症患者的大腦也常發現 β-類澱粉斑塊沉積。近期研究進一步指出，胰臟的類澱粉斑塊可能會進入大腦，惡化 β-類澱粉斑塊的沉積現象<sup>141,142</sup>。

### 4. 腦組織萎縮

許多影像學研究發現，無論糖尿病患者是否出現失智症狀，都可觀察到全腦體積、顱內體積、海馬迴、腦部皮質和皮質下組織有萎縮的現象。橫斷面研究指出，第二型糖尿病患者的全腦總體積約

下降 0.5%–2%，相當於 2–5 年的正常老化進程；且腦組織萎縮現象與糖尿病病程長度顯著相關。但由於腦組織萎縮的原因十分複雜，可能與各種血管風險因子或共病症 (如高血壓、腦血管微出血等) 有關；因此尚難推論與糖尿病的因果關係<sup>143-147</sup>。

### 5. 小血管併發症

糖尿病的重要併發症之一是小血管疾病，而小血管受傷後會提高認知障礙和血管性失智的風險<sup>148</sup>。

### 6. 慢性發炎

過重或肥胖的糖尿病患體內常有過多的發炎前驅物，容易促進周邊組織出現胰島素阻抗，並使神經的胰島素訊號機制受損。此外，高血糖和高血脂可能會增加血腦障蔽的通透性，使發炎前驅物有機會進入中樞神經，提高阿茲海默症或血管性失智的風險<sup>149</sup>。

### 7. 氧化壓力、粒線體功能不良及糖化終產物 (AGEs) 累積

糖尿病患體內的氧化壓力較大、粒線體功能不良、糖化終產物較非糖尿病患者多，易增加活性氧自由基的數量，導致神經細胞受損<sup>148</sup>。

## 老年糖尿病發生失智症的風險因子

臺灣大型追蹤研究顯示 50–94 歲糖尿病患在 8 年追蹤期間內新發失智症比率約為 3.1%，預測因子包括年齡、女性、糖尿病罹病時間 (年)、身體質量指數 (BMI) 低

於 25 kg/m<sup>2</sup>、空腹血糖變化超過 35%、糖化血色素數值偏高、共病症 (包含中風、低血糖、姿勢性低血壓和冠狀動脈心臟疾病) 及使用胰島素<sup>150</sup>。另一篇研究則指出，糖



尿病患在病程中較易出現缺血性中風，可能也是提高失智症盛行率的因素之一<sup>151</sup>。

### 年齡

老化是糖尿病患失智的獨立風險因子之一，且可能與血糖控制成效有關。一項奧地利追蹤研究發現，無失智症狀的老年人腦組織體積會隨著年齡和 HbA1C 升高而減少<sup>152</sup>。

### 性別

老年女性可能有較高的失智風險。研究指出，老年女性停經後睡眠障礙比率增加，且睡眠障礙會提高第二型糖尿病及認知障礙的風險。這個現象可能因第二型糖尿病的胰島素阻抗現象而更加明顯<sup>138</sup>。

### 高血糖

丹麥長程追蹤研究發現，停經後婦女空腹高血糖及胰島素阻抗程度會顯著提高 44%–47% 認知障礙發生率；代謝症候群則不會顯著影響認知功能<sup>138</sup>。其他研究也指出，白天和飯後高血糖與認知功能受損的關聯性相當明顯<sup>130,153</sup>。

### 低血糖

臺灣健保資料庫研究指出，相較於未曾發生低血糖的糖尿病患，曾發生低血糖的糖尿病患罹患失智症的相對風險為 2.76 (95% CI, 2.06–3.70)<sup>154</sup>。美國研究則發現，失智風險隨低血糖次數而增加；追蹤期間內有 1 次、2 次或 3 次以上低血糖者，失智的風險比分別為 1.26 (95% CI, 1.10–1.49)、1.80 (95% CI, 1.37–2.36)、1.94 (95% CI, 1.42–2.64)<sup>155</sup>。

### 高血壓或低血壓

血壓是影響腦部氧氣及營養供應的重要元素之一，老年人血壓值過高、過低或變動太大都可能對腦部產生不良影響，加速腦白質損傷和海馬迴萎縮<sup>156,157</sup>。但血壓應控制在多少才有利於腦部功能與認知，目前尚無實證研究結論，且可能因患者病況而有所不同<sup>158</sup>。以糖尿病患而言，日本小型追蹤研究發現收縮壓較高的老年糖尿病患認知功能下降風險較高<sup>159</sup>。此外，國際研究顯示約 20%–30% 老年糖尿病患併有姿勢性低血壓的問題，可能會對認知狀態產生影響<sup>160,161</sup>。姿勢性低血壓會導致短暫腦內灌流過低，增加認知障礙與失智風險<sup>162-164</sup>。

### 血脂異常

許多觀察研究發現，血中高密度脂蛋白濃度低，和認知功能下降、腦部灰質減退有關，且 apolipoprotein E 第四型 (ApoE-ε4) 過低是阿茲海默症的風險因子。血脂異常造成認知障礙的機轉，可能與提高動脈粥狀硬化的發生率、降低腦部血液循環有關<sup>159</sup>。

### 憂鬱

大型臨床研究 ACCORD-MIND 指出，出現憂鬱症狀後認知退化速度將比一般糖尿病患者更快。由於憂鬱患者對自我照護的參與感較低，出現認知功能衰退時，糖尿病控制將會更不理想<sup>165,166</sup>。但是醫療照護人員必須注意，憂鬱與認知功能障礙的表現可能非常類似，臨床診療時應審慎鑑別<sup>167</sup>。

## 失智評估工具與病程發展

失智症的早期症狀以認知功能障礙為主，包含五大面向：記憶、語言、視覺空間、推理與判斷、個性或行為；詳細的評估與診斷流程可參考衛生福利部委託社團法人臺灣失智症協會出版之失智症診療手冊<sup>168</sup>。以糖尿病患者而言，認知功能障礙的初始表現經常是病患本人、家屬或照顧者的抱怨。在治療糖尿病過程中，醫護人員可能觀察到病患出現無法記憶醫囑，無法確實執行或是執行效果不佳，尤其病患原本無上述問題，卻出現這些能力退步之狀況，而無法遵守原本的糖尿病治療方案。醫療人員應審慎面對這些資訊，評估患者認知功能是否改變，及其對疾病與治療模式的影響。輕微的認知功能障礙對簡單治療者可能沒有明顯影響，但對於使用胰島素或複雜治療的老年糖尿病患者，可能會造成巨大的影響<sup>127,167</sup>。

### 目前文獻推薦及臨床常用的認知評估工具包括：

#### 1. 簡易智能狀態測驗 (Mini-Mental State Examination, MMSE)

MMSE 是臨床應用最廣泛的量表，在門診等初級照護體系使用時有很好的信度與效度<sup>169</sup>；但較難偵測老年糖尿病患者的執行功能障礙 (executive dysfunction)。

#### 2. 迷你認知量表 (Mini-Cog)

由記憶三個名詞、畫時鐘、回憶三個名詞，這三個步驟組成，簡潔、易於使用，適用於繁忙的醫師診間。

#### 3. 蒙特利爾認知評估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

此項量表由加拿大學者參考臨床經驗和 MMSE 制定，包含注意與集中力、記憶、語言、抽象思維、計算與定向力等 8 個領域共計 11 個檢查項目，約需 20 分鐘完成所有評估項目。

#### 4. 臨床失智量表 (Clinical Dementia Rating, CDR)

CDR 由 Hughes 等人設計提出，涵蓋記憶力、定向感、解決問題的能力、社區活動能力、家居嗜好和自我照料等六個構面；每項評分為無異常 (0 分)、可疑 (0.5 分)、輕度 (1 分)、中度 (2 分) 及重度 (3 分或以上)。CDR 亦常用於臨床診療，尤其能偵測輕度認知障礙狀態，因此也常用於輕度認知障礙和失智病程進展的相關研究<sup>170</sup>。

由於臨床看診工作十分忙碌，醫師可能沒有時間進行標準的認知評估；加上老年糖尿病患者剛開始出現認知功能障礙時，各項認知評估工具評分可能仍在正常範圍內。因此，醫療人員應隨時觀察糖尿病患者臨床症狀或行為，若發生改變，就需要評估認知功能是否有變化。包括<sup>127</sup>：

- (1) 血糖控制忽然變差，病患無法解釋原因，或可歸因記憶力不佳 (例如忘了服藥、忘了已經服藥而重複服藥、無法說出吃了什麼食物使血糖飆升，或忘了測量血糖等)
- (2) 忽然不遵從醫囑
- (3) 對疾病感到極度憂慮或壓力很大

患者出現以上情形時，醫療團隊也需考量病人是否有輕度認知障礙 (mild



cognitive impairment, MCI) 發生之可能。此時認知狀態的衰退可能不會影響簡易日常生活功能，但有輕度認知障礙的老年糖尿病人會比無認知功能障礙的老年糖尿病患者或無糖尿病但有認知功能障礙的

老年人，有更高的機會進展為失智症。因此，MCI 可視為失智症的前期表現。醫療團隊可適時使用上述量表進行評估，依測量所需時間及患者可能的失智狀態，選擇適當的評估工具<sup>171,172</sup>。

## 失智症對老年糖尿病照護影響

### 自我照護能力減弱

增進糖尿病患自我照護需搭配病人良好認知能力。患者需要了解糖尿病的成因、症狀、飲食和藥物治療方式、低血糖的緊急處理、如何自我監測血糖等。但老年糖尿病患若併有認知功能缺陷或失智，自我照護和應變能力會大幅減退，影響糖尿病控制成效。老年人容易同時有其他老化症狀，如視力不良、聽力不良、慢性疼痛、日常活動力減退等，更弱化了自我照護的能力。

### 忘記定期服藥、進食或回診

失智患者的記憶力減退，可能會忘記定期服藥，或是忘了已經服藥而重複服用、應服用的藥品類數或劑量、何時該進食或回診等。這些患者可能會記得長期的習慣，但無法記住最近的改變；因此在更改藥品、劑量或照護方式時必須特別小心，盡可能簡化並符合患者原本的規律。

### 低血糖

老年糖尿病患的失智和低血糖現象將互相影響，且低血糖可能對老年人造成非

常嚴重的後果。前瞻性大規模研究指出，曾發生任一次低血糖症狀的糖尿病患，發生失智的風險是未發生過低血糖症狀者的 2 倍；失智患者的低血糖風險則是認知功能正常者的 3 倍<sup>173</sup>。大型臨床研究 ACCORD-MIND 的事後分析也發現，不論病患接受標準或嚴格血糖控制，認知功能障礙都會提高後續低血糖的風險<sup>166</sup>。此外，併有失智的老年糖尿病患可能因認知功能退步而無法適切表達低血糖症狀，而被家屬或照顧者忽略。此時家屬可能只觀察到無力、虛弱或是反應不佳，被認為只是失智症的症狀之一。家屬與照顧者應隨時提高警覺，謹慎監測老年糖尿病患的不明確症狀，排除低血糖可能性。

### 高血糖

由於失智的糖尿病患自我照護能力較差，血糖控制不良和高血糖的風險顯著較高。相對地，高血糖會產生較多的糖化終產物和較高的氧化壓力，傷害神經和血管內皮組織，使認知功能惡化。血糖控制不良的時間越久，認知功能受損的程度越大。

## 失智症與血糖控制方式

失智老年糖尿病患若接受過多治療，或設立太嚴格的血糖目標，反而會增加低血糖和認知障礙的風險。因此，老年糖尿病患若併有失智症時，應適當調整血糖控制目標值<sup>112</sup>。(請參閱老年糖尿病血糖控制章節)

### 定期評估 (Periodic assessment)

認知功能不良及失智對老年糖尿病患的疾病控制、生活品質、依賴程度及預後都有很大的影響，因此醫療人員針對老年糖尿病患應定期進行認知功能評估，才能準確掌握老年糖尿病患的認知狀態。

### 適當的血糖控制

雖有一些研究顯示，中年糖尿病患實行嚴格血糖控制能預防老年認知功能減退<sup>174</sup>，但老年糖尿病患接受嚴格血糖控制，對於減緩認知功能退化並無幫助，反容易導致低血糖<sup>175</sup>。因此，目前建議，針對已有認知功能障礙的老年糖尿病人不宜設立太嚴格的血糖控制目標，且應全方位考量老年糖尿病患的藥物、飲食、身體活動和運動配合度，設立適當的血糖控制目標，並選擇較不易造成低血糖的藥物治療。(請參閱老年族群的血糖控制章節)

### 適當選用降血糖藥物

降血糖藥物除了能控制血糖，降低高血糖對腦部及認知功能的傷害之外，似乎也有獨特的神經認知保護作用。動物和細胞研究發現，metformin、thiazolidinedione 類藥物及腸泌素 (incretin) 相關藥物可能對大腦神經相關疾病有益<sup>176</sup>。

### 1. Metformin

Metformin 能提高神經細胞的胰島素敏感性，保護神經細胞免於各種細胞毒性傷害，降低常見於阿茲海默症的  $\tau$  蛋白磷酸化過程，且能刺激腦部神經和血管內皮細胞的修復。統合分析顯示，雖然 metformin 似乎無法改變 MMSE 分數，但接受 metformin 治療者，其認知功能障礙和失智的發生率與盛行率顯著較低<sup>177</sup>。臺灣 2004 至 2009 年的健保資料庫研究分析發現，糖尿病會提高失智症風險，但這項風險會因使用 metformin 而降低<sup>178</sup>。美國老年人研究也發現，接受 metformin 治療的糖尿病患，5 年內新診斷失智的比率顯著低於接受 sulfonylureas 治療者<sup>179</sup>。

### 2. Thiazolidinedione (TZD) 類藥物 (rosiglitazone 和 pioglitazone)

TZD 類藥物作用於細胞核內的 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)，能提高細胞對胰島素的敏感性，提升並修復大腦內皮和神經細胞功能，且可以消耗細胞內的 PGC-1 $\alpha$ ，避免 PGC-1 $\alpha$  累積造成粒線體傷害及其他神經性疾病 (如帕金森氏症)。此外，TZD 類藥物可以降低大腦微膠細胞 (microglia) 分泌發炎前驅物，預防發炎反應傷害腦部組織。小型臨床研究發現，輕至中度阿茲海默症患者使用 rosiglitazone 能改善記憶，但大型臨床研究未發現類似的好處；pioglitazone 則有降低腦部缺血患者血管併發症的效果，可能對認知與記憶有幫助<sup>180,181</sup>。2018 年臺灣研究顯示，使用 pioglitazone 的新發糖尿病患 10 年內發生失智的風險顯著降低<sup>181</sup>。



### 3. 腸泌素 (incretin) 相關藥物

這類藥物包括類升糖素肽-1 受體 (GLP-1R) 促效劑及二肽基酶-4 (DPP-4) 抑制劑。GLP-1 除了能在進食後促進胰島素分泌，也有提高胰島素敏感性和抑制細胞凋亡的作用。GLP-1R 在腦部組織細胞中大量表現，動物研究發現 GLP-1R 促效劑對中風、阿茲海默症、帕金森氏症等似乎有保護神經的效果；DPP-4 抑制劑則能提高體內 GLP-1 數量，也許可以降低中風或腦部缺血性傷害後的細胞損傷。但這些藥品對人類認知功能的影響尚待進一步研究證實。

#### 運動

運動除了能改善血糖控制、提高胰島素敏感性，降低高血糖或低血糖對認

知功能的傷害之外，也能直接提升血管內皮功能和血壓調控，降低血管性失智的風險。此外，運動能降低氧化壓力、降低慢性發炎現象、提升腦部小血管循環、促進清除腦部類澱粉斑塊，有益於老年人維持認知功能。建議的運動模式包括中等強度快走、阻力運動、傳統有氧運動等<sup>182</sup>。

#### 營養

老年糖尿病患使用多種藥物、腸胃吸收較差，容易缺乏神經元需要的各種輔酶。完整的營養補充可能對改善老年糖尿病患認知功能有益，尤其是與神經功能相關的營養素，如維生素 B 群，但仍需大型臨床研究證實<sup>183</sup>。





## 老年糖尿病血管併發症與血壓 / 血脂控制

### 血管併發症 (Vascular Complication)

糖尿病血管併發症可分為小血管併發症 (microvascular complications) 及大血管併發症 (macrovascular complications)，且隨著併發症逐漸加重常會導致患者的器官 / 身體功能的喪失<sup>184</sup>。小血管併發症包括了腎病變 (nephropathy)、神經病變 (neuropathy)、及視網膜病變 (retinopathy)，其發生大多與患者的血糖控制狀況及罹病的時間長短有關<sup>185</sup>；多個第二型糖尿病流行病學研究已證實，血糖控制與小血管併發症的風險息息相關<sup>186</sup>。大血管併發症則是包括了心血管併發症 (cardiovascular complications)、腦血管併發症 (cerebrovascular complications)、及周邊動脈疾病 (peripheral arterial

diseases, PADs)，通常是糖尿病患者併發症及死亡主因之一<sup>184</sup>。一項納入 33,772 位 65 歲以上糖尿病患者與 25,563 位非糖尿病患者所做的分析研究，經過 11 年的追蹤發現，不論是小血管併發症或是大血管併發症，在糖尿病患者都有較高的盛行率與發生率，91.8% 的糖尿病患者都已發生併發症。而死亡風險隨病程時間而上升，經過 10 年的追蹤期間糖尿病患的死亡率比非糖尿病患高 9.2%–11.8%<sup>187</sup>。老年糖尿病人的併發症表現也會受到患者年齡及罹病期間長短的影響。心血管併發症、低血糖與死亡率會隨著糖尿病人年齡而增加。至於腎病變、視網膜病變與低血糖則與糖尿病史時間有關<sup>188</sup>。

### 小血管併發症

#### 糖尿病腎臟疾病 (Diabetic Kidney Disease, DKD)

糖尿病腎臟疾病是末期腎臟疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 及透析治療的主要肇因<sup>189</sup>，年齡為 65–74 歲及 75 歲以上的糖尿病患者，末期腎臟疾病的發生率是同齡非糖尿病人口的 3.7 倍及 2.1 倍<sup>190</sup>。在臺灣，糖尿病是造成 ESRD 的主因，健保資料顯示罹患糖尿病腎病變，以及中年和老年人族群，有較高的 ESRD 盛行率<sup>191</sup>。另外，糖尿病患者發生急性腎臟損傷 (acute kidney injury, AKI) 的風險較

高，包括慢性腎臟疾病、使用會造成腎臟損傷的藥物、使用會改變血液動力學的藥物等，都是引起急性腎臟損傷的風險因子。急性腎損傷，需及早偵測並治療，以避免加重原本就存在的腎臟病變<sup>192</sup>。

#### 臨床處置

老年糖尿病腎臟疾病的臨床處置以控制血壓值及血糖值為主，同時可使用血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs) 或血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin



receptor blockers, ARBs) 來控制血壓並減緩白蛋白尿 (請參閱高血壓章節)<sup>193</sup>。降血糖藥物需要因應患者 eGFR 下降而調整劑量或避免使用 (請參閱老年糖尿病的血糖控制章節)，其中 sulfonylureas、meglitinide 及胰島素用於腎功能不佳的患者造成低血糖的風險較高，應謹慎使用<sup>184</sup>。

### 糖尿病神經病變與糖尿病足

糖尿病神經病變及周邊血管病變所造成的感覺異常、肢體循環及灌流不足、影響行走功能等，都是糖尿病足的風險因子。一項美國研究則顯示，65 歲以上糖尿病患者發生率最高的併發症，為糖尿病足相關的腳部疼痛、跛行及蜂窩性組織炎 (cellulitis) 等下肢症狀<sup>187</sup>。65-74 歲及 75 歲以上的糖尿病患者，截肢發生率是同齡非糖尿病人口的 5.9 倍及 2.7 倍<sup>190</sup>。在臺灣，有半數接受非創傷性下肢末端截肢手術的患者為糖尿病足<sup>191</sup>。因此，糖尿病足的預防及足部照顧，對於老年糖尿病患者著實是不可輕忽。

## 大血管併發症

### 心血管併發症

糖尿病患者發生心血管疾病的風險會增加 2-4 倍，且隨著患者的年齡增加，發生率也隨之升高<sup>193</sup>。根據美國研究資料分析<sup>187</sup>，65 歲以上的老年糖尿病患者，約有 7 成都有心血管併發症，比非糖尿病對照族群的 4 成高出許多。不論糖尿病罹病時間長短，心血管併發症發生率隨著年齡升高<sup>188</sup>。心血管併發症最主要原因是冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD) 與鬱血性心臟衰竭 (congestive heart failure, CHF)。

### 臨床處置

每次回診都應檢視老年患者足部是否有受傷、感染徵象、或潰瘍，並且至少每年進行一次周邊血管疾病及神經病變的篩檢<sup>193</sup>。亦需注意衛教生活環境的安全性，如避免雜物堆放、有足夠的照明、使用拐杖或助行器等，以降低跌倒風險。

### 糖尿病視網膜病變

視網膜病變是常見的糖尿病小血管併發症，能導致嚴重的視力損傷<sup>194</sup>。雖然改善血糖控制、即早發現並治療視網膜及黃斑水腫 (macular edema)，能減少因糖尿病所引起的視力衰退及失明，但是對 60 歲以上糖尿病患者而言，視力受損仍是一項重大的健康問題<sup>184</sup>。良好的血糖及血壓控制，有助於減緩糖尿病視網膜病變的發生或惡化<sup>192</sup>。對於新診斷為糖尿病的患者，都應進行完整的眼科檢查，之後每年接受一次眼科追蹤，篩檢是否發生視網膜病變及黃斑水腫、與青光眼及白內障<sup>184,192</sup>。

### 臨床處置

老年糖尿病患者應該接受心血管風險評估，評估項目應包括目前或過去的心血管疾病史、心房顫動 (atrial fibrillation)、血壓、血脂、血糖、白蛋白尿及吸菸習慣，並針對患者本身所呈現的風險因子進行校正及治療<sup>193</sup>。至於血糖控制需注意的是，對老年糖尿病族群而言，相對於血壓與血糖之控制，要達明顯的心血管風險改善，需要較長的時間<sup>195</sup>。另外，肥胖 (obesity) 在年齡較輕或是中年的患者，確

實是心血管疾病的風險因子，藉由控制熱量攝取以控制體重有助於改善血糖控制及動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的風險因子<sup>196</sup>。但未必適用於具有潛在衰弱 (frailty)、營養問題的老年糖尿病患者族群，對於特定老年患者族群增加身體質量指數 (body mass index, BMI)，反而具有保護效果，且能降低死亡率<sup>197</sup>。

### 腦血管併發症

糖尿病會增加約 2 倍缺血性中風 (ischemic stroke) 的風險<sup>198</sup>，若患者合併有白蛋白尿、視網膜病變、神經病變等併發症，發生中風的風險更高<sup>199,200</sup>；相較於沒有糖尿病的老年族群，約 5 成老年糖尿病患者會有腦血管併發症<sup>187</sup>。另外急性中風會引起急性的高血糖，進而影響中風的預後<sup>201,202</sup>；若患者發生急性中風，應監測血糖值，一旦測得高血糖便須積極控制。

### 臨床處置

腦血管併發症的治療對策包括生活模式的調整，以及血脂、血糖、血壓的控制。老年患者在急性中風期皆應該測量血糖值，在出現高血糖時可以注射胰島素治療，並嚴密監控血糖值避免出現低血糖。竇性節律 (sinus rhythm) 的患者可考慮使用抗血小板藥物治療 (antiplatelet therapy)，

心房震顫的患者則是使用抗凝血劑 (anticoagulants)。具有症狀或是超過 70% 的嚴重頸動脈狹窄 (carotid stenosis)，可考慮採用血管支架 (stent) 或頸動脈內膜切除術 (carotid endarterectomy)<sup>193</sup>。

### 周邊動脈疾病

下肢周邊動脈疾病症狀為全身性動脈粥狀硬化的特徵表現，在老年族群有較高的盛行率<sup>203</sup>。第二型糖尿病是周邊動脈疾病的風險因子，且隨著糖尿病的病程越長周邊動脈疾病的風險越高<sup>204</sup>。典型症狀表現包括間歇性跛行及足部的缺血性潰瘍，但患者也有可能不會出現任何症狀。周邊動脈疾病可經由測量足踝與上臂動脈收縮壓比值 (ankle brachial index, ABI) 進行篩檢，美國糖尿病學會建議，50 歲以上的糖尿病患者可接受 ABI 測量以篩檢周邊動脈疾病<sup>205</sup>。

### 臨床處置

糖尿病周邊動脈疾病併發症的治療策略包括：戒菸，血脂、血糖、血壓的控制，以及抗血小板藥物控制。如有出現的潰瘍症狀，可能需要採取清創術 (debridement)、治療感染、傷口照顧等處置，若肢體嚴重缺血則需進行血管重建 (revascularization) 或進行血管支架 (stent) 置入等<sup>205</sup>。



## 血脂異常

### 緒論

第二型糖尿病人的血脂異常特徵為：三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 增高、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 下降，低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 略上升<sup>193</sup>。HDL-C 下降，會增加糖尿病老年患者的心血管疾病及缺血性中風 (ischemic stroke) 風險<sup>206</sup>；

而低密度脂蛋白膽固醇的上升，則與糖尿病患心血管疾病的發生相關<sup>207</sup>。已有多個臨床研究顯示，糖尿病患者使用 statins 治療降低 LDL-C，能夠減少糖尿病患者的動脈粥狀硬化心血管疾病的發生，以及冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的死亡率<sup>208-214</sup>，而且在老年糖尿病人 (年齡 >65 歲) 也具有同樣的效益<sup>215</sup>。

### 血脂異常的監控與處置

老年糖尿病患者應在診斷之初即接受完整的血脂檢測，包括總膽固醇值、HDL-C、LDL-C、TG，以評估心血管風險，並且在之後的回診定期進行追蹤。美國糖尿病學會建議，對於已經罹患心血管疾病，或是具有高血壓 (hypertension)、吸菸習慣、血脂異常、白蛋白尿 (albuminuria)、心血管疾病家族史等至少一個風險因子的患者，若沒有特殊禁忌症，則可採用 statins 類藥物治療<sup>184</sup>。依目前美國心臟學院與心臟學會指引建議 65-75 歲糖尿病人至少服用中等強度 statins 類藥物，但如已有心血管疾病者則服用高強度 statins 類藥物<sup>216</sup>。針對年齡 75 歲或以上的老年糖尿病人，雖美國心臟學院與心臟學會指引建議服用中等強度 statins 類藥物，但此類族群之臨床試驗證據較有限。值得提醒的是老年糖尿病人使用 statins 類藥物時，需考量身體功能、認知功能狀態、衰弱症、共病症、

預期壽命，或藥物副作用等因素，調整 statins 類藥物強度或劑量。依 2019 年美國糖尿病學會指引建議根據健康狀況將老年糖尿病人，分成三類，並對此三類不同族群老年人進行血脂目標設定。其中少有共病和認知和身體功能正常者；具有 3 種或以上共病，兩種或多種工具性日常生活活動功能障礙或輕中度認知功能障礙者，除非病人有禁忌症或無法耐受，否則一般會建議使用 statins 類藥物。至於已處於長期機構照護或患有末期慢性疾病的病人，嚴重認知障礙或兩種以上日常生活功能依賴者，則需衡量 statins 類藥物是否能給病人帶來益處<sup>217</sup>。Statins 類藥物引起的相關的肌痛 (myalgia)、肌炎 (myositis) 副作用，甚至是罕見的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，對於老年糖尿病族群較容易造成影響<sup>193</sup>。若是患者對 statins 無法耐受、禁忌使用，或是治療無法達標，可以考慮 fibrates、ezetimibe、膽酸結合樹

脂 (bile acid binding resins)、及 omega-3 脂肪酸等其他降血脂治療<sup>193</sup>。在與 statins 類藥物治療併用的藥物上，IMPROVE-IT 研究 (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 分析顯示，相較於單用中效 statins 治療，加上 ezetimibe 併用於糖尿病患者，可再減少主要心血管事件相對風險 14%<sup>218</sup>。FOURIER 研究 (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) 的糖尿病次族群分析指出，併用

PCSK9 抑制劑可顯著降低心血管死亡事件、心肌梗塞、中風、因心絞痛而住院、及血管重建 (revascularization) 之相對風險約 15%<sup>219</sup>。但 IMPROVE-IT 與 FOURIER 研究中所收錄的高齡糖尿病患者仍較有限，尤其是 75 歲以上族群，所以高齡糖尿病病人合併使用 statins 類藥物與 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑之長期效益與安全性仍有待後續研究。至於 statins 類藥物合併 fibrates 及 niacin 研究，則未觀察到併用之後降低心血管疾病的附加效益<sup>220,221</sup>。



## 高血壓

### 緒論

高血壓 (hypertension) 是在糖尿病很常見的共病症，相較於非糖尿病患者族群，糖尿病族群的高血壓發生率可高出 1.5–3 倍之多<sup>222</sup>。約有 6–8 成的糖尿病患者死於心血管併發症，而這些心血管併發症的發生有高達 75% 可以歸咎於高血壓所造成<sup>223</sup>。除了心血管併發症，與高血壓相關的糖尿病併發症還包括了腎臟病變、視網膜病變、中風等<sup>193</sup>。

多個研究顯示，糖尿病患者接受抗高血壓治療能夠減少動脈粥狀硬化心血管事件、心臟衰竭，及小血管併發症<sup>224–228</sup>；一

項隨機對照試驗之整合分析研究，納入了年齡  $\geq 75$  歲的高血壓患者，結果顯示高血壓治療確實仍能降低高齡患者的心血管疾病發生率、死亡率，以及心臟衰竭的發生率<sup>229</sup>；ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) 研究，收錄 11,140 位第二型糖尿病患者，其中 6,601 位年齡大於 65 歲，研究顯示其接受 perindopril/indapamide 降血壓治療，比起較年輕的族群，血管併發症相對風險下降 (11% vs. 6%)<sup>113</sup>。

### 高血壓的監控與處置

目前糖尿病患者的血壓控制目標是低於 140/90 mmHg<sup>37,41,193</sup>。主要以老年為對象的 INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril) 延展追蹤研究更發現，若是血壓治療將收縮壓降低於 115 mmHg 或是舒張壓低於 65 mmHg，患者的死亡風險則會增加<sup>230</sup>。因此，針對老年糖尿病患者的血壓控制亦不宜過度。特別是若已出現衰弱徵象，且具有身體或認知功能障礙的老年糖尿病人，血壓控制目標可以稍微寬鬆至 150/90 mmHg<sup>184</sup>。美國糖尿病學會與老年醫學會和第八屆聯合國家委員會 (Eighth Joint National Committee; JNC 8)，針對高齡糖尿病人之高血壓治療提出建議，其中特別強調治療目標應依病患特

性做調整，以減少高血壓治療所帶來的風險<sup>217,231</sup>。因為更積極的血壓控制可能會導致更多的醫源性副作用，特別是對於健康狀態不好或衰弱的老年人，可能導致跌倒、暈厥、尿失禁、疲勞和生活品質降低等問題。目前根據美國糖尿病學會建議，可依據患者不同的健康狀況對老年糖尿病人進行適度的血壓控制調整：具有良好功能狀態的健康患者，或身體健康與功能狀態略降低者，血壓控制目標建議為收縮壓控制於 140 mmHg 以下，舒張壓控制於 90 mmHg 以下；如身體已處於末期慢性病狀態，認知及身體機能中等至嚴重異常之病患，收縮壓可控制於 150 mmHg 以下，舒張壓控制於 90 mmHg 以下。



## 老年糖尿病的血糖控制

### 緒論

老年糖尿病血糖控制除了以降低併發症發生為目標外，也須同時兼顧維持日常活動功能與生活品質。目前並無完全針對老年糖尿病人血糖控制的臨床試驗研究，所以血糖控制目標仍多以較年輕族群之研究結果為依據<sup>34,41,217</sup>。但老年糖尿病患者的血糖控制，也須同時考量患者有哪些共有

慢性疾病或併發症、糖尿病罹病時間、認知功能、自我照護能力、接受程度、與日常生活活動、預期餘命與家庭社會支持系統等因素，訂定個別化控制目標，依病人病情變化適時調整，並避免過度治療與低血糖的發生。

### 血糖控制目標

2010 年 Currie 研究發現，50 歲以上糖尿病病人的糖化血色素 (glycated hemoglobin A1C, HbA1C) 和總死亡率 (all-cause mortality) 呈現「U 形」(U-shaped) 關係，將 HbA1C 控制在 7.5% 的病人死亡率最低，HbA1C 6.4% 和 10.5% 的病人其死亡風險都顯著高於 HbA1C 7.5% 者，校正後風險比 (adjusted hazard ratio) 分別為 1.52 和 1.79<sup>232</sup>。臺灣研究發現，長期照護機構之糖尿病患，HbA1C 嚴格控制於 <7% 並無助於預防肺炎發生<sup>233</sup>。由於老年糖尿病人併發症與共病數目多寡、身體功能、認知功能、低血糖風險等因素各自不同，因此國際各糖尿病相關學會組織多建議老年糖尿病血糖控制目標應依個別狀態調整，例如 HbA1C 範圍可從仍維持於 7.0% 以下到低於 8.5% 即可不等<sup>41,184,193,217,234,235</sup>。中華民國糖尿病學會所建議老年糖尿病血糖控制目標，參考美國糖尿病學會，表列如表 1<sup>37</sup>。

健康狀態正常，具有良好生理與認知功能，此類患者共病症較少，而且預期壽命仍長，糖化血色素目標與一般患者接近，控制於 7.5% 以下。身體健康與功能狀態已降低的患者，具有多重共病症，而且有  $\geq 2$  項工具性日常活動功能障礙，或有輕度至中度的認知功能障礙，建議設定較寬鬆的治療目標，將糖化血色素控制於 <8.0%。但也須注意避免發生糖尿病急性併發症，如脫水、傷口癒合不佳及高血糖高滲透壓性昏迷。至於身體狀態差，已需要長期機構照護或末期慢性疾病，嚴重認知功能障礙病人，建議糖化血色素可控制於 8.5% 以下或主要以避免高血糖急性症狀即可。入住照護機構老年人，由於生理活動及自我照護能力較低、認知功能較差，而且使用鼻胃管灌食、無法適切表達需求及潛在不適當用藥的比率也較高<sup>98,236</sup>，所以他們的糖尿病控制目標應同時考慮長期好處及潛在傷害，降低藥物



引起低血糖等副作用，避免對老年糖尿病患造成額外的生理壓力<sup>237</sup>。至於已接受緩和和照護 (palliative care) 或臨終照護 (end-

of-life care) 的病人，血糖控制的重心在於避免症狀及併發症的發生。當病人瀕臨死亡時，多數第二型糖尿病治療藥物可停用。

表 1. 老年糖尿病血糖控制目標<sup>37</sup>

	健康狀態正常	健康狀態中等	健康狀態差
健康狀態 *	少共病症， 認知及身體機能正常	多共病症，認知及身體機能 輕微至中等異常	末期慢性病，認知及身 體機能中等至嚴重異常
HbA1C 目標	<7.5% (58 mmol/mol)	<8.0% (64 mmol/mol)	<8.5% (69 mmol/mol)
空腹血糖 目標	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)
血壓	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg	<150/90 mmHg

\* 慢性病包括鬱血性心衰竭 (congestive heart failure)、高血壓、心肌梗塞、中風、第 3 期以上之慢性腎病、關節炎、癌症、憂鬱症、肺氣腫 (emphysema)、跌倒、尿失禁。

## 降血糖藥物

罹患糖尿病的老年病人比起未罹患糖尿病的老年族群，發生血管併發症或活動功能障礙、肌少症、多重用藥、認知功能障礙、尿失禁、跌倒、疼痛等老年症候群表現的比率較高，而這些因素皆可能影響老年病人自我控管糖尿病的能力<sup>238</sup>。因此，在用藥選擇上，應盡量簡化處方，以避免因發生低血糖進而引起認知功能衰退的風險<sup>239</sup>。例如年長者發生低血糖風險高的人，建議選用較不易造成低血糖的降血糖藥物。目前特別針對老年糖尿病人血糖藥物控制的臨床試驗研究較少，各類降血糖藥物使用原則仍多以較年輕族群試

驗研究結果為依據<sup>34,217</sup>。現有降血糖藥物中，注射藥物包括胰島素與類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA)，口服藥物包括磺醯脲類藥物 (sulfonylureas, SU) 和非磺醯脲類藥物 (meglitinides)、雙胍類藥物 (biguanides)、thiazolidinediones 類藥物、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitors, AGI)、二肽基酶-4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i) 與鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2-i)。上述藥物彙整如表 2<sup>37,234,240</sup>：



表 2. 糖尿病降血糖藥物治療建議及考量<sup>37,234</sup>

藥理分類	國內核准藥物 <sup>240</sup>	禁忌症或老年人特殊考量
雙胍類 (biguanides)	Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>不建議使用於合併肝、腎、心臟功能不全，低血氧的病人</li> <li>禁止用於 eGFR &lt;30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的病人；eGFR 介於 30–45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 者，建議減量使用</li> <li>&gt;80 歲第二型糖尿病人，若未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療</li> <li>單獨使用時，較少發生低血糖</li> <li>可能有腸胃道的副作用，影響維生素 B<sub>12</sub> 吸收</li> </ul>
促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues) 磺醯脲類 (sulfonylureas)	Chlorpropamide, Gliclazide, Glimepiride, Glipizide, Glyburide, Tolbutamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>體重增加</li> <li>低血糖風險</li> <li>對高風險低血糖者應優先考慮使用其他口服藥物</li> </ul>
促胰島素分泌劑非磺醯脲類 (meglitinides)	Mitiglinide, Nateglinide, Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>每日用藥頻率較高，可能影響遵囑性</li> <li>體重增加</li> <li>應從低劑量開始治療</li> </ul>
阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (α-glucosidases inhibitors, AGI)	Acarbose, Miglitol	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能有腸胃道的副作用</li> <li>若發生低血糖時，建議使用單醣 (例如：葡萄糖或牛奶) 治療</li> <li>每日用藥頻率較高，可能影響遵囑性</li> </ul>
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone, Rosiglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能造成體液滯留、水腫及體重增加</li> <li>骨質疏鬆及骨折風險</li> <li>若與胰島素合併使用，可能會增加水腫和鬱血性心臟衰竭的風險</li> <li>不建議用於病人肝功能不全、血清 AST、ALT 高於參考值 2.5 倍以上者</li> </ul>
二肽基酶-4 抑制劑 (DPP-4 inhibitors)	Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能有鼻咽炎、泌尿道感染與急性胰臟炎等副作用</li> <li>除了 linagliptin 外，需根據腎功能減少劑量</li> </ul>
鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors)	Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin	<ul style="list-style-type: none"> <li>會增加泌尿道與生殖器感染的風險</li> <li>可能導致衰弱病人體重減輕</li> </ul>
胰島素	基礎胰島素、速效或短效胰島素及預混型胰島素	<ul style="list-style-type: none"> <li>需有一定照護能力之患者或看護者</li> <li>體重增加</li> <li>有低血糖風險</li> </ul>

續表 2. 糖尿病降血糖藥物治療建議及考量<sup>37,234</sup>

藥理分類	國內核准藥物 <sup>240</sup>	禁忌症或老年人特殊考量
<b>類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP-1 receptor agonists)</b>	Exenatide, Liraglutide, Dulaglutide, Lixisenatide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能發生急性胰臟炎</li> <li>• 可能造成衰弱病人體重減輕</li> <li>• 肝腎功能不全患者，需謹慎使用</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不建議合併使用磺醯脲類與非磺醯脲類之促胰島素分泌劑</li> <li>• 部分國家 (例如: 加拿大) 不建議合併使用胰島素和 TZD 類藥物</li> <li>• 嚴重心臟衰竭 (紐約心臟學會 New York Heart Association [NYHA] 功能分類第 III 級和第 IV 級) 和急性心臟衰竭的病人，不建議使用 TZD 類藥物</li> <li>• 使用複方的口服抗糖尿病藥物時，需注意複方藥物間彼此的交互作用</li> <li>• 類升糖素肽-1 受體促效劑單獨使用時，不會發生低血糖；但若和促胰島素分泌劑同時使用，則需注意發生低血糖的風險</li> </ul>		

### 雙胍類

一般建議 metformin 為老年第二型糖尿病病人之第一線用藥，一項世代研究發現 65–89 歲無肝腎相關疾病或癌症的糖尿病患者使用 metformin 控制血糖，可降低死亡率及衰弱風險<sup>241</sup>。此外，國內研究亦發現，長照機構住民使用 metformin 不易有低血糖的風險<sup>237</sup>。手術前、住院期間，或出現會降低肝、腎功能之急性病時，可暫時停用 metformin。此外，也須注意 metformin 可能造成老年糖尿病病人缺乏維生素 B<sub>12</sub> 的風險<sup>242</sup>。根據衛生福利部授食字第 1031412405A 號公告，metformin 在腎絲球體過濾率 <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 者禁用，在腎絲球體過濾率介於 30–45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 者應減量使用。另衛生福利部衛署藥字第 0980325034 號公告 80 歲以上的第二型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。

### 磺醯脲類及非磺醯脲類促胰島素分泌劑

相較於其他口服藥物，磺醯脲類及非

磺醯脲類促胰島素分泌劑引發病人低血糖的風險較高，使用時應特別留意。如需選用，建議老年病人宜使用短效型的磺醯脲類藥物。由於長效型磺醯脲類藥物可能延長老年族群低血糖的時間，美國老年醫學會將長效型的磺醯脲類藥物如 glyburide 和 chlorpropamide 列為潛在不適當用藥 (potentially inappropriate medications)<sup>243</sup>。

### Thiazolidinedione (TZD) 類藥物

TZD 類藥物可降低胰島素阻抗，較不會增加低血糖風險。目前並無特別針對老年糖尿病人使用 TZD 類藥物之試驗研究。在 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) 研究中<sup>244</sup>，對於有胰島素阻抗且最近半年內有缺血性中風或短暫性腦缺血發作的非糖尿病人者，使用 pioglitazone 治療，可顯著減少中風或心肌梗塞的風險，而且在老年糖尿病人 (年齡 ≥65 歲) 也具有同樣的效益。TZD 類藥物用於有鬱血性心衰竭、跌倒、骨折風險的病人時，應謹慎使用。

## 二肽基酶-4 抑制劑 (DPP-4i)

DPP-4i 可有效控制血糖，避免飯後高血糖。對於老年糖尿病病人較不易引起低血糖<sup>245,246</sup>，也可能減少因血糖波動而造成認知功能傷害的風險<sup>247</sup>。系統性回顧研究發現 DPP-4i 不會增加心血管不良事件的風險<sup>248</sup>，但某些個別 DPP-4i 對心臟衰竭住院風險，仍需評估與注意。臨床試驗次族群分析顯示 DPP-4i 用於老年糖尿病人 (年齡  $\geq 65$  歲) 在心血管事件方面也展現同樣的安全性<sup>249-252</sup>。此外，有多個針對 70 或 75 歲以上老年糖尿病人的研究指出<sup>253-256</sup>，DPP-4i 對此年齡層病人相較於年齡層為 65 至 70 或 75 歲之間者，仍具有相似之藥物安全性與降血糖效果。

## 鈉-葡萄糖共同輸送器-2 (SGLT-2) 抑制劑

SGLT-2 抑制劑為口服降血糖藥物，美國糖尿病學會及歐洲糖尿病學會均指出，SGLT-2 抑制劑能降低心血管事件的發生<sup>257-261</sup>，另也可降低心衰竭住院<sup>259,260,262</sup>，或減緩糖尿病慢性腎病進展<sup>260,261</sup>。但試驗研究顯示某些個別 SGLT-2 抑制劑可能增加骨折或截肢的風險<sup>260</sup>。次族群分析顯示在老年糖尿病人 (年齡  $\geq 65$  歲) 也具有同樣的心血管事件預防效果<sup>259,260</sup>，與延緩腎臟功能惡化<sup>261</sup>。至於 SGLT-2 抑制劑對年齡 75 歲或以上老年糖尿病人相較於年齡 75 歲以下者，仍具有相似降血糖效果，但需注意如泌尿道及生殖器感染、血容量不足，姿勢性低血壓和體重減輕的風險<sup>263</sup>。

## 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑

阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑不會被腸胃道吸收，可降低餐後血糖和胰島素濃度，但可能產生脹氣和其它腸胃道的副作用。

其每天服藥頻次較高也可能影響高齡患者的遵囑性。

## 胰島素

胰島素治療，病人或其照護者須有正確施打胰島素的能力。國內研究發現，長照機構住民接受胰島素治療，容易發生低血糖<sup>237</sup>。為了避免血糖過低，胰島素的劑量應依病人各自的血糖目標調整。每日一次的基礎胰島素 (basal insulin) 治療的副作用較少，為許多老年糖尿病人合理的治療選項；每日多次的胰島素治療如需在併有其他嚴重慢性病或身體功能障礙者使用時，要注意考量施打、血糖監測與控制目標等面向。美國老年醫學會認為，依血糖變動調整胰島素注射量 (sliding scale insulin) 會增加低血糖的風險，且無法改善高血糖的控制，列為潛在不適當用藥<sup>243</sup>。

## 類升糖素肽-1 (GLP-1) 受體促效劑

臨床試驗顯示 GLP-1 受體促效劑對心血管疾病有所助益<sup>264,265</sup>，這些試驗中也顯示 GLP-1 受體促效劑用於老年糖尿病人 (年齡  $\geq 60$  或  $\geq 65$  歲) 也同樣具有降低心血管事件之效果。美國糖尿病學會糖尿病治療指引建議，心衰竭及慢性腎病人若無法耐受 SGLT-2 抑制劑，則使用 GLP-1 受體促效劑治療<sup>258</sup>。但須注意老年病人使用 GLP-1 受體促效劑注射藥物，病人或其照護者須有能力正確施打。另外 GLP-1 受體促效劑耐受性雖一般認為與較年輕者相似<sup>266</sup>，但需注意腸胃道方面的副作用，如噁心、嘔吐、腹瀉等。老年糖尿病患是否治療後的體重減輕，導致肌少症，仍待更多的研究資料釐清<sup>267</sup>。

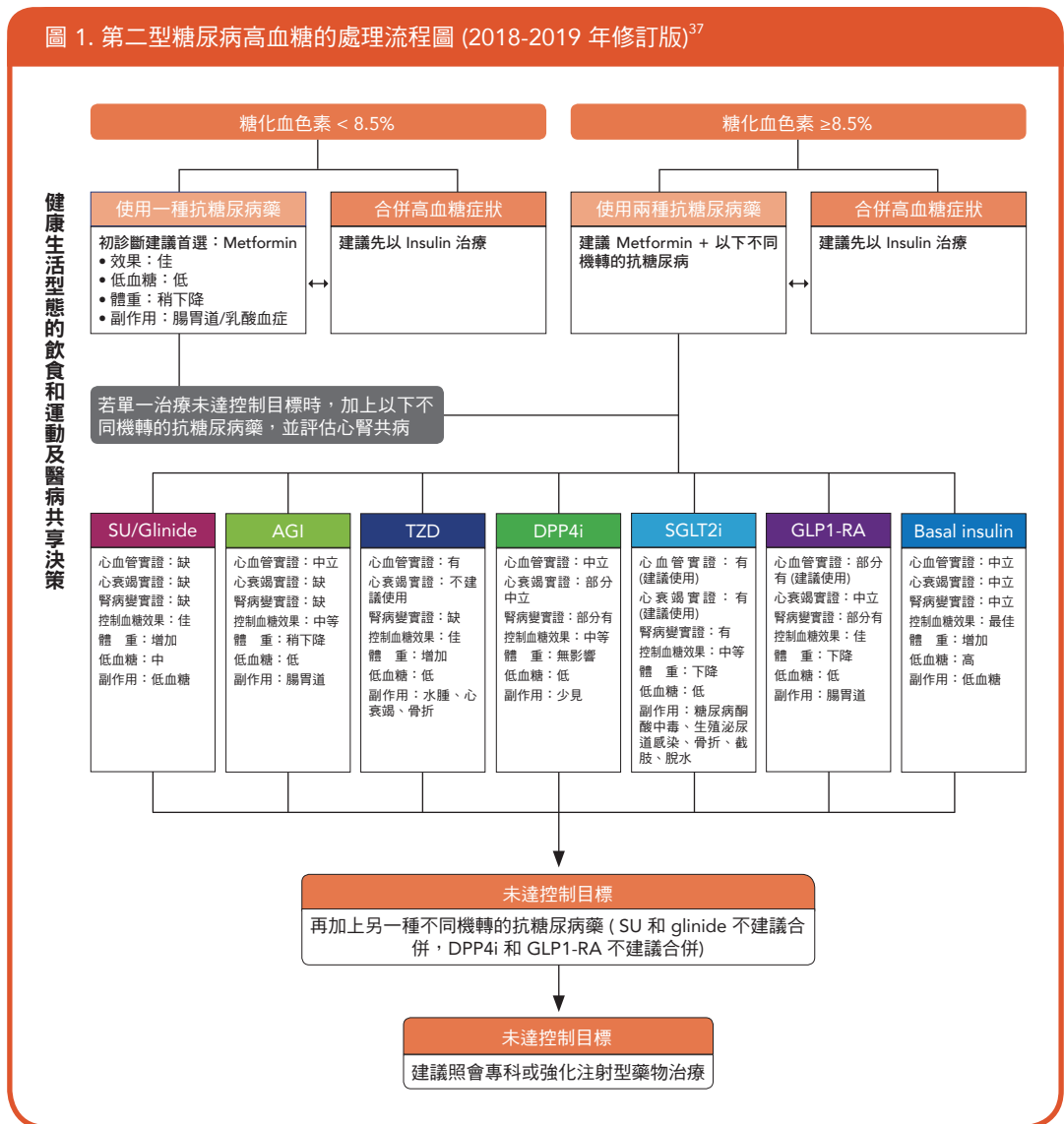


## 降血糖藥物治療流程

有關老年糖尿病血糖用藥使用次序，雖部分國外老年糖尿病指引有訂定<sup>39,268</sup>，但多屬於專家建議，所以本手冊仍根據中華民國糖尿病學會糖尿病臨床照護指引建議<sup>37</sup>，處理程序如圖 1，在以健康的生活型態作為治療的基礎下，同時考量病人個別情況制定治療目標與藥物選擇，但應注

意老年糖尿病人血糖控制除搭配營養、運動及生活型態等非藥物治療方式介入外，藥物治療選擇，應整體考量降血糖效果、低血糖風險、副作用、病人接受程度、簡化使用模式與提高病人遵囑性等因素，之後定時評估血糖改善程度與控制目標，並避免過度治療<sup>41,234,269,270</sup>。

圖 1. 第二型糖尿病高血糖的處理流程圖 (2018-2019 年修訂版)<sup>37</sup>



## 老年糖尿病與低血糖

### 緒論

美國糖尿病學會建議，成人糖尿病患者的糖化血色素 HbA1C 值應低於 7%<sup>271</sup>，但低血糖 (hypoglycemia) 發生率會因嚴格的血糖控制而增加。美國 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 調查資料顯示，自 1980 年代起的 20 年間，65

歲以上的糖尿病患者，HbA1C 控制在 7% 以下的比率呈現上升趨勢，推斷應是與口服降血糖藥物及胰島素的臨床使用越來越普及有關<sup>272</sup>。然而，老年糖尿病患者對於低血糖、以及低血糖所帶來的傷害更為敏感<sup>273</sup>，特別是健康問題較為複雜的老年患者<sup>274,275</sup>。

### 低血糖發生率

糖尿病低血糖的標準為血清血糖濃度低於 70 mg/dL<sup>136</sup>，但臨床低血糖事件嚴重程度的判定並非完全依據血糖值，而是依患者出現的症狀來定義，當患者因為低血糖症狀而需要其他人的協助與照顧即定義為嚴重低血糖<sup>276</sup>。一項以臺灣健保資料庫進行的分析研究，納入了 15,404 位 45 歲以上的糖尿病患者，低血糖事件的發生率約為 2%，且發生低血糖事件的患者平均年齡顯著較高 (64.0±9.9 vs. 70.3±9.7,  $p < 0.001$ )<sup>154</sup>；而因為低血糖事件的急診就診率在 2000–2010 年的 10 年之間增加了

4.8 倍<sup>277</sup>，≥65 歲的患者是好發族群之一。美國 2009–2011 年 Medicare 資料庫分析顯示，75 歲以上的糖尿病患者因低血糖事件而住院的風險是 65–74 歲的 2 倍<sup>278</sup>；分析 2007–2011 年急診就診及住院資料，80 歲以上因胰島素相關之低血糖事件的急診就診次數是最高的 (34.9 次/1,000 位接受胰島素治療之患者)，且相較於 45–64 歲的患者，有將近 5 倍的住院風險<sup>279</sup>。不論是國內、外資料都顯示，低血糖併發症對老年患者更具威脅，是糖尿病血糖控制管理的重要議題。

### 低血糖對老年糖尿病人的預後影響

心肌梗塞 (myocardial infraction, MI)、不穩定的心絞痛 (unstable angina)、心衰竭 (heart failure)、及中風 (stroke) 等心血管疾病，是第二型糖尿病患者

常見併發症及死亡原因<sup>280</sup>。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease)、及



VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 三個大型研究針對積極控制血糖與心血管風險之間的關係進行探討，研究發現糖尿病積極治療會增加低血糖風險的擔憂<sup>281-283</sup>。ACCORD 研究中，加強治療組的全因死亡率 (all-cause mortality) 會增加；而且不論是哪個治療組別，發生過嚴重低血糖的患者死亡率都較不曾發生過的患者高<sup>284</sup>；在 VADT 研究中，嚴重低血糖事件是 90 天死亡事件的獨立預測因子<sup>285</sup>；ADVANCE 事後研究分析 (post hoc analysis) 則發現，嚴重低血糖會顯著增加之後發生主要大血管事件 (major macrovascular event) (HR: 2.88; 95% CI, 2.01–4.12)、心血管事件相關死亡 (cardiovascular death) (HR: 2.68; 95% CI, 1.72–4.19)、及全因死亡 (death from any cause) (HR: 2.69; 95% CI, 1.97–3.67) 風險<sup>286</sup>。另外，多項大型研究報告顯示過低或過高的 HbA1C 值都會增加老年糖

尿病患者發生併發症 (morbidity) 及死亡 (mortality) 的風險，例如 HbA1C 低於 6% 或高於 9% 的患者死亡風險都會升高<sup>184</sup>。

此外糖尿病低血糖也會影響患者的腦部而造成認知功能下降 (cognitive decline) 及失智症風險增加<sup>287</sup>。一項針對臺灣 45 歲以上、原本沒有失智症、未曾發生過低血糖事件的第二型糖尿病患者之健保資料庫研究分析發現，7 年追蹤期間整體患者發生低血糖的比率為 2%，但隨著年齡增加比例也升高。一旦發生過低血糖事件，之後罹患失智症的風險會增加將近 3 倍；低血糖事件次數越多，發生失智症的風險有升高趨勢<sup>154</sup>。ACCORD 研究<sup>288</sup>及 ADVANCE 事後分析<sup>289</sup>則顯示，認知功能障礙會增加低血糖事件發生率。這些研究顯示低血糖與認知功能障礙互為惡化因子，認知功能障礙會影響病人自我處置血糖能力，而增加低血糖發生風險<sup>136</sup>；另一方面低血糖則會進一步的損害認知功能。

## 老年糖尿病人低血糖風險因子

研究指出，相較於較年輕的族群，老年人因為自律神經調節反應功能退化，可能不會出現低血糖明顯警告症狀（如：顫抖、心悸、出汗等）<sup>184,290</sup>，在發生低血糖時即以嚴重的認知功能障礙表現。另外，營養不良、肝腎功能缺損造成肝醣 (glycogen) 代謝異常、肝醣儲存不足、糖質新生 (gluconeogenesis) 作用缺損、腎功能缺損影響到藥物代謝，以及使用胰島素和 sulfonylurea 藥物等，都是老年糖尿病患者低血糖事件的風險因子 (表 1)<sup>184</sup>。美國 NHANES 資料庫，曾分析 2001–2010 年間 1,288 位 65 歲以上、有 HbA1C 檢測數據的糖尿病患者<sup>291</sup>。結果顯示，在納入的老年糖尿病

患者當中，50.7% 健康狀態相對良好，28.1% 具輕中度健康問題，21.2% 則是健康狀態不佳；但三組不同健康狀態的患者與整體 HbA1C <7% 的患者比例 (61.5%) 卻不具統計差異，分別為 62.8% (95% CI, 56.9%–68.3%)、63.0% (95% CI, 57.0%–68.6%)、及 56.4% (95% CI, 49.7%–62.9%) (p=0.26)。且在 HbA1C <7% 的患者當中，不論健康狀態如何，使用胰島素或磺醯脲類的比例也是類似的 (50.8%, 58.7%, 60.0%; p=0.14)。此現象顯示，老年糖尿病患者雖已有較複雜的健康問題，但卻未進行調整降血糖藥物，即有部份的老年糖尿病患者接受了過度的治療，低血糖風險可能因而增加。

表 1. 老年糖尿病患者低血糖風險因子<sup>184</sup>

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡較大 (&gt;80 歲)</li> <li>• 接受胰島素治療</li> <li>• 使用磺醯脲類的促胰島素分泌素 (insulin secretagogues) 藥物</li> <li>• 具嚴重低血糖病史</li> <li>• 不自覺性低血糖 (hypoglycemia unawareness) 或是對低血糖警覺性不足</li> <li>• 腎功能下降</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝功能缺損</li> <li>• 飲酒習慣</li> <li>• 營養狀態不良</li> <li>• 進食不定時</li> <li>• 使用多種藥物</li> <li>• 衰弱/眼手動作協調不足</li> <li>• 認知功能障礙或失智症</li> <li>• 憂鬱症</li> </ul> |
|--|--|



## 低血糖的監控、預防與處置

第二型糖尿病的藥物治療策略應整體考量患者的健康，依患者個人狀態進行設定及調整，對於健康狀態良好，沒有認知功能障礙或身體功能障礙問題，且希望嚴謹控制血糖的老年患者，可以依循目前為一般糖尿病患者所制定的臨床指引進行治療；但若是具衰弱、功能喪失、或嚴重共病的患者，應調整設定適當的 HbA1C 目標，選擇較不會造成低血糖的藥物，與避免過度治療<sup>184</sup>。

低血糖的症狀可分做自律神經性症狀 (autonomic symptoms) 及中樞神經

缺糖症狀 (neuroglycopenic symptoms) (表 2)<sup>184</sup>，患者、患者家人、及照顧者都應接受衛教以辨識低血糖症狀。輕微低血糖會出現的是自律神經症狀，患者或照顧者較容易察覺到症狀，可經由口服補充醣類緩和症狀<sup>280</sup>；若是出現中樞神經缺糖症狀則表示患者已發生嚴重低血糖，需要他人的協助<sup>280</sup>。應予以衛教、進行自我血糖監測 (self-monitoring of blood glucose, SMBG)，監控的頻率需依照患者本身的健康狀況、所使用的治療藥物、疾病管理狀態進行調整<sup>184</sup>。

表 2. 老年糖尿病患者低血糖症狀<sup>184</sup>

自律神經性症狀	中樞神經缺糖症狀
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 顫抖</li> <li>• 飢餓、噁心</li> <li>• 焦慮、感到想哭</li> <li>• 心悸</li> <li>• 感覺發熱、冒汗</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 意識混亂</li> <li>• 步態不穩、跌倒</li> <li>• 無法專心、說話困難</li> <li>• 視力受損、視力模糊、複視</li> <li>• 疲倦、嗜睡</li> <li>• 暈眩</li> <li>• 感到虛弱、頭昏</li> <li>• 失去意識</li> </ul>





## 老年糖尿病之自我管理衛教、運動與營養建議

### 緒論

對於老年糖尿病，生活型態管理是糖尿病照護的重要一環<sup>292</sup>。介入措施需依病人個別狀態而有所差異。複雜或不適切的介入方式可能會降低病人對治療方案的遵

從性。因此介入計畫都應考慮病人與其家庭的生活環境，及其對生活品質可能造成的影響<sup>293</sup>。

### 糖尿病自我管理教育與支持

老年糖尿病人自我管理教育與支持 (diabetes self-management education/support, DSME/S) 內容應包含降血糖藥物使用、自我血糖監控、體重控制、運動、營養等相關知識外，還應加入周全性老年醫學評估檢測，如老年症候群、身體與心理功能，並需考量個人喜好與接受度，讓病人主動參與治療計畫，訂定共同目標，以增進自我照顧能力與生活品質。並建議其家人或照顧者也能共同參與，使病人獲得更理想的照護<sup>34,293,294</sup>。如對有血糖過高或低血糖的老人，應與其家人及照顧者，定期接受評估，確認是否需再加強下列資訊的認知<sup>293</sup>：

1. 促發因子
2. 預防方法
3. 症狀和監測
4. 治療方法
5. 就醫時機

一個系統性回顧文獻顯示<sup>295</sup>，有接受 3 個月自我疾病管理衛教的病人，相

較於對照組，能降低較大幅度的 HbA1C (0.76% vs. 0.26%)。另一隨機對照試驗顯示，提供適當的衛教，可提升代謝控制，減少糖尿病相關的發病率及死亡率<sup>296</sup>。根據國際糖尿病聯盟 (IDF) 建議<sup>39,262</sup>，老年糖尿病人及其照顧者應接受定期的教育和評估，醫療團隊應提供簡單、個人化的血糖和疾病管理計畫。自我監測血糖 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) 是糖尿病衛教中相當重要的部份，可改善患者血糖控制，並增加用藥的遵從性<sup>297</sup>。但有關老年糖尿病人自我監測血糖的效益與生活品質的增進，目前仍缺乏證據。對使用胰島素和部分口服降血糖藥物的患者可進行個人化血糖監測，教導血糖監測的判斷與處置，避免低血糖或高血糖的發生。對合併失智症的病人，家屬及其照顧者皆應接受衛教，協助患者執行血糖監測，避免低血糖或高血糖發生。醫療團隊需定期評估患者之老年症候群 (身體功能、營養、認知、併發症、憂鬱、用藥、疼痛、失禁、社會支持)，調整血糖、血壓和血脂等控制目標。



## 運動

老年人的肌肉量與肌肉強度會隨著年紀增長而下降，亦會受糖尿病、其併發症或其他疾病、臥床狀況的影響，加劇流失<sup>298</sup>。適當運動可以改善年長者的體態、肌肉量及強度、身體活動等狀態，並能改善胰島素阻抗<sup>34,299,300</sup>；對患者生活品質、日常活動能力及認知功能均具提升、改善之作用<sup>301</sup>。研究發現糖尿病史較短或血糖控制良好者，肌力表現較佳<sup>97,302</sup>。透過有氧運動與阻力運動能幫助血糖控制，並降低心血管併發症風險。

糖尿病老人應儘量減少久坐或靜態活動時間，但也需注意過度運動造成的傷害、低血糖或脫水情況。在執行運動計畫前，應完整評估患者之健康狀況、血糖控制、活動限制、藥物處方及血管併發症的風險因子，如周邊神經、自主神經與視網膜病變等<sup>303</sup>。依老年人個別狀況，選擇適合的運動；必要時，可使用輔助安全的裝備，如衰弱症患者可利用特殊椅子，協同行走到定點等。對沒有運動習慣的老年人，因其遵從性可能較低，可藉團體活動與指導運動等方式，營造愉快的氣氛，融入日常生活中，使患者了解運動的好處與可用資源，來提高運動意願<sup>293,304-306</sup>，並定期評估身體活動能力。

老年糖尿病人進行運動時，需依其共病、併發症、身體活動與認知功能等問題，選擇合適安全的運動方法，如改善柔軟度、平衡感與肌耐力的運動。此外，對未控制高血壓、嚴重增生性視網膜病變或近期接受雷射手術等糖尿病人，需謹慎評估運動安全性，且須特別注意訓練強度。

### 運動方式

#### 有氧運動

有氧運動可改善糖尿病患者之血糖控制<sup>307</sup>、胰島素阻抗、心肺功能<sup>308</sup>、脂質代謝<sup>309</sup>及血壓控制。美國糖尿病學會 (ADA) 與美國運動醫學會 (American College of Sports Medicine, ACSM) 建議糖尿病患者每週進行 150 分鐘之中至高強度的有氧運動 (達 40%–60% 最大耗氧量 [VO<sub>2max</sub>] 或達 55%–70% 最大心跳率 [maximal heart rate])<sup>303,310</sup>。世界衛生組織對 65 歲以上老年人的運動則建議要達到每週累計 150 分鐘以上，中至高強度的有氧運動，或 75 分鐘以上劇烈有氧運動；每次運動應至少 10 分鐘<sup>311</sup>。有氧運動應以溫和漸進方式進行，由輕度、不增加額外壓力的形式，如走路、室內腳踏車，或坐到站立運動 (sit to stand exercise)、跑步機等開始，待身體適應後，再延長持續運動的時間，繼而提高運動強度，以階梯方式逐漸增加運動耐受度。若患者的健康狀況允許，可進行高強度間歇性運動 (high-intensity interval training, HIIT)，更能增進血糖控制及強化心肺功能<sup>310,312</sup>。

#### 阻力運動

除有氧運動外，建議患者每週進行 2–3 次阻力運動，訓練不要連續兩天進行，以增加肌力、肌耐力，如漸進式重量訓練、負重體操或其他能強化主肌群的運動，負荷重量可由 30%–40% 漸進調升至 80% 最大負重上限。阻力運動與有氧運動組合進行，會比單一運動方式有更好的血糖控制效果<sup>313</sup>。

### 運動頻率<sup>314</sup>

年長患者每週運動至少 3–5 次，可採分段式訓練，累積運動效果，如每次 10 分鐘，每日 3 次，達每日 30 分鐘之運動效果，並累積達每週 150 分鐘以上的運動。運動計畫應包含每次開始前與結束後之熱身與緩和運動；運動強度應以漸進式調整，建議在提高強度前，可先增加運動時間，確認無不良反應，再調整強度。

### 糖尿病患者運動應注意事項<sup>314</sup>

糖尿病患者常有其他共病症之風險因子，如心血管疾病、體重過重或肥胖、視網膜病變等，應依個人身體狀況，建議適當之運動方案。

### 使用藥物<sup>314</sup>

使用降血糖藥或胰島素控制血糖之患者，應於運動前後及運動期間監測血糖值，運動後的低血糖可能發生於當天或隔天，應適時處理。注射胰島素患者，若運動前血糖值  $\leq 100$  mg/dL，應先補充碳水化合物 (15–30 g)；超過 1 小時的中強度運動，則建議每小時補充 15–30 g 的醣類。也可視要做的運動種類與時間，減少運動前的胰島素劑量，會是較佳的調整方式。

### 低血糖風險<sup>314</sup>

對曾因運動而發生低血糖的患者，建議應有他人陪同一起運動。運動時，最好

配戴識別手環、手機，並攜帶葡萄糖錠，或其他可快速提升血糖之食品，如果汁、糖包等。

### 老年症候群患者<sup>314</sup>

可在家做低強度的運動，進行低阻力及平衡訓練，改善身體機能及下肢力量，以防止日常生活功能再退化。行動受限的病人則可諮詢物理治療師，教導合適的動作進行訓練，以增加手臂和腿部的力量及活動性。對失智症的患者，可由家庭成員和看護者協助，執行患者可承受，且安全有效的活動。

### 其他併發症<sup>314</sup>

血糖過高或有酮酸血症的患者，則建議暫停運動。

嚴重視網膜病變的患者，應避免會增加血壓及眼壓的運動，如舉重。

有自律神經病變的患者，因可能出現心律變動鈍化 (blunted heart rate response)、 $VO_2$  下降、無汗等症狀，運動前後應監控患者血壓，並注意是否出現異常呼吸急促或背部疼痛等缺血症狀。可利用運動自覺評量表 (rating of perceived exertion, RPE) 評估運動強度。

有周邊神經病變的患者需有適當的足部照護，每日檢查足部狀況，以降低糖尿病足及截肢風險。



## 營養

年長者隨著年齡增加，常會有腸胃消化吸收障礙、咀嚼及吞嚥能力下降等問題，造成食慾降低、營養攝入不足；因而導致體重減輕、肌肉流失、沮喪、記憶力衰退等狀況，增加老人營養不良的風險。若再加上糖尿病或其他慢性疾病的飲食限制，更提高老年糖尿病人營養不良的風險。根據美國靜脈暨腸道營養醫學會 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) 對成年人營養不良的診斷，建議有下列 2 個以上條件者<sup>315</sup>：

1. 熱量攝取不足 (insufficient energy intake)
2. 體重減輕 (weight loss)
3. 肌肉量流失 (loss of muscle mass)
4. 皮下脂肪流失 (loss of subcutaneous fat)
5. 體液堆積 (fluid accumulation)
6. 握力降低 (diminished functional

status, e.g. hand-grip strength)

應定期評估老年糖尿病人的營養及飲食狀況，給予個人化醫療營養治療 (medical nutrition therapy, MNT)。對食物攝入無法滿足營養需求者，可由少量多餐、提高食物的營養密度及品質、改變食物口感及質地、攝取營養補充品等方式<sup>34</sup>，增加病人的進食量。

### 營養篩檢及評估

目前有多種適用於老年人的營養評估工具，如迷你營養評估 (Mini Nutritional Assessment, MNA)，營養不良篩檢工具 (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)，簡易營養評估問卷 (SNAQ) 等，表 1 為常用的營養評估工具。能早期確認具營養不良風險的老人，提供醫療營養治療，以維持最佳的營養狀態是健康老化 (healthy aging) 的重要基礎。

表 1. 老年人營養篩檢及評估工具

	格式	對象	內容
DETERMINE Checklist	10 個問題自填問卷	社區	篩檢
Mini Nutrition Assessment (MNA)	18 個問題專家訪談問卷	社區、醫院、護理之家	評估與篩檢
Mini Nutrition (MNA) Assessment-Short Form	6 個問題自填或專家訪談問卷	社區、醫院、護理之家	評估與篩檢
Geriatric Nutrition Risk Index (GNR)	6 個問題專家訪談問卷	醫院	評估
Body weight loss	1 個月內體重減少 5% 或 6 個月內減少 10%	社區、醫院、護理之家	評估與篩檢

## 營養素攝取量

根據衛生福利部國民健康署公布國人膳食營養素參考攝取量 (107 年修訂版草

案) 建議 51-70 歲及 71 歲以上族群每日營養攝取量，如表 2<sup>316</sup>。

表 2. 國人膳食營養素參考攝取量<sup>316</sup>

	51-70 歲		71 歲以上	
	男性	女性	男性	女性
身高 (cm)	165	153	163	150
體重 (kg)	60	52	58	50
熱量 (低) (kcal)	1,700	1,400	1,650	1,300
熱量 (稍低) (kcal)	1,950	1,600	1,900	1,500
熱量 (適度) (kcal)	2,250	1,800	2,150	1,700
熱量 (高) (kcal)	2,500	2,000	—	—
蛋白質 (g)	55	50	60	50
膳食纖維 (適度) (g)	32	25	30	24
鈣 (mg)	1,000		1,000	
磷 (mg)	800		800	
鎂 (mg)	360	310	350	300
碘 (μg)	150		150	
鐵 (mg)	10		10	
維生素 A (μg RE)*	600	500	600	500
維生素 D <sub>7</sub> (μg) <sup>#</sup>	15		15	
維生素 E <sub>8</sub> (mg α-TE) <sup>&amp;</sup>	12		12	
維生素 K (μg)	120	90	120	90
維生素 B <sub>1</sub> (mg)	1.2	0.9	1.2	0.9
維生素 B <sub>2</sub> (mg)	1.3	1.0	1.3	1.0
維生素 B <sub>6</sub> (mg)	1.6		1.6	
維生素 B <sub>12</sub> (μg)	2.4		2.4	
葉酸 (μg)	400		400	
維生素 C (mg)	100		100	

\*RE 即視網醇當量 (retinol equivalent)，1 μg RE=1 μg 視網醇 (retinol)=6 μg β- 胡蘿蔔素。

<sup>#</sup> 維生素 D 以維生素 D<sub>3</sub> (cholecalciferol) 為計量標準，1 μg=40 IU 維生素 D<sub>3</sub>。

<sup>&</sup> α-TE 即 α- 生育醇當量 (α-tocopherol equivalent)，1 mg α-TE=1 mg α-tocopherol。



### 營養計畫注意事項

老年糖尿病人每年都應進行營養和飲食的評估，並考慮其飲食喜好與習慣、宗教和文化、健康認知、食物製備環境、牙口及身體健康狀況，給予個人化的營養計畫與建議，以健康、均衡的飲食型態為主，多元化食物來源，確保攝取足夠的蛋白質、維生素、礦物質和膳食纖維，並注意老年人易缺乏的營養素及症狀(表 3)<sup>242,317</sup>。

#### 一般建議

注射胰島素或口服磺醯脲類等降血糖藥物者，須配合用餐時間。對吞嚥障礙的患者，應評估吞嚥困難之因素，必要時可進行轉診。對吞嚥能力退化的患者，則依吞嚥困難程度，調整食物大小、質地、形狀、軟硬度及濃稠度，少量多餐(6-8餐/天)，讓患者能吃到均衡且多元化之飲食<sup>317</sup>。

#### 日常生活功能獨立者

- 維持健康體重，配合規律運動。
- 每餐應攝取適量的醣類食物。
- 飲食建議應避免太多飲食限制，除非有醫學實證證明應予以限制，如過量的糖、飲料和果汁，過量的飽和脂肪攝取。

#### 日常生活功能依賴者

- 鼓勵患者做適量活動，並補充足夠水份，避免脫水。
- 必要時，由醫療人員提供適當營養支持。

#### 衰弱症患者

- 進行營養評估，確認營養問題，採

取適當的營養介入與追蹤。

- 患者可能需攝取更多的熱量與蛋白質。
- 研究發現每天多補充 30 公克優質蛋白質，並配合阻力運動訓練，可改善衰弱老人的肌肉強度與身體活動能力<sup>318</sup>。

#### 肌少症患者

- 攝取足夠熱量及 1.1-1.2 公克/公斤優質蛋白質，並補充足夠維生素 D<sup>319</sup>。
- 每餐需含有 25-30 公克優質蛋白質(3餐/天)。
- 研究發現，每天補充白胺酸(leucine) 2.2-3.0 公克，可幫助老年人肌肉蛋白的合成<sup>320</sup>。

#### 失智症患者

- 醫療人員和照顧者應了解患者實際及潛在的飲食障礙。
- 家屬或照顧者應盡量協助患者進食。
- 對阿茲海默症患者，易缺乏維生素 B、C、E、K、及硒與鐵，需予以適當補充。
- 目前仍缺乏單一營養素補充對減緩認知下降或改善認知功能的相關研究。飲食研究則著重於地中海飲食型態與認知功能之相關性<sup>321</sup>。

#### 臨終照護

- 管灌餵食或靜脈營養治療，亦須滿足患者之營養需求。
- 患者、家屬和照顧者應參與營養計畫的決定與執行。

表 3. 老年人易發生缺乏風險的營養素<sup>242,317</sup>

	維生素 D	維生素 B <sub>12</sub>	鈣
指標	血清 25-OH Vit D 缺乏：<20 ng/mL 不足：20–30 ng/mL	尚無建議之篩檢頻率與指數。 (二甲雙胍類藥物可能影響維生素 B <sub>12</sub> 的吸收效率)	
症狀	骨頭疼痛、肌肉無力	早期無典型臨床症狀。一般表現：疲勞、注意力不集中、記憶力下降、抑鬱。貧血及神經系統症狀，如感覺異常，肢端麻木、協調能力受損等。若未及時治療，可能造成不可回復之神經損傷	
治療	口服 cholecalciferol (維生素 D <sub>3</sub> ) 50,000 IU/週，連續 8 週後再評估。達正常血清 25-OH VitD 濃度，則維持每日 600–800 IU 的劑量	肌肉注射或口服 1–2 mg/日，連續 8 週後，維持 1 mg/日	食用高鈣食物、高鈣強化食物、補充鈣片，如碳酸鈣、檸檬酸鈣等，每次最高劑量 500 mg



## 參考資料

- 內政部戶政司 (2018)。各月人口資料：縣市人口年齡結構指標。
- 內政部統計處 (2018)。內政部統計年報：人口年齡分配。臺北市：內政部。
- David Bradley WH. Type 2 diabetes in the elderly: challenges in a unique patient population. *Journal of Geriatric Medicine and Gerontology* 2016;2:15.
- Roebuck J. When does “old age begin?” : The evolution of the English definition. *Journal of Social History* 1979;12:416-28.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Meneilly GS, Knip A, et al. Diabetes in older people. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S283-S95.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation, 2017. (Accessed 9 Aug, 2018, at <http://www.diabetesatlas.org>.)
- 衛生福利部國民健康署 (2018)。中華民國 105 年健康促進統計年報。臺北市：衛生福利部國民健康署。
- Chi MJ, Liang CK, Lee WJ, Peng LN, Chou MY, Chen LK. Association of New-Onset Diabetes Mellitus in Older People and Mortality in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2017;21:227-32.
- Chang AM, Smith MJ, Galecki AT, Bloem CJ, Halter JB. Impaired beta-cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:3303-9.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1999;104:787-94.
- Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2003;284:E7-12.
- Elahi D, Muller DC. Carbohydrate metabolism in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000;54 Suppl 3:S112-20.
- Elahi D, Muller DC, McAloon-Dyke M, Tobin JD, Andres R. The effect of age on insulin response and glucose utilization during four hyperglycemic plateaus. *Experimental Gerontology* 1993;28:393-409.
- Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetes* 1996;45:947-53.
- Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of aging. *Diabetes* 2003;52:1475-84.
- Kushner JA. The role of aging upon beta cell turnover. *Journal of Clinical Investigation* 2013;123:990-5.
- Fu S, Zhou S, Luo L, Ye P. Relationships of pancreatic beta-cell function with microalbuminuria and glomerular filtration rate in middle-aged and elderly population without type 2 diabetes mellitus: a Chinese community-based analysis. *Clinical Interventions in Aging* 2017;12:753-7.
- Jia T, Riserus U, Xu H, et al. Kidney function, beta-cell function and glucose tolerance in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:587-93.
- DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979;28:1095-101.
- Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ, et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Experimental Gerontology* 2009;44:740-4.
- Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018;9:3-19.
- Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017;8:190-201.
- Paolisso G, Scheen A, Lefebvre P. Glucose handling, diabetes and ageing. *Hormone Research* 1995;43:52-7.
- Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins



- of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105:2294-9.
25. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metabolism* 2007;6:159-61.
  26. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6- relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of Ageing and Development* 2003;124:495-502.
  27. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Seminars in Immunology* 2018;40:17-35.
  28. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159:709-13.
  29. Goldberg EL, Dixit VD. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. *Immunological Reviews* 2015;265:63-74.
  30. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology* 2017;104:382-97.
  31. Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology* 2002;48:121-7.
  32. Broughton DL, James OW, Alberti KG, Taylor R. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy elderly human subjects. *European Journal of Clinical Investigation* 1991;21:13-21.
  33. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:2465-74.
  34. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.
  35. 衛生福利部國民健康署，成人預防保健，(2017年12月13日)。檢自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=189> (Oct 11,2018)
  36. Peng LN, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ, Chen LK, Chiou ST. Risk factors of new onset diabetes mellitus among elderly Chinese in rural Taiwan. *Age and Ageing* 2010;39:125-8.
  37. 社團法人中華民國糖尿病學會 (2018)。2018 糖尿病臨床照護指引。臺北市：社團法人中華民國糖尿病學會。(http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/)
  38. Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, et al. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes Care* 2002;25:951-5.
  39. International Diabetes Federation global guideline for managing older people with Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
  40. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749-53.
  41. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S139-S147.
  42. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55:780-91.
  43. Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:574-6.
  44. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 2000;23:1272-7.
  45. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:1137-44.
  46. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749-54.
  47. Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:1851-7.
  48. 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. *Journal of Nutrition*,



- Health & Aging 2002;6:185-9.
49. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009;4:e4144.
  50. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bakman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimer's and Dementia* 2019;15:25-33.
  51. Li Y, Zou Y, Wang S, et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2015;16:714 e7- e12.
  52. Wu CH, Chen CY, Wu YC, Weng LJ, Baai-Shyun H. Diabetes mellitus and functional impairment in Taiwanese older men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010;50 Suppl 1:S6-10.
  53. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Tanielian T, Elinson L, Pincus HA. Comparing the national economic burden of five chronic conditions. *Health Affairs (Project Hope)* 2001;20:233-41.
  54. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57:511-6.
  55. Schneider KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009;7:82.
  56. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:2269-76.
  57. Laiteerapong N, Iveniuk J, John PM, Laumann EO, Huang ES. Classification of older adults who have diabetes by comorbid conditions, United States, 2005-2006. *Preventing Chronic Disease* 2012;9:E100.
  58. Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study. *Medical Care* 2010;48:327-34.
  59. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open* 2017;7:e016358.
  60. Chan DC, Hao YT, Wu SC. Polypharmacy among disabled Taiwanese elderly: a longitudinal observational study. *Drugs & Aging* 2009;26:345-54.
  61. Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatrics & Gerontology International* 2017;17:1286-93.
  62. Rodrigues MC, Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Revista Latino-Americana Enfermagem* 2016;24:e2800.
  63. Cheng CM, Chang WH, Chiu YC, et al. Association of Polypharmacy With Mild Cognitive Impairment and Cognitive Ability: A Nationwide Survey in Taiwan. *Journal of Clinical Psychiatry* 2018;79.
  64. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *New England Journal of Medicine* 2002;346:905-12.
  65. Reuben DB, Frank JC, Hirsch SH, McGuigan KA, Maly RC. A randomized clinical trial of outpatient comprehensive geriatric assessment coupled with an intervention to increase adherence to recommendations. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999;47:269-76.
  66. Parker SG, McCue P, Phelps K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age and Ageing* 2018;47:149-55.
  67. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age and Ageing* 2014;43:744-7.
  68. Araki A. Comprehensive geriatric assessment in older patients with diabetes mellitus. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine* 2013;71:1907-12.
  69. Pilotto A, Cella A, Pilotto A, et al. Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different healthcare settings and specific clinical conditions. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18:192.e1-.e11.
  70. 張家銘, 蔡智能 (2003)。老年人之周全性評估。 *臺灣醫學*, 7:364-74。
  71. Ozturk ZA, Yesil Y, Kuyumcu ME, et al.

- Association of depression and sleep quality with complications of type 2 diabetes in geriatric patients. *Aging Clinical and Experimental Research* 2015;27:533-8.
72. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia* 2018;61:1503-16.
73. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. *Diabetic Medicine* 2018;35:838-45.
74. Durso SC. Using clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex health status. *JAMA* 2006;295:1935-40.
75. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Research Reviews* 2017;36:1-10.
76. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. *Endocrine Journal* 2018;65:1-11.
77. 衛生福利部國民健康署 (2018)。民國一百零四年中老年身心社會生活狀況長期追蹤調查成果報告。臺北市：衛生福利部國民健康署。
78. Wu IC, Lin CC, Hsiung CA, et al. Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: a pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments. *Geriatrics & Gerontology International* 2014;14 Suppl 1:52-60.
79. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatrics & Gerontology International* 2016;16:293-9.
80. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:95-101.
81. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing* 2014;43:748-59
82. Keevil VL, Romero-Ortuno R. Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2015;74:337-47.
83. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:531-2.
84. Yang M, Hu X, Xie L, et al. SARC-F for sarcopenia screening in community-dwelling older adults: Are 3 items enough? *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11726.
85. Han DS, Chang KV, Li CM, et al. Skeletal muscle mass adjusted by height correlated better with muscular functions than that adjusted by body weight in defining sarcopenia. *Scientific Report* 2016;6:19457.
86. 鄭丁靚、黃安君、彭莉甯 (2016)。國際肌少症研究診斷標準彙整。臺灣老年醫學暨老年學雜誌，11:213-24。
87. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Peng LN, Chen LK. Calf circumference as a screening instrument for appendicular muscle mass measurement. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018;19:182-4.
88. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine* 2014;45:15-25.
89. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Research Reviews* 2017;35:200-21.
90. Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Research Reviews* 2012;11:361-73.
91. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013;61:974-80.
92. Chen LK, Lee WJ, Peng LN, et al. Recent Advances in Sarcopenia Research in Asia : 2016 Update From the Asian Working Group for Sarcopenia . *Journal of the American Medical Directors Association* 2016 ; 17:767 e1-7 .
93. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2001;56:M146-56.



94. Castro-Rodriguez M, Carnicero JA, Garcia-Garcia FJ, et al. Frailty as a major factor in the increased risk of death and disability in older people with diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2016;17:949-55.
95. Cederholm T. Overlaps between Frailty and sarcopenia definitions. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series* 2015;83:65-9.
96. Scott D, de Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *The Medical Journal of Australia* 2016;205:329-33.
97. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2:819-29.
98. Chen LK, Chen YM, Lin MH, Peng LN, Hwang SJ. Care of elderly patients with diabetes mellitus: a focus on frailty. *Ageing and Research Review* 2010;9 Suppl 1:S18-22.
99. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 1995;50 Spec No:11-6.
100. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Nair KS. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E92-101.
101. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010;33:1497-9.
102. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose levels and risk of frailty. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2016;71:1223-9.
103. Jang HC. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults. *Diabetes & Metabolism Journal* 2016;40:182-9.
104. Chhetri JK, Zheng Z, Xu X, Ma C, Chan P. The prevalence and incidence of frailty in pre-diabetic and diabetic community-dwelling older population: results from Beijing longitudinal study of aging II (BLSA-II). *BMC Geriatrics* 2017;17:47.
105. Castrejon-Perez RC, Aguilar-Salinas CA, Gutierrez-Robledo LM, Cesari M, Perez-Zepeda MU. Frailty, diabetes, and the convergence of chronic disease in an age-related condition: a population-based nationwide cross-sectional analysis of the Mexican nutrition and health survey. *Ageing Clinical and Experimental Research* 2018;30:935-41.
106. Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016;32 Suppl 1:261-7.
107. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:392-7.
108. Saum KU, Schottker B, Meid AD, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65:e27-e32.
109. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18:624-8.
110. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013;69:319-26.
111. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimer's and Dementia* 2015;11:504-10 e1.
112. Abdelhafiz AH, McNicholas E, Sinclair AJ. Hypoglycemia, frailty and dementia in older people with diabetes: reciprocal relations and clinical implications. *Journal of Diabetes and its Complications* 2016;30:1548-54.
113. Korytkowski MT, Forman DE. Management of atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in the older adult patient with diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:476-84.
114. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:281-6.
115. Trevisan C, Veronese N, Maggi S, et al. Factors influencing transitions between frailty states in elderly adults: the progetto veneto anziani longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65:179-84.
116. Ulley J, Abdelhafiz AH. Frailty predicts adverse

- outcomes in older people with diabetes. *Practitioner* 2017;261:17-20.
117. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, et al. Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. *Age and Ageing* 2017;46:401-7.
118. Bauman A, Merom D, Bull FC, Buchner DM, Fiatarone Singh MA. Updating the evidence for physical activity: summative reviews of the epidemiological evidence, prevalence, and interventions to promote "active aging". *The Gerontologist* 2016;56 Suppl 2:S268-80.
119. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention- a global overview. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12:407-20.
120. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Archives of Toxicology* 2017;91:97-107.
121. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2014;58:1-8.
122. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, et al. Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults. *European Journal of Nutrition* 2016;55:1525-34.
123. Zhou J, Huang P, Liu P, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;94:70-6.
124. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, et al. The selective androgen receptor modulator GTX-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle* 2011;2:153-61.
125. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016;39:967-81.
126. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018;103:1715-44.
127. Munshi MN. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 2017;40:461-7.
128. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *European Journal of Pharmacology* 2008;585:97-108.
129. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Current Diabetes Reports* 2014;14:487.
130. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2014;161:785-93.
131. Umegaki H, Makino T, Uemura K, et al. The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci* 2017;9:72.
132. Kuo SC, Lai SW, Hung HC, et al. Association between comorbidities and dementia in diabetes mellitus patients: population-based retrospective cohort study. *Journal of Diabetes and its Complications* 2015;29:1071-6.
133. 台灣失智症協會。認識失智症。檢自 <http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>. (Dec 7, 2018)
134. LoGiudice D, Watson R. Dementia in older people: an update. *Internal Medicine Journal* 2014;44:1066-73.
135. Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. *Seminars in Neurology* 2016;36:397-404.
136. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;116:279-87.
137. Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, Hernandez C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetologica* 2017;54:417-24.
138. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and cognitive dysfunction: does your metabolic profile affect your Brain? *Diabetes*



- 2017;66:1957-63.
139. Kaneto H, Kinoshita T, Shimoda M, Kaku K. The presence of dementia as one of diabetic complications: hyperglycemia, hypoglycemia and glycemic fluctuation are associated with the development of dementia. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism* 2017;07:305.
  140. Umegaki H. Therapeutic potential of antidiabetic medications in the treatment of cognitive dysfunction and dementia. *Drugs Aging* 2016;33:399-409.
  141. Fawver JN, Ghiwot Y, Koola C, et al. Islet amyloid polypeptide (IAPP): a second amyloid in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2014;11:928-40.
  142. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: another key molecule in Alzheimer's pathogenesis? *Progress in Neurobiology* 2017;153:100-20.
  143. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, et al. Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: The Hisayama Study. *Diabetes Care* 2016;39:1543-9.
  144. Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 2013;36:4036-42.
  145. Hamed SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2017;10:409-28.
  146. Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ. Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology* 2016;87:595-600.
  147. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2:246-55.
  148. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Research Review* 2007;56:384-402.
  149. Rodriguez-Casado A, Toledano-Diaz A, Toledano A. Defective insulin signalling, mediated by inflammation, connects obesity to Alzheimer disease; relevant pharmacological therapies and preventive dietary interventions. *Current Alzheimer Research* 2017;14:894-911.
  150. Li CI, Li TC, Liu CS, et al. Risk score prediction model for dementia in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Neurology* 2018;25:976-83.
  151. Cheng PY, Sy HN, Wu SL, Wang WF, Chen YY. Newly diagnosed type 2 diabetes and risk of dementia: a population-based 7-year follow-up study in Taiwan. *Journal of Diabetes and its Complications* 2012;26:382-7.
  152. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005;64:1704-11.
  153. Geijselaers SLC, Sep SJS, Claessens D, et al. The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance-the Maastricht Study. *Diabetes Care* 2017;40:1537-47.
  154. Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *Journal of Internal Medicine* 2013;273:102-10.
  155. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
  156. Peng M, Chen G, Tang KL, et al. Blood pressure at age 60-65 versus age 70-75 and vascular dementia: a population based observational study. *BMC Geriatrics* 2017;17:252.
  157. Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *Circulation* 2017;136:516-25.
  158. Jongstra S, Harrison JK, Quinn TJ, Richard E. Antihypertensive withdrawal for the prevention of cognitive decline. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;11:CD011971.
  159. Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatrics & Gerontology International* 2012;12 Suppl 1:110-6.
  160. Budyono C, Setiati S, Purnamasari D, Rumende CM. The proportion of orthostatic hypotension and its relationship with HbA1c levels in

- elderly patients with diabetes. *Acta Medica Indonesiana* 2016;48:122-8.
161. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension* 2016;68:888-95.
  162. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: a Population-Based Study. *PLoS Medicine* 2016;13:e1002143.
  163. Min M, Shi T, Sun C, et al. The association between orthostatic hypotension and dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2018;33:1541-7.
  164. Peters R, Anstey KJ, Booth A, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *European Heart Journal* 2018;39:3135-43.
  165. Zhang DA, Lam V, Chu V, Li M. Type 2 diabetes with comorbid depression in relation to cognitive impairment: an opportunity for prevention? *Molecular Neurobiology* 2018;55:85-9.
  166. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1041-7.
  167. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurology* 2015;14:329-40.
  168. 社團法人臺灣失智症協會 (2017)。失智症診療手冊 2017。臺北市：社團法人臺灣失智症協會。
  169. Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *International Psychogeriatrics* 2014;26:1247-62.
  170. Ganguli M, Jia Y, Hughes TF, et al. Mild cognitive impairment that does not progress to dementia: a population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2019;67:233-8.
  171. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *Journal of Alzheimers Disease* 2015;43:1441-9.
  172. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes* 2010;59:2928-35.
  173. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine* 2013;173:1300-6.
  174. Rosnes TA, Engedal K, Bjertness E, Strand BH. Association between random measured glucose levels in middle and old age and risk of dementia-related death. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64:156-61.
  175. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurology* 2011;10:969-77.
  176. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2:256-62.
  177. Campbell JM, Stephenson MD, Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Alzheimer Disease* 2018;65:1225-36.
  178. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2014;69:1299-305.
  179. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, Gagnon DR, Driver JA. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged  $\geq 65$  years with diabetes. *Neurology* 2017;89:1877-85.
  180. Miller BW, Willett KC, Desilets AR. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Annals of Pharmacotherapy* 2011;45:1416-24.
  181. Tseng CH. Pioglitazone Reduces dementia risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2018;7 [Epub ahead of print].



182. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine* 2016;53:350-63.
183. Kwok T, Lee J, Ma RC, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B<sub>12</sub> supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B<sub>12</sub>. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2017;36:1509-15.
184. Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of diabetes in the elderly. *Medical Clinics of North America* 2015;99:351-77.
185. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1): S124-S138
186. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;376:419-30.
187. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, MN. F. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:921-7.
188. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, AJ. K. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:251-8.
189. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Disease* 2016 67:S1-305.
190. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1514-23.
191. Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *Journal of the Formosan Medical Association* 2012 111:637-44.
192. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
193. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Forbes A, Munshi M. Evidence-based diabetes care for older people with type 2 diabetes: a critical review. *Diabetic Medicine* 2018 Nov 8. [Epub ahead of print]
194. Del Cañizo Gómez FJ, Fernández Pérez C, Moreno Ruiz I, et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinología y Nutrición* 2011;58:163-8.
195. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, HA N. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1577-89.
196. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2013;369:145-54.
197. Weiss A, Boaz M, Beloosesky Y, Kornowski R, E. G. Body mass index and risk of all-cause and cardiovascular mortality in hospitalized elderly patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2009;26:253-9.
198. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2010;375:2215-22.
199. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, M. L. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-9.
200. Töyry JP, Niskanen LK, Länsimies EA, Partanen KP, MI. U. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;27:1316-8.
201. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, HC. G. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
202. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, J. DK. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007;130:1626-30.
203. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, DE. G. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasculature Biology* 1998;18:185-92.



204. Britton KA, Mukamal KJ, Ix JH, et al. Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Vascular Medicine* 2012;17:85-93.
205. American Diabetes Association, Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
206. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, et al. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 2009;32:1221-3.
207. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
208. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, G. T. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20.
209. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group. HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2003;2003:2005-16.
210. Goldberg RB, MelliesMJ, Sacks FM, et al. The Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
211. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-6.
212. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
213. Knopp RH, d'EmdenM, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary HeartDisease Endpoints inNon-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
214. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004;364:685-96.
215. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2008;371:117-25.
216. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2889-934.
217. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, et al. Management of diabetes in older adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2018;28:206-218.
218. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;2387-97.
219. SabatineMS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5:941-50.
220. Jones PH, MH. D. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *American Journal of Cardiology* 2005;95:120-2.
221. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1563-74.
222. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S65-7.



223. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension* 1995;26:869-79.
224. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
225. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet (London, England)* 2016;387:957-67.
226. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
227. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messeri FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
228. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension* 2017;35:922-44.
229. Schall P, Wehling M. Treatment of arterial hypertension in the very elderly: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittelforschung* 2011;61:221-8.
230. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
231. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
232. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
233. Chen LK, Peng LN, Lin MH, Lai HY, Lin HC, Hwang SJ. Diabetes mellitus, glycemic control, and pneumonia in long-term care facilities: a 2-year, prospective cohort study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011;12:33-7.
234. Chen WC, Lee CC, Chein MN, Liu SC, Wang CH, Yang WS. Blood glucose management of type 2 diabetes in the older people. *International Journal of Gerontology* 2018;12:170-4.
235. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2012;13:497-502.
236. Maclagan LC, Maxwell CJ, Gandhi S, et al. Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65:2205-12.
237. Chen LK, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ. Care of patients with diabetes mellitus in long-term care facilities in Taiwan: diagnosis, glycemic control, hypoglycemia, and functional status. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56:1975-6.
238. Li Y, Pederson JL, Churchill TA, et al. Impact of frailty on outcomes after discharge in older surgical patients: a prospective cohort study. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2018;190:E184-E90.
239. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014;37:507-15.
240. 衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢。檢自 <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx> (Sept 20,2018)
241. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *Journal Endocrinology Diabetes and Obesity* 2014;2:1031.
242. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the diabetes prevention

- program outcomes study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101:1754-61.
243. Campanelli CM. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60:616-31.
244. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine* 2016;374:1321-31.
245. 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. *International Journal Clinical Practice* 2015;69:626-31.
246. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014;31:203-14.
247. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2014;69:1122-31.
248. Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, Thomas TF. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease. *International Journal of Clinical Practice* 2015;69:531-49.
249. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2013;369:1317-26.
250. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2013;369:1327-35.
251. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;373:232-42.
252. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
253. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2013;382:1413-23.
254. Strain WD, Lukashovich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. 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. *Lancet (London, England)* 2013;382:409-16.
255. 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). *Diabetes Care* 2017;40:494-501.
256. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care* 2015;38:1145-53.
257. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
258. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019. *Diabetes Care* 2019;42:S90-S102.
259. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;373:2117-28.
260. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;377:644-57.
261. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016;375:323-34.
262. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019;380:347-357.



263. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64:543-52.
264. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;377:839-48.
265. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016;375:1834-44.
266. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes  $\geq 65$  and  $< 65$  years of age: a pooled analysis from phase III studies. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2011;9:423-33.
267. Perna S, Guido D, Bologna C, et al. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clinical and Experimental Research* 2016;28:1251-7.
268. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for older people 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism* 2011;37 Suppl 3:S27-38.
269. Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2016. *Journal of Diabetes Investigation* 2018;9:657-97.
270. 林興中 (2017)。老年糖尿病人的治療。臺灣老年醫學暨老年學雜誌，12:166-77。
271. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
272. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Annals of Internal Medicine* 2014;160:517-25.
273. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. ACCORD investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
274. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2009;151:854-60.
275. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:1227-34.
276. 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. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
277. Chen YJ, Yang CC, Huang LC, Chen L, Hwu CM. Increasing trend in emergency department visits for hypoglycemia from patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Primary Care Diabetes* 2015;9:490-6.
278. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:116-24.
279. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:678-86.
280. Paty BW. The Role of hypoglycemia in cardiovascular outcomes in diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2015;39 Suppl 5:S155-9.
281. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *New England Journal of Medicine* 2011;364:818-28.
282. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2560-72.
283. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2009;360:129-39.
284. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2

- diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2545-59.
285. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2197-206.
286. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1410-8.
287. Palleria C, Loporini C, Maida F, et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2016;42:76-92.
288. 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. *Diabetes Care* 2012 35:787-93.
289. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52:2328-36.
290. Matyka K EM, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997;20:135-41.
291. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:356-62.
292. Huang ES. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ* 2016;353:i2200.
293. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, California Healthcare Foundation/ American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:S265-80.
294. Redmond EH, Burnett SM, Johnson MA, Park S, Fischer JG, Johnson T. Improvement in A1C levels and diabetes self-management activities following a nutrition and diabetes education program in older adults. *Journal of Nutrition Elderly* 2006;26:83-102.
295. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159-71.
296. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Preventive Medicine* 2002;34:252-9.
297. Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. *Journal of Clinical Epidemiology* 1988;41:1007-30.
298. Murphy RA, Reinders I, Garcia ME, et al. Adipose tissue, muscle, and function: potential mediators of associations between body weight and mortality in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:3213-9.
299. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *International Journal of Obesity (Lond)* 2009;33:305-16.
300. Song M, Park YH, Song W, et al. Combined exercise training and self-management education for community-dwelling older adults with diabetes in Korea. *Journal of Gerontological Nursing* 2012;38:38-48.
301. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet (London, England)* 1998;351:1603-8.
302. Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013;1:106-114.
303. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692-6.
304. Room J, Hannink E, Dawes H, Barker K. What interventions are used to improve exercise adherence in older people and what behavioural techniques are they based on? A systematic review. *BMJ Open* 2017;7:e019221.



305. Garmendia ML, Dangour AD, Albala C, Eguiguren P, Allen E, Uauy R. Adherence to a physical activity intervention among older adults in a post-transitional middle income country: a quantitative and qualitative analysis. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2013;17:466-71.
306. Picorelli AM, Pereira LS, Pereira DS, Felicio D, Sherrington C. Adherence to exercise programs for older people is influenced by program characteristics and personal factors: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* 2014;60:151-6.
307. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-9.
308. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-81.
309. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007;121:643-55.
310. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2015;28:39-44.
311. World Health Organization. Physical activity and older adults: Recommended levels of physical activity for adults aged 65 and above. World Health Organization. (Accessed Dec 6, 2018, at [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_olderadults/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/en/))
312. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports and Medicine* 2014;48:1227-34.
313. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;147:357-69.
314. American College of Sports Medicine, Riebe, Deborah, (editor.), Ehrman, Jonathan K., 1962-, (editor.), Liguori, Gary, 1965-, (editor.), Magal, Meir, (editor.) et al. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription (Tenth edition). Wolters Kluwer, Philadelphia, 2018
315. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012;36:275-83.
316. 衛生福利部國民健康署 (2018)。國人膳食營養素參考攝取量 (107 年修訂版草案)。臺北市：衛生福利部國民健康署。
317. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HCW. A systematic review of malnutrition screening tools for the nursing home setting. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:171-84.
318. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association* 2012;13:713-9.
319. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:542-59.
320. Layman DK, Anthony TG, Rasmussen BB, et al. Defining meal requirements for protein to optimize metabolic roles of amino acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:1330S-8S.
321. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:398-402.

## 國家圖書館出版品預行編目 (CIP) 資料

老年糖尿病臨床照護手冊.  
2019 / 社團法人中華民國糖尿病學會編著. --初版.--  
臺北市：糖尿病學會, 2019.03  
面；公分  
ISBN 978-986-96239-2-6 (平裝)  
1. 糖尿病  
415.668 108003406

## 2019 老年糖尿病臨床照護手冊

編著：社團法人中華民國糖尿病學會

工作小組：王治元、王俊興、李奕德、李龍騰、杜思德、沈宜靜、  
林正介、林時逸、林慶齡、徐文俊、陳亮恭、陳榮福、  
黃建寧、趙啟超、韓德生、蘇秀悅（依姓氏筆畫排列）

總編輯：許惠恒

執行編輯：林時逸、李奕德

出版發行：社團法人中華民國糖尿病學會

地址：臺北市中正區懷寧街 48 號 10 號

電話：02-2375-3352

傳真：02-2370-1898

網址：www.endo-dm.org.tw

E-mail：diabetes.1980@gmail.com

出版日期：2019 年 3 月 初版

版權所有 · 翻印必究



社團法人中華民國糖尿病學會 編印