

# I. 高齢者糖尿病の背景・特徴

## 1. 高齢者の定義，高齢者糖尿病の定義

### Q I-1 高齢者糖尿病の定義は何か？

#### 【ポイント】

- 65歳以上の糖尿病を高齢者糖尿病と定義する。
- 75歳以上の高齢者と、身体機能や認知機能の低下がある65～74歳の糖尿病を、治療や介護上、特に注意すべき「高齢者糖尿病」とする。

高齢者糖尿病の定義の前提として、高齢者を定義する必要がある。高齢者の捉え方は、国や地域の文化、風俗風習、経済、医療、福祉状況などの影響を受けるが、World Health Organization (WHO) では暦年齢65歳以上を高齢者と定義している<sup>1)</sup>。わが国でも法制度上は65歳以上を高齢者と定義してきた<sup>2,3)</sup>。したがって、65歳以上の糖尿病を高齢者糖尿病と定義する。

医学的な観点から、現在の高齢者の定義がわが国の高齢者の実情に合致しているかについて、議論がなされている<sup>4,5)</sup>。日本老年学会・日本老年医学会の高齢者に関する定義検討ワーキンググループは、65～74歳を准高齢者、75～89歳を高齢者、90歳以上を超高齢者とすることを提言している<sup>6)</sup>。高齢者のなかでも、認知機能障害、activities of daily living (ADL) 低下、転倒、低栄養などの老年症候群 (geriatric syndrome) が75歳以上の高齢者で有意に増加することや、高齢者の身体機能が40年前と比較して10～15年若返っていることがその根拠である<sup>5,6)</sup>。

実際、高齢者糖尿病では75歳あるいは80歳以上で、ADL低下<sup>7-9)</sup>、認知症<sup>8-11)</sup>などの老年症候群、脳卒中<sup>12-14)</sup>や心不全<sup>15)</sup>などの併存疾患、重症低血糖<sup>16-18)</sup>が起りやすい。したがって、75歳以上の高齢者と、身体機能や認知機能の低下がある65～74歳の糖尿病が、治療や介護上、特に注意すべき「高齢者糖尿病」である。

高齢者における老年症候群や併存疾患の増加は生活機能の低下につながることが多いので、糖尿病の専門的治療に加えて、生活機能や quality of life (QOL) の維持を目指した高齢者の特性 (個人差) に合わせた治療やケアが必要となる。

## 2. 加齢と耐糖能

### Q I-2 加齢とともに耐糖能異常，糖尿病は増えるか？

#### 【ポイント】

- 加齢により耐糖能異常と糖尿病は増加する。
- インスリンの分泌低下やインスリン抵抗性の増加が高齢者糖尿病の成因となる可能性がある。

2019年の「国民健康・栄養調査」では成人に占める「糖尿病が強く疑われる者」の割合は、男性で19.7%、女性で10.8%であった。「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合はそれぞれ12.4%、12.9%であった<sup>19)</sup>。年齢層別にみると「糖尿病が強く疑われる者」は65～74歳の22.6%、75歳以上の21.5%で、「糖尿病の可能性を否定できない者」も65～74歳の16.6%、75歳以上の16.6%となっており、いずれにおいても65歳以上の者の割合は4割近くを占めている。海外においても同様に、加齢に伴い糖尿病の頻度が増加している<sup>20～22)</sup>。

わが国の161,087人を対象に1990～2010年の糖尿病の有病率をみた調査では、60歳代、70歳代の糖尿病の頻度が増加していた<sup>23)</sup>。糖尿病の有病率をメタ回帰分析で評価すると、2030年には糖尿病の頻度はさらに増加すると予測され、この原因は高齢者人口の増加による<sup>23)</sup>。

加齢に伴って耐糖能が低下する機序として、インスリン分泌低下<sup>24,25)</sup>や細胞老化による $\beta$ 細胞機能不全<sup>24,26)</sup>、体組成の変化(骨格筋量の低下<sup>27)</sup>、内臓脂肪の増加<sup>28～30)</sup>、身体活動量の低下によるインスリン抵抗性の増大<sup>31)</sup>、などが知られている。特に75歳以上ではHOMA-IRで評価したインスリン抵抗性が若い人よりも高く、骨格筋量低値が糖尿病発症の危険因子となっていることが報告されている<sup>32)</sup>。

### 3. 高齢者糖尿病の特徴

#### Q I-3 高齢者糖尿病はどのような特徴があるか？

##### 【ポイント】

- 食後の高血糖を起こしやすい。（[E-Q-I-6 参照](#)）
- 低血糖に対する脆弱性を有する。（[E-Q-I-8 参照](#)）
- 薬物の有害作用が顕在化しやすい。（[E-Q-IX-1 参照](#)）
- 動脈硬化性疾患の合併が多く、無症候性の場合が少ない。（[E-Q-IV-4 参照](#)）
- 認知機能障害、うつ状態、ADL 低下、サルコペニア、フレイル、転倒・骨折、低栄養、排尿障害などの老年症候群をきたしやすい。（[E-Q-I-5 参照](#)）

高齢者糖尿病では個人差が大きいが、以下のような特徴を有する。

口渇、多飲、多尿などの高血糖症状が出現しにくい、高齢者では空腹時高血糖よりも食後高血糖をきたしやすいとされる。高齢者糖尿病では若年者の糖尿病と比較して、HbA1c 高値に対する食後高血糖の寄与が大きい<sup>33)</sup>。高齢者糖尿病では若い糖尿病患者と比べると、ケトアシドーシスよりも脱水、感染症を契機に高浸透圧高血糖状態になりやすい<sup>34)</sup>。高齢者のなかでも 85 歳以上の高齢者は 85 歳未満と比較して高浸透圧高血糖状態の頻度が多いという報告がある<sup>35)</sup>。

また、低血糖をきたしやすい。無自覚低血糖や低血糖時に、頭がくらくらする、体がふらふらする、めまいがするなどの非典型的な症状を呈することが少なくない<sup>36)</sup>。加齢で低血糖の頻度は増加し、80 歳以上で最も重症低血糖をきたしやすい<sup>12)</sup>。2021 年のメタ解析では高齢者糖尿病の重症低血糖は、認知症、転倒、骨折、心血管疾患、細小血管症、死亡の危険因子である<sup>37)</sup>。

脳梗塞、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の合併頻度も上昇する。

高齢者糖尿病では低栄養の頻度が高い<sup>38,39)</sup>、body mass index (BMI) 低値や摂取エネルギーの低下は死亡のリスクとなる<sup>40,41)</sup>。

加齢とともに腎機能、肝薬物代謝・肝血流が低下し、薬剤の体内蓄積が起こりやすく、薬剤の有害事象をきたしやすい<sup>42)</sup>。また、ポリファーマシーにもなりやすい<sup>43)</sup>。

高齢糖尿病患者では、認知機能障害、うつ状態、ADL 低下、サルコペニア、フレイル、転倒・骨折、低栄養、排尿障害などの老年症候群などをきたしやすい。

糖尿病は要介護認定のリスクが高い疾患のひとつである<sup>44)</sup>。また、社会サポート不足や経済状況の問題が加わり、介護保険などの社会サービスを必要とすることが少なくない。

## 4. 高齢者糖尿病の合併症・併存疾患

### Q I-4 高齢者糖尿病で加齢とともにどのような合併症・併存疾患が増えるか？

#### 【ポイント】

- 網膜症，腎症，神経障害や脳卒中などの動脈硬化性疾患の合併症が増加する（[表Q-IV-1～5](#)参照）。
- 認知症，サルコペニア，うつ病，心不全などの併存疾患をきたしやすい（[表Q-V-1～9](#)参照）。

高齢者糖尿病では細小血管症（網膜症<sup>45)</sup>，腎症<sup>46)</sup>，神経障害<sup>47)</sup>や動脈硬化性疾患<sup>48)</sup>の頻度は増える。80歳以上の高齢糖尿病患者で，65歳以上で糖尿病を発症した群は65歳未満で発症した群よりも，合併症が少ないという報告もあり<sup>49)</sup>，加齢による合併症の増加の一因は，長期の罹病期間の影響が考えられる。

高齢者糖尿病は認知症<sup>50)</sup>，サルコペニア<sup>51)</sup>，うつ病<sup>52)</sup>などの併存疾患をきたしやすい。感染症<sup>53)</sup>，歯周病<sup>54)</sup>，心不全<sup>55)</sup>，悪性腫瘍<sup>56)</sup>も高齢者糖尿病でよくみられる併存疾患のひとつである。高齢者糖尿病のなかでも75歳以上または80歳以上で増加する併存疾患は認知症<sup>10)</sup>，脳卒中<sup>12)</sup>，心不全<sup>15)</sup>である。

老年症候群は，治療や介護を要する高齢者に多い症状または徴候と定義されている。老年症候群には併存疾患だけではなく，疾患の前段階として機能障害や栄養や薬剤の問題なども含まれる。糖尿病患者では非糖尿病患者と比べて，認知機能障害，フレイル・ADL低下，転倒・骨折，うつ状態などの老年症候群を約1.5～2倍きたしやすい（[表Q-I-5](#)参照<sup>9)</sup>）。

したがって，高齢者糖尿病の診療においては細小血管症や動脈硬化性疾患だけではなく，併存疾患や老年症候群を評価し，それを身体機能，認知機能，心理状態，栄養，薬物，社会状況の6つの領域に分けて，多職種で対策を講ずる高齢者総合機能評価（CGA）を行うことが大切である。

**I-5 高齢者糖尿病は老年症候群をきたしやすいか？****【ポイント】**

- 高齢者糖尿病では、認知機能障害、フレイル、ADL低下、サルコペニア、低栄養、転倒・骨折、排尿障害などの老年症候群をきたしやすい。
- 75歳以上または高血糖では老年症候群をきたしやすく、重症低血糖は一部の老年症候群と関連する。

老年症候群は治療や介護を要する高齢者に多い症状または徴候と定義される。高齢者糖尿病で多い老年症候群は認知機能障害、フレイル、ADL低下、サルコペニア、低栄養、転倒・骨折、うつ状態、視力・聴力障害、慢性疼痛、排尿障害、ポリファーマシーなどであり、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して約1.5～2倍老年症候群をきたしやすい<sup>9)</sup>。

高齢者糖尿病は、糖尿病でない人と比較して認知症に約1.5倍なりやすいのみでなく、軽度認知障害(mild cognitive impairment : MCI)にもなりやすい<sup>57)</sup>。さらに、糖尿病患者では、糖尿病でない人と比較して手段的ADLの低下は1.65倍、基本的ADLの低下は1.82倍と報告されている<sup>58)</sup>。最近のメタ解析では、糖尿病はフレイルと有意に関連しており、平均年齢72.8歳の糖尿病患者において、フレイルにいたるリスクは1.48倍であった<sup>59)</sup>。また、耐糖能異常のない人と比較して、2型糖尿病患者ではサルコペニアにいたるリスクは1.55倍であった<sup>51)</sup>。高齢糖尿病患者では、非糖尿病患者と比較してMNA<sup>®</sup>(Mini-Nutritional Assessment)で評価した低栄養が多い<sup>60)</sup>。高齢糖尿病患者では転倒・骨折のリスクも高い<sup>61,62)</sup>。うつ状態にもいたりやすい<sup>63,64)</sup>。最近のメタ解析にて、糖尿病患者はうつ状態に1.33倍なりやすいと報告された<sup>65)</sup>。白内障に伴う視力障害<sup>66)</sup>、神経障害に伴う慢性疼痛も起こしやすく、これらは転倒やうつ状態の発症リスクにもなる<sup>67-69)</sup>。高齢糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて尿失禁の頻度が増えることも報告されている<sup>70)</sup>。高齢糖尿病患者に限らず、若年の糖尿病患者において聴力障害の発症リスクが2.61倍になるとのメタ解析も報告された<sup>71)</sup>。これらの多くの病態に対して薬剤投与が行われることが多くなるため、ポリファーマシーにもつながりやすい<sup>72)</sup>。

高齢者糖尿病におけるADL低下<sup>73)</sup>、認知機能低下、認知症<sup>73,74)</sup>などの老年症候群は75歳以上または80歳以上で起こりやすい。

高血糖は認知機能障害・認知症、フレイル、転倒、うつ状態、排尿障害などの老年症候群と関連<sup>64,75-78)</sup>、重症低血糖または低血糖は認知症、転倒、フレイル、うつ状態などの一部の老年症候群と関連する<sup>37,79-82)</sup>。

低栄養、ポリファーマシー、社会サポート不足は認知機能障害・認知症、フレイル・ADL低下、転倒・骨折、うつ状態の誘因となる。高齢者糖尿病における老年症候群の存在は、要介護、QOL低下、死亡のリスクの増加にもつながる<sup>83,84)</sup>。

高齢者糖尿病では、これらの老年症候群についてスクリーニングを行い、早期に対応することが望まれる。

## 5. 高齢者糖尿病の高血糖

### Q I-6 高齢者糖尿病は食後の高血糖をきたしやすいか？

#### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病は食後の高血糖をきたしやすい。

高齢者糖尿病は食後の高血糖をきたしやすい。65歳以上の2型糖尿病患者は、65歳以下の患者と比較して食後の高血糖の割合が有意に大きかった<sup>85)</sup>。食後高血糖に関与すると考えられている因子としては、加齢によるインスリンの追加分泌の低下、インスリン分泌の遅延、内臓脂肪蓄積、筋肉量減少によるインスリン抵抗性の増大、身体活動量の低下、胃排泄能低下などがある。一方、腎疾患や肝疾患合併例では夜間の糖新生が低下し、空腹時血糖値は高くない場合が多い。3,284名を対象としたイタリアの研究では、平均食後血糖値、食事前後の血糖値の差、および食事前後の血糖値の変動幅の上昇が、加齢と正の相関を認めていた<sup>86)</sup>。

高齢2型糖尿病患者では食後高血糖が認知機能の低下と関連していると報告されている<sup>87)</sup>。65歳以上の2型糖尿病患者に持続血糖モニター（continuous glucose monitoring：CGM）を施行したところ、顕著な日中の食後高血糖を伴う血糖変動は、高齢糖尿病患者のフレイルと有意に関連していた<sup>88)</sup>。高齢糖尿病患者では、認知機能の低下に伴い食習慣が変化したり、フレイルの合併によって身体活動量が低下したりすることによって、さらに食後高血糖が悪化するという悪循環に陥りやすくなる可能性がある。

食後高血糖に対して、食後の運動を促し、食物繊維の摂取を多くし、糖分を含む清涼飲料水を避けるなどの対策を立てることが大切である。

### Q I-7 高齢者糖尿病は高浸透圧高血糖状態（hyperosmolar hyperglycemic state：HHS）を起こしやすいか？

#### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病は高浸透圧高血糖状態（HHS）を起こしやすい。
- 感染症や脳血管障害などがHHSの誘因となる。
- 認知症、うつ病、BMI低値があるとHHSを起こしやすい。

HHSは著しい高浸透圧血症、著しい高血糖、高度の脱水を特徴とするが、意識障害の程度はさまざまである<sup>89)</sup>。高齢2型糖尿病患者は感染症や脳血管障害などHHSの誘因となる疾患を発症しやすい。高血糖で脱水に陥っても、高齢者では口渇などの症状が軽度なため十分な

水分摂取ができず、HHSになりやすい。85歳以上の糖尿病患者はHHSをきたす頻度が有意に高いとの報告がある<sup>90)</sup>。また、HHSは認知症を合併した糖尿病患者で起こりやすく、HHSを起こすと認知症になりやすい<sup>91,92)</sup>。うつ病、BMI低値、HbA1c高値などもHHSと関連する<sup>93)</sup>。

HHSは一見脳血管障害を思わせる局所神経徴候（片麻痺、錐体路徴候、失語、共同偏視、Jackson型痙攣）を呈することがある<sup>94)</sup>。HHSの誘因は感染症、脳血管障害、中心静脈栄養または経管栄養、薬剤（利尿薬、グルココルチコイド）などがある<sup>94)</sup>。治療は輸液による脱水の補正と速効型インスリンの少量持続静脈内投与が行われる。65歳以上であることと血漿浸透圧 $>375\text{mOsmol/L}$ の場合、死亡リスクが高くなる<sup>95)</sup>。死亡率は10~20%とされるが、最近は低下しつつある<sup>96)</sup>。

高齢者では発熱、下痢などで食事摂取ができないようなときに、水分を補給することを患者または介護者に指導する。また、感染症、心血管疾患、経管栄養、高カロリー輸液の際には血糖をチェックすることが大切である。

## 6. 高齢者糖尿病の低血糖



### I-8 高齢者糖尿病の低血糖にはどのような特徴があるか？

#### 【ポイント】

- 高齢者の低血糖は、自律神経症状である発汗、動悸、手のふるえなどの症状が減弱し、めまいや倦怠感などの非特異的な症状をきたすことが多い。
- 高齢者糖尿病は重症低血糖を起こしやすい。
- 重症低血糖は、認知症、転倒、骨折、うつ病、フレイル、大血管症、細小血管症発症の危険因子となる。

高齢者の低血糖は、自律神経症状である発汗、動悸、手のふるえなどの症状が消失し、無自覚低血糖を起こしやすい<sup>97)</sup>。また、頭のくらくら感、体のふらふら感、めまい、立ちくらみ、脱力感、倦怠感、呂律不良、目がかすむ、意欲低下、せん妄などの非特異的な低血糖症状を示す<sup>98)</sup> ために低血糖が見逃されやすく、重症の低血糖を起こしやすい。

加齢とともに重症低血糖の頻度が増加し、80歳以上で最も頻度が高くなる<sup>12)</sup>。

高齢糖尿病患者で低血糖をきたしやすい要因としては、①腎機能障害（eGFR  $30\text{mL/min/1.73m}^2$  未満）による経口血糖降下薬の蓄積による作用の遷延<sup>99)</sup> や、②BMI低値（ $17.5\text{kg/m}^2$  未満）に伴う筋肉量の減少とグリコーゲン蓄積量の低下<sup>93)</sup>、③認知症などに伴うシックデイ時の対応不良や薬剤誤用<sup>99)</sup>、④ポリファーマシー（5種類以上の薬剤使用）による薬剤相互作用<sup>100,101)</sup> などがあげられる。また、認知機能障害<sup>102,103)</sup>、手段的ADL低下または何らかのADL低下<sup>103)</sup>、うつ病<sup>104)</sup>などの老年症候群は重症低血糖の危険因子である。高齢1型糖尿病患者で無自覚低

血糖と血糖変動が大きいことは重症低血糖と関連している<sup>105)</sup>。さらに、若年の糖尿病患者と同様に、重症低血糖の既往、長期罹病期間、心血管疾患の既往、併存疾患の多い患者も重症低血糖を起しやすいため注意する必要がある。

高齢者は低血糖の悪影響が出やすい。軽症の低血糖でも認知機能障害<sup>106)</sup>、糖尿病負担感増加<sup>107)</sup>、転倒・骨折<sup>108)</sup>、QOL低下<sup>109)</sup>をきたし、その結果、寝たきり状態にいたると、認知機能低下や身体機能が低下し、さらに悪影響を及ぼすことになる。重症低血糖は認知症<sup>79)</sup>、うつ病<sup>110)</sup>、フレイル<sup>111)</sup>、心血管疾患<sup>112,113)</sup>、死亡<sup>113)</sup>の危険因子にもなる。最近のメタ解析では高齢者糖尿病の重症低血糖は認知症、転倒、骨折、心血管疾患、細小血管症、死亡の危険因子である<sup>37)</sup>。

高齢者糖尿病を含むコホート研究では、1回の重症低血糖でも認知症発症のリスクになり、重症低血糖の回数が増えるほど認知症のリスクが高かった<sup>114~116)</sup>。重症低血糖と認知症とは双方向の関連を認めており、メタ解析の結果では、重症低血糖があると認知症は1.68倍起りやすく、認知症があると重症低血糖は1.61倍起りやすくなった<sup>106)</sup>。高齢者において、低血糖と認知症は悪循環を形成しやすい。

高齢者糖尿病の低血糖症状や対処法について、患者および介護者に対して教育を行う必要がある。社会全体でサポートする体制を確立することが重要である。

## 7. 死亡の危険因子と個別化医療

### Q I-9 高齢者糖尿病では糖尿病がない人と比べて死亡が増えるか？

#### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病では、糖尿病がない高齢者と比べて死亡のリスクが高い。
- 長期罹病期間や糖尿病発症年齢の若い患者で死亡リスクが増加する。
- 75歳未満でHbA1c 8.0%以上の患者で死亡リスクが増加するが、75歳以上の高齢者ではその関連が弱くなる。

高齢者糖尿病の総死亡率は糖尿病がない高齢者と比べて高い<sup>117~120)</sup>。糖尿病患者は糖尿病がない人と比べて死亡リスクが全年齢群で有意に増加するが、そのハザード比(HR)は55歳未満の2.81から75歳以上の1.20と加齢とともに減少する<sup>117)</sup>。新規発症の高齢糖尿病患者の死亡リスクは男性で1.23倍、女性で1.27倍高かった<sup>118)</sup>。インスリン治療の高齢糖尿病患者においても全死亡、心血管死亡、非心血管死亡のリスクはそれぞれ2.04倍、2.16倍、3.12倍であった<sup>119)</sup>。

高齢者糖尿病の共変量を調整後の死亡リスクは、10年以上の長期罹病期間を有する患者で1.71倍であったが、罹病期間10年未満の患者では1.26倍であった<sup>120)</sup>。26の研究のメタ解析



では糖尿病の診断年齢は糖尿病細小血管症，大血管症，死亡のリスク減少と関連し，診断年齢が1歳増えるに従って死亡リスクは4%減少した<sup>121)</sup>。英国の高齢糖尿病患者でも長期罹病期間の75歳未満の患者で死亡リスクの増加が最も大きかったが，この死亡リスクの増加はポリファーマシーや multimorbidity (V章-10 参照)では説明できなかった<sup>122)</sup>。

高齢者の血糖コントロール不良は死亡と関連するという報告があるものの，75歳以上の高齢者ではその関連が弱くなる。NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)の縦断研究では，高齢糖尿病患者の死亡リスクはHbA1c 8.0%以上で有意に高くなったが，層別解析では75歳未満の患者でのみ有意な関連がみられた<sup>123)</sup>。スウェーデンの縦断研究でも75歳未満の糖尿病患者ではHbA1cが増加するにつれて心血管死亡のリスクが増加したが，75歳以上の糖尿病患者ではHbA1c値の増加に伴う心血管死亡リスクのHRの増加が軽度となり，HbA1c 7.9%以上ではじめて有意となった<sup>117)</sup>。

また，米国の高齢者糖尿病71,092人の後向きコホート研究では，血管合併症はHbA1c 7.0%以上で直線的に増加したのに対し，死亡についてはHbA1c 6.0%未満と10.0%以上でむしろ増加し，Jカーブ現象がみられた<sup>124)</sup>。デンマークの縦断研究では糖尿病罹病期間が5年以内と短い高齢糖尿病患者ではHbA1cが高値になるにつれて死亡リスクが増加したが，罹病期間が長い患者ではJカーブ現象がみられ，HbA1c 6.5%未満の群と9.0%以上の群で有意な死亡リスクの増加がみられた<sup>125)</sup>。



## I-10 高齢者糖尿病の死亡の危険因子は何か？

### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病における認知症，フレイル，ADL低下，うつ，低栄養 (BMI 低値)，エネルギー摂取の不足・過多，タンパク質摂取量の低下 (75歳以上)，身体活動量の低下，HbA1c 高値，低値，重症低血糖，および multimorbidity は死亡の危険因子となる。
- 生活機能 (認知機能やADL) の評価に基づいたカテゴリー分類が進むにつれて，段階的な死亡リスクの増加がみられる。

糖尿病における認知症は死亡の危険因子である。Health and Retirement Studyの解析では，糖尿病患者では非糖尿病患者と比べて50歳時からの余命が，認知機能が保持された余命が5.1年，認知症からの余命が1年と計約6年間短いと報告されている<sup>126)</sup>。

高齢者糖尿病にフレイルを合併すると要介護，死亡のリスクが増加する。要介護がない65歳以上の1,271名 (糖尿病は14%)を対象とした草津町研究ではフレイル合併の糖尿病患者の要介護のリスクは3.9倍，死亡のリスクは5.0倍であった<sup>127)</sup>。

高齢者糖尿病におけるうつの合併は死亡のリスクとなる<sup>128)</sup>。

BMI 低値，エネルギー摂取の低下と過剰，タンパク質摂取低下なども死亡のリスクとなる。Japan Diabetes Complications Study (JDCS) と Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT)の糖尿病患者の結合データの解析では，BMIが低値になるほど死亡リスクが増加し，BMI 高値での死亡リスクはみられなかった。特に75歳以上ではBMI 18.5未満の死亡リスクが著しく

なった<sup>129)</sup>。高齢糖尿病患者の6年間の縦断研究であるJ-EDITでは、目標体重あたりのエネルギー摂取量が約25kcal/kg体重未満の群と約35kcal/kg体重以上の群で死亡リスクが増加していた<sup>130)</sup>。JDCSとJ-EDITの糖尿病患者2,346人のプール解析では75歳以上ではタンパク質摂取が少ないほど死亡リスクが増加し、タンパク質摂取が1.15g/kg体重以上の群で死亡リスクが小さくなった<sup>131)</sup>。

身体活動量の低下も死亡、心血管疾患死亡のリスクとなる。Sacramento Area Latino Study on Agingの高齢糖尿病患者の8年間の縦断調査では、身体活動低下(下位25パーセントイル)の群は、非致死的心血管疾患、致死的心血管疾患、全死亡のリスクがそれぞれ1.67、2.05、1.36倍となっていた<sup>132)</sup>。J-EDIT研究では仕事、スポーツ、余暇活動からなる総身体活動量が最も多い群の全心血管疾患の発症リスクは46%減少がみられ、全死亡のリスクも33%減少した<sup>133)</sup>。

HbA1c高値も低値も全死亡のリスクとなる(表Q-I-9参照)。75歳未満でHbA1c8.0%以上が死亡の危険因子であり、75歳以上の高齢者ではこのリスクが減弱する<sup>123)</sup>。重症低血糖も死亡のリスクとなり、高齢者糖尿病を含む8つの研究のメタ解析では重症低血糖の死亡リスクは2.02倍となっている<sup>37)</sup>。メタ解析では糖尿病の発症年齢が高いほど、死亡や心血管疾患のリスクが減少する<sup>121)</sup>。

multimorbidityを合併した糖尿病患者では糖尿病性合併症や併存疾患のいずれもその合併数が多くなるほど死亡リスクが増加する<sup>134,135)</sup>。また、高齢糖尿病患者における社会サポートの不足も死亡リスクの増加と関連し、社会サポートが高いと死亡のリスクが55%低下することが報告されている<sup>136)</sup>。

高齢糖尿病患者をミニメンタルステート検査(Mini-Mental State Examination: MMSE)、老研式活動能力指標、Barthel Indexでカテゴリー分類を行い、死亡との関係を検討したJ-EDIT研究では、カテゴリーIに対してカテゴリーII、IIIの共変量調整後の死亡リスクが段階的に増加した<sup>135)</sup>。これらは、認知機能やADLなどの生活機能の低下が最も高齢者糖尿病の死亡リスクを最も反映するよい指標のひとつであることを示している。



## I-11 高齢者糖尿病の個別化医療を行うのに有用な因子は何か？

### 【ポイント】

- 高齢者糖尿病の個別化医療を行う際には、年齢、老年症候群、合併症、併存疾患、社会・経済状況、糖尿病罹病期間、糖尿病の成因、血糖コントロール、低血糖、在宅医療やエンドオブライフなどの違いを考慮する。
- 認知機能、ADL、併存疾患などを評価したカテゴリー分類は、個人差を考慮した個別化医療を行う際に有用である可能性がある。

75歳以上または80歳以上の糖尿病患者では老年症候群(認知機能障害、フレイル、ADL低下、うつ、低栄養、転倒、ポリファーマシーなど)や併存疾患の合併頻度が多く、個人差を大きくしている<sup>9,137)</sup>。

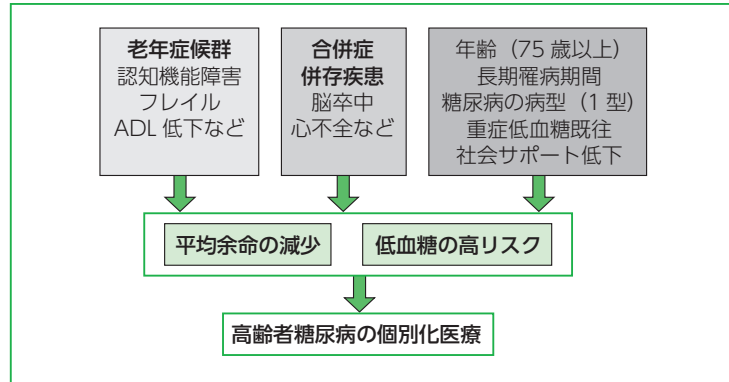


図 1 老年症候群，糖尿病合併症，併存疾患などを考慮した高齢者糖尿病の個別化医療

1 型糖尿病はインスリン注射のアドヒアランス低下による高血糖やケトアシドーシス，低血糖，2 型糖尿病は脱水を契機とした高浸透圧高血糖状態に注意する。同じ年齢でも罹病期間が長い患者は，罹病期間が短い患者と比べて，糖尿病合併症をきたしやすい。

在宅医療の患者や施設入所の患者では過剰治療や低血糖や急性疾患で入院するリスクがあるので注意する（☞Q-XIII-9 参照）。エンドオブライフの患者では QOL の維持が目的であり，著しい高血糖や低血糖を避けることが大切となる（☞Q-XIII-10 参照）。

この個人差を大きくしている老年症候群，合併症，併存疾患などは死亡のリスクを増加させる（平均余命を減少させる）だけでなく，重症低血糖の危険因子ともなっている（☞Q-I-8 および☞Q-I-10 参照）（図 1）。したがって，高齢者糖尿病では，こうした個人差を考慮した個別化医療を行うことが求められる。このなかでも，認知機能障害，ADL 低下，多くの併存疾患があると，臨床的複雑性が大きくなるので，米国糖尿病学会（ADA）では臨床的複雑性または平均余命に基づいた 3 つのカテゴリーに分類し，高齢者糖尿病の血糖管理目標を設定している。すなわち，①健康群（併存疾患がない，認知機能や機能状態は保持），②複雑/中間群（複数の慢性的併存疾患または 2 個以上の手段的 ADL 障害または軽度から中等度の認知機能障害），③非常に複雑/健康悪化群（施設入所または慢性疾患末期または 2 個以上の基本的 ADL 障害または重度の認知機能障害）の 3 段階に分類している。実際，Health and Retirement Study で 51 歳以上の 3,507 人の糖尿病患者を対象に同様のカテゴリー分類を行うと，カテゴリーの段階が上がるにつれて死亡リスクが増加し，特に 66 歳以上の群で，カテゴリー別の死亡率の差が大きくなった<sup>138)</sup>。この併存疾患の分類を改訂した最近の報告では，余命の中央値は 80 歳以上を除いた健康群で 10 年以上，複雑群では 8.4～10.5 年，非常に複雑群で 3.9～6.4 年となっている<sup>139)</sup>。

わが国でも高齢者糖尿病の個別化治療を行うために，認知機能，手段的 ADL，基本的 ADL，併存疾患の評価によって 3 つのカテゴリーに分類し，治療目標を設定することが推奨されている<sup>140)</sup>。J-EDIT 研究の高齢糖尿病患者 843 人を対象に MMSE，老研式活動能力指標，Barthel Index でカテゴリー分類を行い，6 年間の死亡との関係を検討すると，カテゴリー I に対するカテゴリー II，III の共変量調整後の死亡リスクは 1.8 倍，3.1 倍と増加した<sup>135)</sup>。また，合併症や悪性疾患，うつ病などの併存疾患の合計が 4 個以上の場合にはカテゴリー III に分類す

るモデルでも同様な結果が得られた<sup>135)</sup>。また、カテゴリー分類の段階が上がるにつれて、認知症、フレイル、低栄養、服薬アドヒアランス低下の割合が増加することが報告されている<sup>141)</sup>ので、カテゴリー分類はそれらの対策を立てるのに役立つ可能性がある。

以上のことから、高齢者糖尿病の認知機能、ADL、併存疾患などを評価することは、個人差を考慮した個別化医療を行う際に有用である。

## 文献

- 1) World Health Organization. Men, ageing and health: achieving health across the life span. 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66941> [2023年4月閲覧]
- 2) 内閣府. 令和3年版高齢社会白書. [https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/zenbun/03pdf\\_index.html](https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/zenbun/03pdf_index.html) [2023年4月閲覧]
- 3) 内閣府. 高齢社会対策大綱. 平成30年2月16日閣議決定. [https://www8.cao.go.jp/kourei/measure/taikou/pdf/p\\_honbun\\_h29.pdf](https://www8.cao.go.jp/kourei/measure/taikou/pdf/p_honbun_h29.pdf) [2023年4月閲覧]
- 4) Orimo H, Ito H, Suzuki T, et al. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatr Gerontol Int* 2006; **6**: 149-158.
- 5) Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, et al. Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int* 2017; **17**: 1045-1047.
- 6) 日本老年学会・日本老年医学会. 「高齢者に関する定義検討ワーキンググループ」報告書. [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170410\\_01\\_01.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170410_01_01.pdf) [2023年4月閲覧]
- 7) Godino JG, Appel LJ, Gross AL, et al. Diabetes, hyperglycemia, and the burden of functional disability among older adults in a community-based study. *J Diabetes* 2017; **9**: 76-84.
- 8) Sesti G, Antonelli Incalzi R, et al. Management of diabetes in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; **28**: 206-218.
- 9) Araki A, Ito H. Diabetes and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int* 2009; **9**: 105-114.
- 10) Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004; **63**: 1181-1186.
- 11) Alsharif AA, Wei L, Ma T, et al. Prevalence and incidence of dementia in people with diabetes mellitus. *J Alzheimers Dis* 2020; **75**: 607-615.
- 12) Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, et al. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014; **174**: 251-258.
- 13) Andrade FC, Guevara PE, Lebrão ML, et al. Correlates of the incidence of disability and mortality among older adult Brazilians with and without diabetes mellitus and stroke. *BMC Public Health* 2012; **12**: 361.
- 14) Long X, Lou Y, Gu H, et al. Mortality, recurrence, and dependency rates are higher after acute ischemic stroke in elderly patients with diabetes compared to younger patients. *Front Aging Neurosci* 2016; **8**: 142.
- 15) Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; **20**: 853-872.
- 16) Wang J, Geiss LS, Williams DE, et al. Trends in emergency department visit rates for hypoglycemia and hyperglycemic crisis among adults with diabetes, United States, 2006-2011. *PLoS One* 2015; **10**: e0134917
- 17) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; **35**: 2650-2664.
- 18) 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 Intern Med* 2014; **174**: 1116-1124.
- 19) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査. 2019. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku\\_00002.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html) [2023年4月閲覧]
- 20) Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> [2023年4月閲覧]
- 21) Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ* 2020; **369**: m997.
- 22) Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections

- for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1047-1053.
- 23) Charvat H, Goto A, Goto M, et al. Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: a meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *J Diabetes Investig* 2015; **6**: 533-542.
  - 24) Aguayo-Mazzucato C. Functional changes in beta cells during ageing and senescence. *Diabetologia* 2020; **63**: 2022-2029.
  - 25) Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes* 2003; **52**: 1738-1748.
  - 26) Westacott MJ, Farnsworth NL, St Clair JR, et al. Age-dependent decline in the coordinated [Ca<sup>2+</sup>] and insulin secretory dynamics in human pancreatic islets. *Diabetes* 2017; **66**: 2436-2445.
  - 27) Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications* 2019; **33**: 451-459.
  - 28) Huffman DM, Barzilai N. Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1790**: 1117-1123.
  - 29) Lv X, Zhou W, Sun J, et al. Visceral adiposity is significantly associated with type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese women: a cross-sectional study. *J Diabetes* 2017; **9**: 920-928.
  - 30) Hirose H, Takayama M, Iwao Y, Kawabe H. Effects of aging on visceral and subcutaneous fat areas and on homeostasis model assessment of insulin resistance and insulin secretion capacity in a comprehensive health checkup. *J Atheroscler Thromb* 2016; **23**: 207-215.
  - 31) Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, et al. Pathophysiology of physical inactivity-dependent insulin resistance: a theoretical mechanistic review emphasizing clinical evidence. *J Diabetes Res* 2021; **2021**: 7796727.
  - 32) Koo BK, Roh E, Yang YS, et al. Difference between old and young adults in contribution of  $\beta$ -cell function and sarcopenia in developing diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; **7**: 233-240.
  - 33) Munshi MN, Pandya N, Umpierrez GE, et al. Contributions of basal and prandial hyperglycemia to total hyperglycemia in older and younger adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 535-541.
  - 34) Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; **42**: 677-695.
  - 35) Di Martino G, Di Giovanni P, Cedrone F, et al. Hospitalization for short-term diabetes-related complications: focus on patients aged over 85 years. *Healthcare (Basel)* 2021; **9**: 460.
  - 36) Fukuda M, Doi K, Sugawara M, et al. Survey of hypoglycemia in elderly people with type 2 diabetes mellitus in Japan. *J Clin Med Res* 2015; **7**: 967-978.
  - 37) Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: association between hypoglycemia and serious adverse events in older patients treated with glucose-lowering agents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; **12**: 571568.
  - 38) Vischer UM, Perrenoud L, Genet C, et al. The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet Med* 2010; **27**: 918-924.
  - 39) Ahmed N, Choe Y, Mustad VA, et al. Impact of malnutrition on survival and healthcare utilization in Medicare beneficiaries with diabetes: a retrospective cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; **6**: e000471.
  - 40) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: pooled analysis of the Japan diabetes complications study and the Japanese elderly diabetes intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E2692-E2696.
  - 41) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, et al. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2020; **20**: 59-65.
  - 42) Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; **60**: 1147-1151.
  - 43) Clemens KK, O'Regan N, Rhee JJ. Diabetes management in older adults with chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2019; **19**: 11.
  - 44) Momose A, Yamaguchi S, Okada A, et al. Factors associated with long-term care certification in older adults: a cross-sectional study based on a nationally representative survey in Japan. *BMC Geriatr* 2021; **21**: 374.
  - 45) Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging* 2021; **16**: 1367-1378.
  - 46) Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr* 2018; **18**: 38.
  - 47) Popescu S, Timar B, Baderca F, et al. Age as an independent factor for the development of neuropathy in

- diabetic patients. *Clin Interv Aging* 2016; **11**: 313-318.
- 48) Corriere M, Rooparinesingh N, Kalyani RR. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep* 2013; **13**: 805-813.
  - 49) Lee BK, Kim SW, Choi D, et al. Comparison of age of onset and frequency of diabetic complications in the very elderly patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; **31**: 416-423.
  - 50) Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews* 2019; **55**: 100944.
  - 51) Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2020; **107**: 453-463.
  - 52) Rawlings AM, Sharrett AR, Golden SH, et al. Prevalence and correlates of depressive symptoms in older adults across the glycaemic spectrum: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabet Med* 2018; **35**: 583-587.
  - 53) Lin W, Chen C, Guan H, et al. Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatr* 2016; **16**: 160.
  - 54) Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, et al. Periodontitis prevalence in adults  $\geq 65$  years of age, in the USA. *Periodontol* 2000. 2016; **72**: 76-95.
  - 55) Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 218.
  - 56) Golubev AG, Anisimov VN. Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? *Oncotarget* 2019; **10**: 6758-6767.
  - 57) Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; **42**: 484-491.
  - 58) Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; **1**: 106-114.
  - 59) Hanlon E, Fauré I, Corcoran N, et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2020; **1**: e106-e116.
  - 60) 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. *J Nutr Health Aging* 2002; **6**: 185-189.
  - 61) 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**: 1749-1754.
  - 62) Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1612-1617.
  - 63) Bruce DG, Casey G, Davis WA, et al. Vascular depression in older people with diabetes. *Diabetologia* 2006; **49**: 2828-2836.
  - 64) 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. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 1137-1144.
  - 65) Chireh B, Li M, D'Arcy C. Diabetes increases the risk of depression: a systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies. *Prev Med Rep* 2019; **14**: 100822.
  - 66) Li L, Wan X, Zhao G. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmology* 2014; **14**: 94.
  - 67) Ishikawa K, Babazono T, Horiba Y, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: Analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *J Diabetes Complications* 2016; **30**: 597-602.
  - 68) D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res* 2016; **13**: 418-428.
  - 69) Zevallos-Ventura AS, Rodriguez-Cuba MA, Runzer-Colmenares FM. Association between chronic pain and risk of falls among older people with diabetes. *J Pain Manage* 2021; **14**: 115-118.
  - 70) Lifford KL, Curban GC, Hu FB, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 1851-1857.
  - 71) Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, et al. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *Endocrinol Metab* 2013; **98**: 51-58.
  - 72) Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy

- in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2011; **22**: 597-602.
- 73) Araki A, Nakano T, Oba K, et al. Low well-being cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Intern* 2004; **4**: 15-24.
- 74) Ma F, Wu T, Mao R, et al. 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. *J Alzheimers Dis* 2015; **43**: 1441-1449.
- 75) Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012; **69**: 1170-1175.
- 76) Kalyani RR, Tian J, Xue QL, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 1701-1707.
- 77) Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE, et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* 2013; **36**: 3985-3991.
- 78) Wang R, Lefevre R, Hacker MR, Golen TH. Diabetes, glycemic control, and urinary incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015; **21**: 293-297.
- 79) Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**: 135-141.
- 80) Chao CT, Wang J, Huang JW, et al; COhort of GERiatric Nephrology in NTUH (COGENT) study group. Hypoglycemic episodes are associated with an increased risk of incident frailty among new onset diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2020; **34**: 107492.
- 81) Lee AK, Juraschek SP, Windham BG, et al. Severe hypoglycemia and risk of falls in type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2020; **43**: 2060-2065.
- 82) Kikuchi Y, Iwase M, Fujii H, et al. Association of severe hypoglycemia with depressive symptoms in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; **3**: e000063.
- 83) Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rookwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 2010; **27**: 603-606.
- 84) Li CL, Chang HY, Shyu YI. The excess mortality risk of diabetes associated with functional decline in older adults: results from a 7-year follow-up of a nationwide cohort in Taiwan. *BMC Public Health* 2011; **11**: 953.
- 85) Munshi MN, Pandya N, Umpierrez GE, et al. Contributions of basal and prandial hyperglycemia to total hyperglycemia in older and younger adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 535-541.
- 86) Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; **49**: 846-854.
- 87) Abbotecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetes. *Neurology* 2006; **67**: 235-240.
- 88) Chung SM, Lee YH, Kim CO, et al. Daytime glycemic variability and frailty in older patients with diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Korean Med Sci* 2021; **36**: e190.
- 89) Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 2014; **37**: 3124-3131.
- 90) Di Martino G, Di Giovanni P, Cedrone F, et al. Hospitalization for short-term diabetes-related complications: focus on patients aged over 85 years. *Healthcare (Basel)* 2021; **9**: 460.
- 91) Chou CH, Feng IJ, Chen YC, et al. Risk of dementia in diabetic patients with hyperglycemic crisis: a nationwide Taiwanese population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2020; **54**: 419-426.
- 92) Yamaoka T, Tamura Y, Kodera R, et al. Background characteristics and clinical features of elderly patients with hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Jpn J Geriatr* 2017; **54**: 349-355.
- 93) Kaewput W, Thongprayoon C, Varothai N, et al. Prevalence and associated factors of hospitalization for dysglycemia among elderly type 2 diabetes patients: a nationwide study. *World J Diabetes* 2019; **10**: 212-223.
- 94) Wachtel YJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 499-501.
- 95) MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, et al. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002; **32**: 379-385.
- 96) Chen HF, Wang CY, Lee HY, et al. Short-term care fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-

- year period. *Intern Med* 2010; **49**: 729-737.
- 97) Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1513-1517.
  - 98) Fukuda M, Doi K, Sugawara M, et al. Survey of hypoglycemia in elderly people with type 2 diabetes mellitus in Japan. *J Clin Med Res* 2015; **7**: 967-978.
  - 99) Schloot NC, Haupt A, Schütt M, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev* 2016; **32**: 316-324.
  - 100) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1681-1686.
  - 101) Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2016; **315**: 1034-1045.
  - 102) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 1300-1306.
  - 103) Lee AK, Lee CJ, Huang ES, et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1661-1667.
  - 104) Katon WJ, Young BA, Russo J, et al. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med* 2013; **11**: 245-250.
  - 105) Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, et al; T1D Exchange Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes Study Group. Risk factors associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; **39**: 603-610.
  - 106) Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**: 493-503.
  - 107) Araki A, Ito H. Development of elderly diabetes burden scale for elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2003; **3**: 212-224.
  - 108) Johnston SS, Conner C, Aagren K, et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 634-643.
  - 109) Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, et al. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol* 2015; **52**: 677-685.
  - 110) Shao W, Ahmad R, Khutoryansky N, et al. Evidence supporting an association between hypoglycemic events and depression. *Curr Med Res Opin* 2003; **29**: 1609-1615.
  - 111) Pilotto A, Noale M, Maggi S, et al. Hypoglycemia is independently associated with multidimensional impairment in elderly diabetic patients. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 906103.
  - 112) Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; **347**: f4533.
  - 113) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1410-1418.
  - 114) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; **301**: 1565-1572.
  - 115) Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 2013; **273**: 102-110.
  - 116) Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; **72**: 1110-1116.
  - 117) Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1720-1732.
  - 118) Chi MJ, Liang CK, Lee WJ, et al. Association of new-onset diabetes mellitus in older people and mortality in Taiwan: a 10-year nationwide population-based study. *J Nutr Health Aging* 2017; **21**: 227-232.
  - 119) Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. *PLoS Med* 2006; **3**: e400.
  - 120) Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2020; **43**: 382-388.
  - 121) Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2021; **64**: 275-287.
  - 122) Forbes A, Murrells T, Sinclair AJ. Examining factors associated with excess mortality in older people (age ≥ 70 years) with diabetes - a 10-year cohort study of older people with and without diabetes. *Diabet Med* 2017; **34**: 387-395.
  - 123) Palta P, Huang ES, Kalyani RR, et al. Hemoglobin A1c and mortality in older adults with and without diabetes: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-2011). *Diabetes Care*



- 2017; **40**: 453-460.
- 124) Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1329-1336.
  - 125) Ghouse J, Isaksen JL, Skov MW, et al. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 231-242.
  - 126) Díaz-Venegas C, Schneider DC, Myrskylä M, et al. Life expectancy with and without cognitive impairment by diabetes status among older Americans. *PLoS One* 2017; **12**: e0190488.
  - 127) Kitamura A, Taniguchi Y, Seino S, et al. Combined effect of diabetes and frailty on mortality and incident disability in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int* 2019; **19**: 423-428.
  - 128) Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, et al. Effect of depression on mortality in type 2 diabetes mellitus after 8 years of follow-up. The DIADEMA study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **176**: 108863.
  - 129) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: pooled analysis of the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E2692-E2696.
  - 130) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, et al. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2020; **20**: 59-65.
  - 131) Yamaoka T, Araki A, Tamura Y, et al. Association between low protein intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Nutrients* 2020; **12**: e1629.
  - 132) Inoue K, Mayeda ER, Paul KC, et al. Mediation of the associations of physical activity with cardiovascular events and mortality by diabetes in older Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 2020; **189**: 1124-1133.
  - 133) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12** (Suppl 1): 77-87.
  - 134) Chiang JL, Hanlon P, Li TC, et al. Multimorbidity, mortality, and HbA1c in type 2 diabetes: a cohort study with UK and Taiwanese cohorts. *PLoS Med* 2020; **17**: e1003094.
  - 135) Omura T, Tamura Y, Sakurai T, et al. Functional category based on cognition and activities of daily living predicts all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention. *Geriatr Gerontol Int* 2021; **21**: 512-518.
  - 136) Zhang X, Norris SL, Gregg EW, et al. Social support and mortality among older persons with diabetes. *Diabetes Educ* 2007; **33**: 273-281.
  - 137) Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. Treating diabetes mellitus in older and oldest old patients. *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 1665-1671.
  - 138) Cigolle CT, Kabeto MU, Lee PG, et al. Clinical complexity and mortality in middle-aged and older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; **67**: 1313-1320.
  - 139) Lee AK, Steinman MA, Lee SJ. Improving the American Diabetes Association Framework for individualizing treatment in older adults: evaluating life expectancy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; **8**: e001624.
  - 140) 日本老年医学会・日本糖尿病学会 (編・著). 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017. 南江堂, p.45-48, 2017.
  - 141) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, et al. Use of Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items (DASC-8) for the screening of frailty and components of comprehensive geriatric assessment. *Geriatr Gerontol Int* 2020; **20**: 1157-1163.