

V. 高齢者糖尿病の併存疾患

1. 認知症



V-1 高齢者糖尿病または高血糖は認知機能低下・認知症の危険因子となるか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病は認知機能低下、あるいは認知症発症の危険因子となる^{1~9)}。
- 高血糖も危険因子となる可能性が高い^{10~13, 16~21)}。

複数のシステマティックレビューやメタ解析において、高齢者糖尿病が認知機能の低下、あるいは認知症の発症のリスクとなることが示されている^{1~5)}。これまでに多数の地域住民を対象にした前向きコホート研究により、糖尿病と認知機能の低下、認知症との関連が報告されており、日本の報告として久山町研究も含まれる⁶⁾。最近の報告では、平均 72.7 歳の 48,522 例の多国多施設長期縦断研究において、糖尿病は認知機能低下と関連し、白人よりもアジア人でその関連が強かった⁷⁾。3,069 例の高齢患者 (72~96 歳) を対象に糖尿病と認知機能との関連を検討した長期縦断研究 (平均 6.1 年) では、糖尿病はベースラインにおける遂行機能の低下、追跡期間での言語流暢性の低下と関連した⁸⁾。心臓手術や非心臓手術後の認知機能低下の関連因子を検討した高齢者を含む 3 研究の検討では、糖尿病が術後認知機能低下の独立した危険因子として抽出された (1.84 倍)⁹⁾。

長期の高血糖は認知機能低下、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) から認知症への移行や認知症発症をきたしやすい。米国の前向きコホート研究である ARIC の参加者 (平均 75.8 歳, $n=5,099$) を対象とし、認知機能低下、MCI の発症をみた検討では、血糖コントロール不良 (HbA1c 7% 以上) と罹病期間 (5 年以上) が認知機能低下発症の危険因子であり、かつ HbA1c 5.8% 未満、7.5% 以上が認知症発症が上昇する、いわゆる J カーブの関係にあった¹⁰⁾。米国の 70~79 歳を対象とした前向きコホート研究である Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) において、高血糖 (HbA1c 7% 台または 8.0% 以上) の患者は HbA1c 7.0% 未満の患者と比べて、9 年間における認知機能 (符号テストおよび MMSE) の低下速度が大きかった¹¹⁾。中国の MCI の糖尿病患者 634 例を対象とした 4 年間の追跡調査では、HbA1c 7.0% 以上の群が HbA1c 7.0% 未満の群と比べて 1.3 倍認知症に移行した¹²⁾。また、高齢糖尿病患者 232 人の 6.8 年間の追跡調査では、平均血糖値 190 mg/dL (HbA1c 8.2% に相当) の患者の認知症リスクは、平均血糖値 160 mg/dL の患者と比べて 1.4 倍と高かった¹³⁾。また、中年期の

糖尿病患者の10年間の追跡調査でもHbA1c高値は認知機能低下と関連した¹⁴⁾。一方で、HbA1cと認知機能が関係しないという報告もある^{15, 16)}。J-EDIT研究ではベースラインのHbA1cと6年間の追跡期間における認知機能低下は関連しなかったが¹⁷⁾、追跡期間のHbA1cの変化を含めたロジスティック回帰分析を行うとHbA1c高値は認知機能低下と関連する傾向が認められた¹⁸⁾。高血糖と認知機能低下との関係は認知機能の評価法、期間中の血糖コントロール、重症低血糖、治療薬などによって影響を受ける可能性がある。

一方、前糖尿病の高齢者においても、血糖高値と認知症の発症との関連があることが報告されている。5年間の平均血糖が115mg/dLの群は、100mg/dLの群に比べ認知症の発症率が18%高かった¹³⁾。非糖尿病患者においてもHbA1cが1%上昇するとMMSEが1.37点低下するという報告もある¹⁸⁾。久山町研究ではIGT (impaired glucose tolerance) の患者も認知症の発症頻度が高かった¹⁹⁾。また、食後高血糖や血糖変動が大きいことも認知機能低下または認知症のリスクとなることが示されている^{20~22)}。

Q V-2 高齢者の(重症)低血糖は認知機能低下・認知症の危険因子となるか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病における(重症)低血糖は認知機能低下または認知症の危険因子である^{23~32)}。

いくつかの前向きコホート研究において、中年期^{23, 24)}の糖尿病あるいは高齢者糖尿病^{25~28)}における重症低血糖は認知機能低下または認知症と関連した。英国の2型糖尿病コホート($n=457,902$, 平均年齢64.5歳, 平均観察期間6年)では、低血糖とHbA1cの変動が大きいことが、細小血管症とともに認知症発症リスクであった²⁹⁾。また、1型糖尿病のコホート研究($n=2,821$, 平均年齢56歳, 観察期間中央値6.9年)では、重症低血糖とともに高血糖が認知症発症リスクと関連した³⁰⁾。低血糖の既往と認知症発症との関係をみた約140万人、10研究のメタ解析では、低血糖の既往がある糖尿病患者の認知症発症リスクは1.44倍であった³¹⁾。

高齢者糖尿病を対象としたメタ解析では、重症低血糖があると認知症は1.68倍、認知症があると重症低血糖は1.61倍起こりやすくなり、認知症と低血糖は悪循環を形成しうる³²⁾。重症でない軽症の低血糖が認知症を発症させるかどうかについては十分なエビデンスがないが、軽症の低血糖は短期的には認知機能障害をきたしうるので注意が必要である³³⁾。

一方、2型糖尿病を対象にインスリングルゲンの心血管イベントの抑制効果をプラセボ対象でみたRCT (ORIGIN 試験) のPost Hoc解析($n=11,495$, 平均年齢64歳, 観察期間中央値6.2年)では、重症低血糖は認知機能障害の発生と関連せず、非重症の低血糖ではむしろ認知機能障害の発生が少なかった³⁴⁾。

CQ V-3 高齢者糖尿病における（厳格な）血糖コントロールは認知機能低下・認知症発症の抑制に有効か？

【ステートメント】

- 血糖コントロールが認知機能低下，認知症発症予防に有効であるかについては，結論が出ていない^{35～44)}。【推奨グレードU】（合意率 100%）
- 糖尿病治療薬による治療が認知機能低下，認知症発症予防に有効であるかについては，結論が出ていない^{20, 45～54)}。【推奨グレードU】（合意率 96%）

糖尿病治療そのものが，認知症発症に保護的に働くとする観察研究がある³⁵⁾。また，インスリン以外の経口血糖降下薬は，未投与と比べて認知症リスクを減らしているというネットワークメタ解析が報告されている³⁶⁾。しかし，血糖コントロールを改善することで認知症の発症・進行を抑制できるかを検討した文献はまだ少ない。

高齢糖尿病患者を対象とした前向きコホート研究では，短期間（4～6 ヶ月間）の血糖コントロールにより学習・記憶力，情報処理速度，遂行機能，巧緻運動能力などの認知機能が改善するという報告がある^{37～39)}。一方，高齢者に限った研究ではないが，2型糖尿病患者 26 例（平均年齢 59.0 歳）と非糖尿病患者 13 例（平均年齢 57.5 歳）を対象に 3 ヶ月間の血糖コントロールによる認知機能への影響を検討したドイツの報告では，血糖コントロールによっても認知機能は改善しなかったという報告もある⁴⁰⁾。

北米で行われた 55～79 歳を対象とした RCT である ACCORD-MIND 試験では，介入開始 40 ヶ月後の脳容積および認知機能が比較され，HbA1c 6%未満を目標とした強化療法群の脳容積は HbA1c 7～7.9%を目標とした通常治療群と比較して明らかに大きかったものの，認知機能の程度には差を認めなかった⁴¹⁾。中高年（平均年齢 59.3～70.6 歳）の 2型糖尿病患者を対象とした 5 つの RCT のメタ解析では，強化療法全体または HbA1c 7.0%未満目標の強化療法を行っても，認知機能低下を防ぐことができないという結果であった⁴²⁾。

一方，米国の高齢糖尿病患者（平均年齢 70.5 歳）を対象とした RCT では，隔医療情報システム（telemedicine）を用いて HbA1c 7%以下（余命が短い，または重症無自覚低血糖のある患者では 8%以下）を目標とした強化療法群における 5 年後の認知機能低下が緩徐であった⁴³⁾。1型糖尿病に対する厳格血糖コントロールによる糖尿病合併症抑制効果をみた DCCT/EDIC（Diabetes Control and Complications Trial and its follow-up Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications）の対象者において，ベースライン（平均 27 歳）から 32 年後（平均 59 歳）の認知機能の変化を検討したところ，HbA1c 高値の時期が長く，重症低血糖を起こしている群は認知機能低下と関連したが，非糖尿病患者と同レベルにコントロールされていると認知機能への影響は限定的であった⁴⁴⁾。

糖尿病治療薬による治療と認知機能低下または認知症発症との関係についてのエビデンスは蓄積しつつある。まず対照との比較による報告については，50 歳以上の 2型糖尿病患者を対象にメトホルミンの認知症リスクへの影響をみたコホート研究の後ろ向き解析（平均年齢 63.7 歳）では，メトホルミンの認知症リスクへ効果はみられなかった⁴⁵⁾。ベースラインで認知症のない 70～90 歳の高齢者を対象としたオーストラリアの前向きコホート（追跡期間 6 年）で

は、非糖尿病患者とメトホルミン使用糖尿病群でメトホルミン非使用糖尿病群に比し、認知機能や実行機能の低下が有意に緩やかであり、認知症の発症はメトホルミン非使用糖尿病群でメトホルミン使用糖尿病群に比し有意に高率であった (OR 5.29)⁴⁶⁾。2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 アナログ (デュラグルチド) を用いた心血管アウトカムを検証した RCT である REWIND の 60 歳以上の 8,828 例 (平均年齢 65.5 歳) におけるサブ解析では、GLP-1 アナログにより認知機能の低下が 14% 有意に抑制された (HbA1c は GLP-1 でプラセボより 0.61% 低下、低血糖イベントに差なし)⁴⁷⁾。一方、CARMELINA のサブ解析 (CARMELINA-COG, $n=1,545$, 平均年齢 68 歳, 観察期間中央値 2.5 年) では、DPP-4 阻害薬 (リナグリプチン) は対照と比較し HbA1c を 0.34% 低下させたが、認知機能低下に対する抑制効果はみられなかった (低血糖イベントに差なし)⁴⁸⁾。台湾の保険診療データベースを用いて、SGLT2 阻害薬の使用の有無をプロペンシティスコアでマッチさせてフォローアップしたコホート研究では、高齢者に限った解析ではないものの、SGLT2 阻害薬により認知症発症の OR は 0.89 と有意に低下していた⁴⁹⁾。

次に糖尿病治療薬同士の比較について、デンマークの全国的糖尿病レジストリーを用いたネステッドケースコントロール研究では、メトホルミン、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬で認知症リスクが減少していた⁵⁰⁾。心血管病発症が主要アウトカムである RCT (70 歳以上 25.5%) のプールデータとデンマークのレジストリコホート (70 歳以上 73.6%) を対象とした検討では、GLP-1 受容体作動薬の使用で認知症発症リスクが有意に低かった (プールデータの HR 0.47, コホートの HR 0.89)⁵¹⁾。韓国の 60 歳以上の 2 型糖尿病患者 ($n=278,290$) を対象としたデータベース研究では、DPP-4 阻害薬単独または DPP-4 阻害薬と他の糖尿病治療薬との併用で認知症発症リスクを低下させたが、SU 薬単独では逆にリスクを上昇させた⁵²⁾。高齢 2 型糖尿病患者 (平均年齢 74 歳) 156 例を対象に、グリニド (レバグリニド) 群と SU 薬 (グリベンクラミド) 群とのあいだで 1 年間の治療による認知機能への影響をみた RCT では、HbA1c は両群とも 6.5% と同様に改善したが、食後高血糖が改善したグリニド群のほうが、SU 薬群に比べて注意力と遂行機能の複合認知機能スコアや MMSE の悪化がみられなかった²⁰⁾。一方、CAROLINA のサブ解析 (CAROLINA-COGNITION, $n=3,163$, 平均年齢 64 歳, 観察期間中央値 7.6 年) では、DPP-4 阻害薬 (リナグリプチン) と SU 薬 (グリメピリド) との間で認知機能低下に対する抑制効果はみられなかった (HbA1c の変化に差なし、低血糖イベントは SU 薬で有意に多い)⁵³⁾。また、フレイルと HFpEF (heart failure with reserved left ventricular ejection fraction) を合併している、ベースラインで認知症のない高齢 2 型糖尿病患者 (平均年齢 80 歳) 162 例を対象とし、SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン)、メトホルミン、インスリンによる認知機能への影響をみた検討では、1 ヶ月後の認知機能 (Montreal Cognitive Assessment : MoCA で評価) がエンパグリフロジンでのみ有意に改善した⁵⁴⁾。

以上から、血糖コントロールや糖尿病治療薬による治療が認知機能低下、認知症発症予防に有効かはまだ明らかではないといえる。認知機能低下または認知症発症抑制のための適切な血糖コントロール目標、薬物治療の選択の確立には、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

主に 2018 年以降に出版された文献に対して、"aged", "Diabetes Mellitus", "neurocognitive disorders", "hypoglycemic agents" といった MeSH Terms を用いて検索を行い、エビデ

ンスレベルの高いものを採用した。2017年以前の論文であっても、ステートメント作成上、重要と考えられるものは引用した。

●血糖コントロール

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population)：高齢者糖尿病

I (Interventions)：血糖コントロールを改善させた場合/厳格な血糖コントロールを行った場合

C (Comparisons/Controls/Comparators)：血糖コントロールを改善させなかった場合/厳格な血糖コントロールを行わなかった場合

O (Outcomes)：認知機能の低下、認知症の発症

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、患者の価値観以外はいずれも判定が困難であり、データも一様ではないことから推奨度決定不能(推奨グレードU)と判定した。

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	RCTのサブ解析として認知機能についての検討を行った論文は複数あるものの、はじめから認知機能の低下、認知症の発症を目的としてデザインされたRCTは報告されていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	いいえ	血糖コントロールにより認知機能の低下、認知症の発症を抑制するとする報告もある一方で、抑制しないという報告もあり、益が害を上回るかは不確かである。
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	認知機能の低下、認知症の発症を防ぎたいと考える患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はなされていない。

●糖尿病治療薬

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population)：高齢者糖尿病

I (Interventions)：糖尿病治療薬治療

C (Comparisons/Controls/Comparators)：薬物療法を行わなかった場合/糖尿病治療薬治療を行わなかった場合または他の糖尿病治療薬治療

O (Outcomes)：認知機能の低下、認知症の発症

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、患者の価値観以外はいずれも判定が困難であり、データも一様ではないことから推奨度決定不能(推奨グレードU)と判定した。

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	RCT のサブ解析として認知機能についての検討を行った論文は複数あるものの、はじめから認知機能の低下、認知症の発症を目的としてデザインされた RCT は報告されていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	いいえ	血糖降下薬の使用が認知機能の低下、認知症の発症を抑制するかはまだ明らかではなく、一部の薬剤では促進させるという報告もあり、益が害を上回るかは不確かである。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	認知機能の低下、認知症の発症を防ぎたいと考える患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はなされていない。

2. フレイル・サルコペニア

Q V-4 高齢者糖尿病の高血糖はフレイル、サルコペニアの危険因子か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病または高血糖は、フレイル、サルコペニアの危険因子である^{55-63, 66-69)}。

糖尿病患者のフレイル発症を検討した、8つの前向きコホート研究〔観察開始時年齢（観察期間）：①45～55歳（18年）、②65.6歳（3～5年）、③70.51歳（1年）、④65歳（4年）、⑤69.6歳（9.9年）、⑥60歳以上（3～5年）、⑦73.7歳（10年）、⑧65～79歳（5.9年）〕のメタ解析で、糖尿病はフレイル発症を上昇させた（OR 1.48）⁵⁵⁾。70～79歳の女性329例を対象とした前向きコホート研究では、高血糖（HbA1c 8.0%以上）はフレイル（CHS基準）や歩行速度低下の危険因子であった⁵⁶⁾。また、認知症のない高齢糖尿病患者を対象とした前向きコホートでは、ベースラインのHbA1cが7.6%でフレイルの発症が最も少なく、HbA1c 8.2%以上または6.9%以下でフレイル発症リスクが上昇するという関係がみられた⁵⁷⁾。

2型糖尿病患者とサルコペニアとの関連を検討した15研究のメタ解析（平均年齢52.3～84.1歳）では、非糖尿病患者に比し有意にサルコペニアが高率であった（OR 1.55）⁵⁸⁾。また、別の2型糖尿病患者とサルコペニアとの関連を検討した28研究（6コホート研究と4縦断研究、18横断研究）のメタ解析（平均年齢55.9～76.2歳）において、サルコペニアの発生率は18%、高齢（OR 1.16）、HbA1c高値（OR 1.69）、骨粗鬆症（OR 4.79）がサルコペニアの有意な予測因子であった⁵⁹⁾。

韓国の高齢者コホートでは、血糖コントロール不良（HbA1c 8.5%以上）群でそれ以外の群と比較し、筋質（筋力/筋量）が低下しており、SPPB（Short Physical Performance Battery）も有

意に低値であった⁶⁰⁾。日本人2型糖尿病患者コホート(平均69.9歳)では、BMIが低くかつHbA1cが高いほどサルコペニアの頻度が高率であった⁶¹⁾。また同2型糖尿病集団と1型糖尿病集団(平均62.7歳)との比較では、1型糖尿病で2型糖尿病よりサルコペニアの頻度が高かったが、HbA1c 8%以上は1型、2型ともにサルコペニアのリスクであった⁶²⁾。自己血糖測定を実施している高齢2型糖尿病患者を対象とした検討では、サルコペニア群で非サルコペニア群に比し朝食後2時間の血糖値が有意に高値であった⁶³⁾。

一方で、血糖値またはHbA1c値とサルコペニアとの間に関連がないとする報告もあるが^{64,65)}、集団特性や高血糖の程度の影響があると考えられ、患者集団やベースラインのHbA1cが高値である報告では、高血糖とサルコペニアとの関連がみられている。

高齢者糖尿病(71~85歳)を対象とした36ヵ月の追跡調査では高血糖(HbA1c 7.0%以上)の患者ではそれ以外の患者に比べ、SPPBで評価した身体能力の低下度が大きかった⁶⁶⁾。また、非糖尿病患者(平均73歳)を対照として、高齢者糖尿病(平均73歳)で筋量または筋質(筋力/筋肉量)を検討した報告では、糖尿病患者では四肢の筋量が有意に低下しており、特にコントロール不良(HbA1c > 8.0%)の患者では、下肢の筋質低下も認められた⁶⁷⁾。日本人糖尿病患者(平均70.0 ± 8.9歳)の1年間追跡では、血糖コントロールの改善(HbA1c 1%以上)した群で筋量、歩行速度が改善していた⁶⁸⁾。中国の2型糖尿病患者コホート(平均62.5歳)では、追跡期間(平均36ヵ月)中にサルコペニアから非サルコペニアに移行した群はHbA1cが低く、血糖日内変動が小さく、インスリン分泌能が維持されていたが、逆に非サルコペニアからサルコペニアに移行した群ではHbA1cが高く、血糖日内変動も大きかった⁶⁹⁾。



V-5 高齢者糖尿病のHbA1c低値または低血糖はフレイル、サルコペニアの危険因子か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病のHbA1c低値または低血糖はフレイル、サルコペニアの危険因子である^{57, 70~72)}。

HbA1c低値または低血糖とフレイル、サルコペニアとの関連についてはいくつか報告がある。経口血糖降下薬使用中の65歳以上の高齢糖尿病患者1,342例(平均73.3 ± 5.5歳)を対象としたイタリアの横断研究では、低血糖イベントはCGAに基づくフレイルのMPI (Multi-dimensional Prognostic Index) と関連していた⁷⁰⁾。日本の高齢2型糖尿病患者(65歳以上、132例)を対象にHbA1cと臨床虚弱尺度(Clinical Frailty Scale)で評価したフレイルの程度との関連を検討した後ろ向き観察研究では、HbA1c値が低いほどフレイルが高度であった⁷¹⁾。認知症のない65歳以上の253例の糖尿病患者を対象に、平均4.8年間フレイルの発生を観察した米国の前向きコホート研究では、平均血糖値150mg/dL (HbA1c 6.9%)と平均血糖値190mg/dL (HbA1c 8.2%)で、CHS基準におけるフレイルのリスクは平均血糖値170mg/dL (HbA1c 7.6%)のそれぞれ1.41倍、1.30倍となり、HbA1c低値と高値の両者ともフレイルの危険因子であった⁵⁷⁾。発症3年以内に1回以上低血糖を起こし、ベースラインでフレイルでない患者と、追跡期間中に低血糖の発症がなく、ベースラインでフレイルでない患者(プロペ

ンシティスコアマッチングにより抽出)との間でフレイルの発生をみた前向き研究では、低血糖を起こした群でフレイルの発症が有意に多く、低血糖回数が多いほどその影響が大きかった⁷²⁾。

Q

V-6 高齢者糖尿病における血糖コントロールは筋量や筋力の維持に有効か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病の血糖コントロールが筋量や筋力の維持に有効かは明らかではない^{73~77)}。

血糖コントロールによる筋量や筋力への影響をみた検討はまだ少ないが、下記の観察研究を含むいくつかの報告から、本 Question に対する解答を推察する。

984 例（年齢分布 25~96 歳）を対象に HbA1c、筋量、下肢筋力を平均 7.5 年間隔で 2 回測定し、経時的に血糖コントロール状況と筋力・筋肉量との関係を検討した前向きコホート研究がある。開始時と観察終了時における HbA1c 値で①HbA1c<5.5%群（平均 58.8 歳）、②HbA1c 5.5~5.7%（64.6 歳）、③HbA1c 5.8~6.0%（67.8 歳）、④HbA1c≥6.1%（68.3 歳）の 4 分位で解析したところ、開始時と観察終了時ともに④群で①群に比べ下肢筋力が有意に低値であったことから、相対的な HbA1c 高値が筋力低下と有意に関連することが示唆される⁷³⁾。高齢者を含む日本人糖尿病患者（平均 70 歳、 $n=588$ ）を対象に前向きに HbA1c と四肢筋量、握力、歩行速度の 1 年間の変化との関係をみた研究では、HbA1c が 1%以上改善した群で四肢筋量と歩行速度の有意な増加がみられたが、握力との関連はなかった⁷⁴⁾。

非高齢者を含む 2 型糖尿病患者を対象とした検討はいくつかある。

2 型糖尿病患者 42 例（年齢分布 32~70 歳）を対象に 12 週間ロシグリタゾンを使用したワンアームの観察研究では、HbA1c 改善とともに大腿中央部筋面積（mid-thigh low-density muscle area：TLDMA）が増加した⁷⁵⁾。日本人 2 型糖尿病患者（平均約 59 歳、ベースラインの HbA1c 約 7.5%）を対象に SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジン）によるマイオカイン、筋量への影響を対照と比較した RCT では、HbA1c の変化は SGLT2 阻害薬で -0.7%，対照で +0.5%と有意に SGLT2 阻害薬で大きく、筋量を負に制御するマイオカインであるミオスタチン濃度は SGLT2 阻害薬で対照に比し有意に減少し、筋量/体重比の変化は SGLT2 阻害薬で +1.6%，対象で -0.2%と有意な差を認めた⁷⁶⁾。日本人 2 型糖尿病患者（平均 60.6 歳、ベースラインの HbA1c 8.2%）を対象に SGLT2 阻害薬（イプラグリフロジン）による体組成への影響を従来治療継続（対照）と比較した RCT では、HbA1c の変化は SGLT2 阻害薬で -0.69%，対照で -0.15%と有意に SGLT2 阻害薬で大きく、体脂肪量は SGLT2 阻害薬で対照に比し有意に減少したが、除脂肪量の変化には差がなかった⁷⁷⁾。しかし、これらの研究では薬剤自体の影響が排除できないため、高齢者糖尿病において血糖コントロール自体の筋量や筋力への影響を評価するためには、薬剤を含む介入手段の影響を考慮してデザインされた介入研究が求められる。

3. ADL 低下

Q V-7 高齢者糖尿病の高血糖または低血糖は ADL 低下の危険因子か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病における HbA1c 高値^{66, 79, 80)} や低値^{81, 82)} は ADL 低下の危険因子である。

身体機能障害と強く関連する疾患を有する患者や施設入所者を除いた糖尿病患者と非糖尿病患者との間で、基本的 ADL または手段的 ADL の低下との関連をみた 26 コホートのメタ解析では、糖尿病は基本的 ADL 低下 (1.82 倍)、手段的 ADL 低下 (1.65 倍) リスク増加と関連していた⁷⁸⁾。

43 例の 2 型高齢糖尿病患者 (平均年齢 79.6 ± 1.0 歳) の横断調査では、HbA1c 7.0% 以上の群で 7.0% 未満と比較して手段的 ADL が低下した⁷⁹⁾。また、71 歳以上の高齢糖尿病患者 119 例 (平均年齢 76.3 ± 3.4 歳) を 36 ヶ月間、6 ヶ月ごとの HbA1c と身体機能 (Short Physical Performance Battery : SPPB) とを観察した研究では、持続的に HbA1c 7% を上回っていた群と比較して、持続的に 7% 以下であった群では有意な身体機能の改善を認めた⁶⁶⁾。70 歳代の女性糖尿病患者 (329 例、平均年齢 73.9 ± 2.8 歳) を対象とした 9 年間の追跡研究では、研究開始時 HbA1c $> 8.0\%$ であった群では、5.5% 未満であった群に比べ、歩行困難発生 (HR 3.47)、歩行速度低下 (HR 2.82)、身体活動能力低下 (HR 3.60) が有意に高頻度であった⁸⁰⁾。

一方で、施設入所でフレイルがある高齢糖尿病患者 (平均年齢 80 歳) の 2 年間の縦断調査では、HbA1c が 8% 台のほうが 7% 未満よりも、ADL 低下または死亡がむしろ少なかった⁸¹⁾。イタリアの施設入所高齢糖尿病患者 1,845 例 (平均年齢 82 歳) を対象に、血糖コントロールと ADL 低下との関係を検討した横断研究では、HbA1c が低いことが ADL 低下の有意な危険因子として抽出された⁸²⁾。また、日本の J-EDIT 研究の 6 年間の追跡調査では、高血糖と基本的 ADL や手段的 ADL の低下との間に関連はなかったとする報告もある⁸³⁾。

4. 転倒



V-8

高齢者糖尿病の高血糖または低血糖は転倒の危険因子か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病の高血糖⁸⁸⁾ または低血糖は転倒の危険因子であり、インスリン使用者では特に注意を要する^{90~94)}。

高齢者糖尿病は転倒を起こしやすく^{84~86)}、施設入所の患者の転倒リスクは4倍以上にのぼる⁸⁷⁾。糖尿病患者で転倒が多い原因は、神経障害によるバランス障害や筋力低下、高血糖、低血糖、脳卒中、視力障害などが考えられる。

60歳以上の糖尿病・非糖尿病患者の間で転倒リスクを検討した前向きコホートによるメタ解析では、糖尿病は転倒リスクを上昇させ(1.64倍)、特にインスリン使用者で顕著であった(インスリン使用者1.94倍、インスリン非使用者1.27倍)⁸⁷⁾。イタリアの入院患者を対象とした後ろ向きコホート研究($n=57,411$ 、平均年齢60.7歳)において、入院中の転倒と血糖との関係をみたところ、低血糖経験者で有意に血糖測定機会が多く、血糖 $<70\text{mg/dL}$ または $>200\text{mg/dL}$ の群で70~200mg/dLの群に比し有意に入院中の転倒が多く(OR 1.76)、糖尿病治療薬の使用も有意な転倒危険因子であった(OR 2.76)⁸⁸⁾。70~79歳の糖尿病患者の縦断調査(Health ABC, $n=719$)において、HbA1c 8.0%以上は、転倒歴、バランス能低下とともに入院の危険因子であった⁸⁹⁾。

65歳以上の高齢2型糖尿病患者361,210人の後ろ向きコホート研究では、重症低血糖を起こした高齢者糖尿病は転倒のリスクが1.36倍、転倒関連の骨折のリスクが1.70倍であった⁹⁰⁾。65歳以上の高齢2型糖尿病患者1,147,937人の調査でも低血糖イベントを起こした患者では転倒関連イベントが約2倍であり、転倒関連の入院、頭部外傷、長期施設入所、および骨折のリスクが増加していた⁹¹⁾。また、日本においても60歳以上の高齢者糖尿病で軽症低血糖の頻度が多い例では転倒が多くなるとした報告もある⁹²⁾。米国の2型糖尿病患者(平均年齢63.6歳)を対象とした前向きコホートでは、ベースライン時の年齢、性別、人種、BMI、糖尿病歴、糖尿病治療薬の種類、身体機能障害で調整後も重症低血糖は有意な転倒リスク(HR 2.23)であった⁹³⁾。糖尿病治療薬で治療を受けている高齢者患者において転倒・骨折と低血糖の関連をみた6研究のメタ解析では、低血糖があると転倒リスクは1.78倍、骨折リスクは1.68倍であることが示されている⁹⁴⁾。

以上から、高齢者糖尿病において高血糖と低血糖、特に重症低血糖は転倒と関連しているため、転倒による不利益を防止するためにも、高血糖または低血糖を生じさせない管理が求められる。

**V-9 高齢者糖尿病における血糖コントロールは転倒の予防に有用か？****【ポイント】**

- 高齢者糖尿病における血糖コントロール状態は転倒に影響するが^{86, 95~98)}、厳格な血糖コントロールの影響は明らかではない⁹⁹⁾。
- 高齢者糖尿病における血糖コントロールの改善が転倒の予防に有用であるかは不明である。

血糖コントロール状態と転倒との関連については、いくつか報告がある。

英国の65歳以上の高齢糖尿病患者77人の横断調査では、HbA1c7%以上が転倒のリスクであった⁹⁵⁾。米国の70~79歳の高齢糖尿病患者446例(平均73.6歳)を対象とした前向きコホート(Health, Aging, and Body Composition: Health ABC)においては、神経障害、腎機能低下とともにHbA1c6%以下が転倒関連因子として抽出されたが、この関連はインスリン使用者のみで認められた⁹⁶⁾。米国の111例の75歳以上の高齢糖尿病患者を対象とした後ろ向き研究では、HbA1c7%未満が転倒の危険因子であった⁹⁷⁾。70~79歳の高齢者糖尿病719例を含む縦断研究では、HbA1c8%以上であることが入院を必要とする有害な転倒の危険因子であった⁸⁶⁾。米国の介護施設入所中の高齢2型糖尿病患者583(平均78.9歳)を対象とした後ろ向き研究では、インスリン使用における転倒の頻度は、HbA1c7.0%未満と9.0%以上の両群で増加した。転倒は75歳未満の高齢者ではHbA1cが高くなるほど増加し、85歳以上ではHbA1cが低くなるほど増加した⁹⁸⁾。

一方、血糖コントロールの転倒発生への影響をみた報告はまだ少ない。

ACCORD研究において転倒に関するデータを有する6,782例(平均62.5歳)を対象とした、血糖コントロールと転倒の発生との関係をみた検討では、平均2年の追跡において厳格コントロール群(到達HbA1cの中央値6.4%)と標準コントロール群(到達HbA1cの中央値7.5%)との間で、転倒率に差はなかった(60.8/100人/年 vs. 55.3/100人/年)⁹⁹⁾。

以上から、血糖コントロール状態は転倒に影響するが、厳格なコントロールが転倒を増加させるとはいえない。血糖コントロールによる転倒発生の変化を追った前向きの報告はこれまでにはなく、今後の研究成果が待たれる。

5. うつ

Q V-10 高齢者の糖尿病や高血糖、低血糖はうつ（うつ病またはうつ傾向）の危険因子となるか？

【ポイント】

- 高齢者の糖尿病や高血糖、低血糖はうつの危険因子である^{103~107)}。

2つの高齢者糖尿病を含む米国の前向きコホート研究で、糖尿病とうつは双方向の関係があり、悪循環を形成しうることが報告されている^{100, 101)}。

2型糖尿病とうつとの関連を検討した前向き研究のメタ解析では、うつは2型糖尿病のリスクを60%増加させるが、2型糖尿病はうつのリスクをわずかに増加させるのみ（相対リスク1.15）であった¹⁰²⁾。55歳以上の高齢者を対象としたスペインの前向き研究（Zaragoza Dementia and Depression (ZARADEMP) study）の事後解析では、糖尿病患者（平均年齢73.4歳）はうつの有病率が有意に高く（OR 1.41）、糖尿病がうつの発症を増加させる傾向（OR 1.26）を示した¹⁰³⁾。中国本土、香港、台湾を含む7つの地区で行われた11研究のメタ解析では、高齢者におけるうつの危険因子に糖尿病が含まれていた¹⁰⁴⁾。

70歳から79歳までの2,522例を対象とした米国の前向きコホート研究では、HbA1c 7%以上の高齢糖尿病患者は糖尿病のない高齢者と比較し抑うつ気分の発症率が有意に高かった（23.5% vs. 19.0%）。抑うつ気分の再発率も有意に高く（8.8% vs. 4.3%）、特に血糖コントロール不良者で顕著であった¹⁰⁵⁾。英国の高齢者（平均62.9歳）を対象とした前向き住民コホート研究では、HbA1cが1%上昇するごとにCES-D（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）で評価されるうつ傾向のリスクが1.17倍になるが、HbA1c 8%で横ばいとなった¹⁰⁶⁾。ドイツの2型糖尿病患者17,563例（年齢中央値64.5（55.9～71.1）歳）を対象とした縦断研究では、血糖コントロール不良（OR 1.4）、インスリンの使用（OR 1.3）、糖尿病性足症候群（OR 1.3）、重度の低血糖（OR 1.5）などが抑うつ気分と有意に関連していた¹⁰⁷⁾。

以上から、高齢者の糖尿病、高血糖、低血糖はうつ（うつ病、うつ傾向、抑うつ気分）の危険因子であるため、うつは発生した場合にはその原因として血糖コントロールの影響も考慮する必要がある。



V-11 高齢者糖尿病におけるうつ（うつ病またはうつ傾向）への介入は血糖コントロールの改善に有効か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病におけるうつへの介入が血糖コントロールの改善に有効であるかは結論づけられない^{108~111)}。

うつに対する薬物による介入が血糖コントロールを改善するかについては、少ないながらもいくつかの報告がある。BDI (Beck Depression Inventory) で大うつ病性障害の基準を満たした2型糖尿病患者48例（平均年齢60歳）を対象にSSRI治療の有無による影響をみた研究では、SSRI（シタロプラム）治療群でBDIスコアとQOL指標の改善がみられたが、糖尿病指標の変化はみられなかった¹⁰⁸⁾。一方、糖尿病を合併するうつ病患者（平均年齢 61.6 ± 12.8 歳）に対する抗うつ薬の使用が血糖コントロールに影響するかをみた後ろ向き研究では、抗うつ薬の使用で非使用に比べて有意に血糖コントロールが改善した（HbA1c 7%未満達成に対するOR 1.95）¹⁰⁹⁾。以上から、薬剤によるうつへの介入がHbA1cの改善をもたらすかについては一定の結論は得られていない。

また、うつに対する非薬物的介入と血糖コントロールとの関係についてもいくつか報告がある。18歳から70歳のうつを合併したHbA1c 7%以上の2型糖尿病患者87例を対象とした米国のRCT（介入期間12ヵ月）では、アドヒアランスとうつ病のための認知行動療法（45例、平均年齢55.4歳）による介入は、強化うつ病治療（42例、平均年齢58.3歳）に比べアドヒアランスを16.3%改善し、SMBGの遵守率を22.3%上昇、HbA1cを0.63%低下させたが、うつの指標については群間差がみられなかった¹¹⁰⁾。糖尿病が併存しているうつ患者に対して“collaborative care”を行い、“usual care”を行った対照との間で、うつスコアとHbA1cの変化を評価した7つのRCTのメタ解析（対象の平均年齢54~71歳）では、collaborative care群でうつスコアとHbA1cの有意な改善を認め、うつの改善はHbA1cの改善とは独立していた¹¹¹⁾。以上のように、うつに対する非薬物的介入によりHbA1cが改善するとの報告は存在する。しかし、いずれの報告も高齢者に限った研究ではなく、高齢者糖尿病におけるうつへの介入が血糖コントロールの改善に有効であるかは結論づけられない。

6. 骨粗鬆症

Q V-12 高齢者糖尿病は骨粗鬆症・骨折のリスクに影響を及ぼすか？

【ポイント】

- 糖尿病は高齢者においても骨粗鬆症・骨折のリスクに影響を及ぼす。
- 高齢者糖尿病において HbA1c 高値は骨折のリスクを増加させる。

骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる疾患で、骨強度には骨密度と骨質が関与する。

高齢者糖尿病を対象とした観察研究では、HbA1c 8.0%以上¹¹²⁾、あるいは 9.0%以上^{113, 114)}で骨折リスク増加を認めた報告や、HbA1c 7.1~9.0%で骨折リスクが最低であった報告¹¹⁵⁾があり、HbA1c 高値が骨折のリスクを高めることが示唆される。

2型糖尿病患者では男女ともに骨折リスクが増加しているが、骨密度は必ずしも低下しておらず、骨質の低下が骨強度を低下させていると考えられている。

2型糖尿病と椎体骨骨折の関連をみたコホートのメタ解析では、ベースラインにおいて椎体骨骨折既往を有する割合は2型糖尿病患者ではむしろ低いが、椎体骨骨折の新規発症リスクは有意に高かった¹¹⁶⁾。さらに、椎体骨骨折既往と2型糖尿病をともに有する場合の非椎体骨骨折発症リスクは2.4倍であった。また、別のメタ解析において、2型糖尿病患者の非椎体骨骨折、特に大腿骨頸部骨折リスクは明らかに増加していたことから¹¹⁷⁾、2型糖尿病患者では、非椎体骨骨折の発症を予防するために、椎体骨骨折の既往を把握して、迅速に骨粗鬆症の治療を開始することが有用であるといえる。以上のエビデンスでは年齢による層別解析が十分にされていないが、日本人2型糖尿病患者では高齢であるほど骨折既往者が多くなることが示されており¹¹⁸⁾、骨粗鬆症の罹患率が加齢とともに増加することも踏まえると、高齢糖尿病患者の診療ではより重要となる。

大腿骨頸部の骨密度は body mass index (BMI) 調整後も2型糖尿病患者で男女ともに高かったが、海綿骨微細構造指標 (trabecular bone score : TBS) は全要因調整後も男女ともに有意に低値であった¹¹⁶⁾。日本人2型糖尿病患者の椎体骨骨折既往には骨密度より TBS が強く関連していたことや¹¹⁹⁾、海外の大規模コホートにおいて2型糖尿病患者の TBS が骨粗鬆症関連骨折発症の予測因子であったことが報告されており¹²⁰⁾、骨質に関するさらなる前向き研究が期待される。

1型糖尿病患者では、横断研究やコホートのメタ解析から、大腿骨頸部や椎体骨の骨折リスクが高いことが判明しているが、前腕骨骨折を対象とした研究は少ない¹²¹⁾。これらの研究のうち対象者に高齢者を含むものは半数程度で、年齢による層別解析が行われている研究は少数であることから、年齢によるリスクの違いについての検証は十分ではない。1型糖尿病の有無と骨密度の関係については、大腿骨頸部の骨密度は1型糖尿病患者で低下しており、女性で年齢が高いほどその低下が顕著な傾向が示されているが^{121, 122)}、結論づけるにはエビデンス

が十分ではなく、2型糖尿病と同様に骨質に関するさらなる検討が待たれる。

Q

V-13 高齢者糖尿病において HbA1c 低値または低血糖は骨粗鬆症・骨折のリスクに影響を及ぼすか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病において HbA1c 低値または低血糖は骨折のリスクを高める可能性がある

糖尿病患者において低血糖が転倒関連骨折に関与していることは、高齢者を多く含む研究を対象としたメタ解析で明らかにされている¹²³⁾。米国の退役軍人を対象とした研究では、65歳以上の2型糖尿病患者の血糖コントロールと骨折は関連しており、インスリンを使用していなくとも HbA1c 6.5%未満の患者において大腿骨頸部骨折を含む骨折全体のリスクが有意に増加していた。インスリン使用患者ではより骨折リスクが高く、HbA1c 8.5%未満でより有意であったとする報告もある¹²⁴⁾。

これらの結果から低血糖イベントや HbA1c 低値が転倒を介して骨折を増加させていることが示唆される。

一方で、1型糖尿病患者のメタ解析では、HbA1c が1%上昇するごとに大腿骨頸部の骨密度が 0.017 g/cm^2 低下した¹²¹⁾。本研究から、HbA1c が高くなるほど骨密度が低下することが示唆されるが、HbA1c 低値が骨粗鬆症と関連しているかどうかについては明らかではない。HbA1c 7.0%程度にコントロールされている1型糖尿病患者では骨密度は低下していなかったという報告や¹²⁵⁾、骨折既往のある1型糖尿病患者では HbA1c が高値で骨生検組織の終末糖化産物が多かったという報告を踏まえると¹²⁶⁾、骨密度と骨質の維持には良好な血糖コントロールが支持され、HbA1c 低値が骨粗鬆症や骨折と関連していることを示すには、さらなるエビデンスが必要である。

7. 悪性腫瘍

Q V-14 悪性腫瘍を有する高齢者糖尿病における血糖管理はいかに行うべきか？

【ポイント】

- 悪性腫瘍を有する高齢者糖尿病においては予後や意向を考慮し、個別に血糖管理目標値を設定する。

悪性腫瘍を有する患者は新たに糖尿病を発症するリスクが高いことに加えて、もともと糖尿病を有している割合が相当程度あり、その割合は海外では20%程度と報告されている¹²⁷⁾。本邦では、糖尿病が強く疑われる者の頻度は70歳以上の男性で約25%、女性で約20%であることから¹²⁸⁾、本邦の悪性腫瘍患者における糖尿病の有病率は、海外と同様に高いと考えられる。

悪性腫瘍患者における血糖コントロールが予後に与える影響については、血糖が高い場合に予後が不良であったという個別の研究が散見されるものの^{129,130)}、血糖管理目標値に関するRCTは乏しい。現状では、糖尿病患者における血糖管理の目標値は、年齢や併存疾患、本人の糖尿病治療に対する意欲に応じて個別に目標値を設定することが推奨されている¹³¹⁾。米国糖尿病学会(ADA)のガイドラインでは、高齢糖尿病患者において癌などの慢性疾患を3つ以上有する場合にはHbA1c 8.0%未満のコントロール目標が提示されており、終末期であれば、HbA1c値による管理ではなく、低血糖を避け、高血糖による症状出現を避ける治療が推奨されている¹³²⁾。より具体的には、随時血糖値108~270mg/dLとすることが提案されている¹³³⁾。

また、悪性腫瘍と糖尿病を合併している患者では、ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖状態を生じやすいため、シックデイルールをあらかじめ決めておく必要がある。

終末期で、予後が1年以上あると判断される場合には、血糖コントロール目標について検討し、経口血糖降下薬やインスリンの必要性を再確認する必要がある。体重減少に伴い薬剤の必要量も減少するため、薬物治療をできる限り単純化することが望ましい。

予後が月単位である場合には、薬物治療は最小限に減らし、インスリン単独治療などのより単純な治療を選択する。予後が週単位の場合には、新たなインスリン投与方法などは控え、心理的状态も考慮したコントロール目標の設定が求められる。予後が日単位の場合、それまでに薬物治療が最小化されており、最後の数日は調整の必要がない状態となっていることが理想的であり、高血糖や低血糖による症状が出現しない範囲に血糖値を管理し、侵襲的な血糖測定も最小限に抑える¹³³⁾。

8. 心不全

Q V-15 高齢者糖尿病は心不全の発症や進行に影響を及ぼすか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病は心不全の発症や進行の危険因子である。

非糖尿病患者に比べて糖尿病患者は心不全発症リスクが高い^{134,135)}。Framingham study では、糖尿病患者は心不全発症リスクが男性で2.36倍、女性で5.14倍上昇すると報告されている¹³⁴⁾。また、スコットランドで行われた325万人のレジストリー研究では、非糖尿病患者に比べて糖尿病患者の心不全発症リスクが高く、50～69歳では1型糖尿病男性で3.57倍、1型糖尿病女性で5.73倍、2型糖尿病男性で2.97倍、2型糖尿病女性で4.83倍リスクが高く、70～89歳では1型糖尿病男性で2.48倍、1型糖尿病女性で2.99倍、2型糖尿病男性で1.75倍、2型糖尿病女性で1.93倍リスクが高いと報告されている¹³⁶⁾。糖尿病罹病期間^{135,136)}やHbA1c高値¹³⁶⁾は心不全の発症リスクを有意に上昇させる。心不全による入院については、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べてリスクが高く¹³⁶⁾、平均年齢が68.4歳の45,227例を対象とした研究では、年齢は糖尿病患者の心不全入院の危険因子であった¹³⁷⁾。

65歳以上の糖尿病患者829例を対象とした横断研究では、心不全のない群の平均年齢が72.6歳であるに対し、心不全群では73.7歳と有意に高く、心不全のない群の平均空腹時血糖値が166.6mg/dLであるのに対して、心不全群では190.0mg/dLと有意に高かった¹³⁸⁾。65歳以上の糖尿病患者151,738例を対象とした前向きコホート研究においても、年齢は心不全発症の危険因子であり、心不全の存在は生存率を低下させた¹³⁹⁾。

以上から、高齢者糖尿病は心不全の発症や進行の危険因子であると考えられ、年齢や血糖高値が関与していると考えられる。

Q V-16 高齢者糖尿病において糖尿病治療薬は心不全の予防・改善に有効か？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病においてSGLT2阻害薬は心不全の予防・改善に有効な可能性がある。
- 高齢者糖尿病においてDPP-4阻害薬が心不全リスクに及ぼす影響は明らかではない。

SGLT2阻害薬に関しては、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジンが糖尿病患者の心不全の予防や改善に有効であることが大規模介入研究にて報告されている^{140～142)}。

また、糖尿病の有無にかかわらずダパグリフロジンが心収縮機能の低下した心不全（HF_rEF）患者の心不全による入院、緊急の外来受診、心血管死のリスクを低下させることが報告されているが¹⁴³⁾、年齢別のサブ解析において75歳以上の群ならびに65歳以上75歳未満の群は、65歳未満の群と同様に心不全リスクが低下し、有害事象は75歳以上の群と65歳以上75歳未満の群は、65歳未満の群と同様にプラセボ群と実薬群で差がなかった¹⁴⁴⁾。糖尿病の有無にかかわらずエンパグリフロジンは、HF_rEF患者の心不全による入院、心血管死のリスクを65歳以上では65歳未満と同様に低下させた¹⁴⁵⁾。エンパグリフロジンは心収縮機能が保たれた心不全（HF_pEF）患者の心不全による入院、心血管死のリスクも低下させるが、このリスク減少効果は70歳以上において顕著であった¹⁴⁶⁾。

急性心不全により入院した75歳以上の2型糖尿病患者59例を対象としたRCTにおいて、エンパグリフロジンによりNT-proBNPやBNPが低下した¹⁴⁷⁾。HE_pEFの日本人2型糖尿病患者68例を対象としたRCTでは、70歳以上でイブラグリフロジンにより対照群に比し有意に左室重量が低下した¹⁴⁸⁾。2型糖尿病で利尿薬を使用している平均年齢69.8歳の慢性心不全患者23例を対象としたクロスオーバー試験においてエンパグリフロジンは24時間尿量を増加させた¹⁴⁹⁾。一方で、2型糖尿病を合併した169例のHF_pEF患者を対象としたRCTにおいて、ルセオグリフロジン内服群はボグリボース内服群と比較してBNP濃度を低下させなかった¹⁵⁰⁾。

以上から、SGLT2阻害薬は高齢者糖尿病においても心不全の予防・改善に有効である可能性が高いが、高齢者糖尿病を対象とした研究は少数例のものが中心であり、安全性を含めてさらなる知見の集積が必要である。

DPP-4阻害薬に関しては、心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者の心不全による入院のリスクをシタグリプチンとリナグリプチンは上昇させなかった^{151, 152)}。アログリプチンは心不全による入院を統計的な有意差は認めなかったが、増加させる傾向にあった¹⁵³⁾。サキサグリプチンは2型糖尿病患者の心不全による入院を上昇させた¹⁵⁴⁾が、65歳未満と65歳以上、もしくは75歳未満と75歳以上では差がなかったことから、DPP-4阻害薬の心不全リスクに及ぼす影響は年齢に依存しない可能性もあるが、現在のところ高齢者糖尿病においてDPP-4阻害薬が心不全リスクに及ぼす影響は明らかではない¹⁵⁵⁾。

9. 歯周病や口腔の問題

Q V-17 高齢者糖尿病において歯周病とフレイル・サルコペニアは関連するか？

【ポイント】

- 高齢者において歯周病とフレイル・サルコペニアは関連し、高齢糖尿病患者では適切な時期に歯周病重症化予防介入を考慮する。

歯周病とは歯肉病変や歯周炎のことを指しており、歯周組織検査によって、歯肉の炎症の程度や歯周ポケットの深さなどから診断する。厚生労働省の平成 28 年歯科疾患実態調査では、4mm 以上の歯周ポケットを有する者の割合は 65～74 歳で約 57% とすべての世代のなかで最も高く、歯肉出血を有する者はどの世代でも 40% 程度であった。現在の歯の喪失の原因として最も多いのは、これまでの外傷やう蝕ではなく歯周病である¹⁵⁶⁾。

近年、老化に伴うさまざまな口腔の状態と心身の予備能の低下から、食べる機能が低下し、心身の機能低下につながるという負の連鎖が問題視され、「オーラルフレイル」として注目されている。身体的フレイル・サルコペニアにいたる過程において、社会的フレイルによる自発性の低下、口腔ケアへの関心の低下があり（第一段階）、次に噛みにくさなどから摂取する食品の多様性の低下や摂取量の低下が生じ（第二段階）、そのことでさらに咀嚼・嚥下機能が低下して低栄養、サルコペニアにいたる（第三段階）ことが指摘されている¹⁵⁷⁾。この第一、第二段階で介入することで第三段階への進展を防ぐことが期待できる。フレイルに影響するような口腔衛生の悪化とは、歯牙の喪失、唾液の減少、歯周病であり、適切な時期に歯周病の重症化予防を目的とした治療介入が必要である。平成 28 年歯科疾患実態調査では、平均喪失歯数は 65～69 歳で 6.7 本、75～79 歳で 10.3 本と、過去の調査に比して減少しているものの、高齢者においては依然多くの歯牙が失われている¹⁵⁶⁾。

日本の高齢者対象の縦断調査では、「残存歯数」「咀嚼能力」などを含むオーラルフレイル判定基準に該当した場合、年齢・性別・手段的 ADL・body mass index (BMI)・認知機能などで調整しても、2 年間の身体フレイル、サルコペニアの発生がそれぞれ 2 倍以上であったことが報告されている¹⁵⁸⁾。日本人高齢者において、現在歯数が少ないほど食の多様性が有意に低下しており¹⁵⁹⁾、現在歯数が 19 本以下の群では野菜・魚介類の摂取量が有意に低く、タンパク質やビタミン類の摂取量が有意に少ないとの報告もある¹⁶⁰⁾。歯数を増やすことは不可能であるが、義歯などの補綴治療によって咬合力を回復することで口腔機能が回復できる。日本人高齢者を対象とした研究で、75 歳時に十分な咬合力を有していた群では、喪失していた群に比較して、80 歳時までのタンパク質やミネラル、ビタミン類、食物繊維の摂取量減少度が有意に小さかった¹⁶¹⁾。日本で実施された RCT では、総義歯を新たに作製し、あわせて食事指導を行うことで、タンパク質などの摂取量が増加し¹⁶²⁾、体重が増加した¹⁶³⁾。

糖尿病患者において歯周病や歯数、咬合力などとフレイル・サルコペニアとの関連を検討

した報告はまだ非常に乏しいが、75歳以上の日本人2型糖尿病患者において、「6ヵ月前と比べて固いものが食べにくいかな？」などの質問によるオーラルフレイルの程度と身体的フレイルの程度が有意に関連していたという報告がある¹⁶⁴⁾。以上から、高齢者の歯周病は歯牙喪失を介してフレイル・サルコペニアに関連することが強く示唆され、糖尿病患者においても適切な歯周病重症化予防治療や補綴治療とともに栄養学的な介入を考慮し、身体的フレイルやサルコペニアの発症や進展を防ぐことが求められる。

10. multimorbidity



V-18 高齢者糖尿病は multimorbidity となりやすいか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病は multimorbidity となりやすい。

multimorbidity は、「1人の患者において2つ以上の慢性疾患が併存し、中心となる疾患が設定し難い状態」をいう。

10,151例の日本人2型糖尿病患者を対象にしたデータベースを用いた横断研究では、糖尿病を含めて4つ以上の疾患を併発している割合は65歳未満では34.7%であったが、65歳以上75歳未満では44.0%、75歳以上では53.5%であった。高齢になるほど糖尿病性神経障害、高血圧症、慢性腎臓病（CKD）や冠動脈・脳動脈疾患に加え、心不全や骨折、悪性腫瘍を併存する割合が増加した¹¹⁸⁾。米国における194,157例のレセプトデータを用いた研究では、平均年齢66.2歳の2型糖尿病患者において91.5%が、認知症、末期腎不全、CKD（stage 3～4）、心筋梗塞、心不全、脳血管疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、悪性腫瘍、肝硬変、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、高血圧症、関節炎、排尿障害、うつ、転倒のうち、1つ以上を有し、平均では2.1個であった¹⁶⁵⁾。米国の3,841例のコホート研究で平均年齢68.1歳の糖尿病患者群は平均3.7個の併存疾患（高血圧症、心疾患、脳卒中、悪性腫瘍、肺疾患、関節炎、うつ）を有していた¹⁶⁶⁾。また、オーストラリアの平均年齢66.4歳の2型糖尿病患者69,718例を用いたデータベース横断研究では、糖尿病のみを罹患する例が全体の9.2%に対して、糖尿病細小血管症や動脈硬化性疾患、うつ、悪性腫瘍、COPDなどの併存疾患を1つ有する割合が12.2%であり、2つが15.2%、3つが15.1%、4つ以上は48.3%であった。HbA1cと併存する疾患数については関連がなかった¹⁶⁷⁾。

以上から、高齢者糖尿病は細小血管症・動脈硬化性疾患に加え、骨粗鬆症、サルコペニア、認知症といった老化関連疾患、臓器機能低下による肺疾患などを合併しやすく容易に multimorbidity となる。

Q V-19 高齢者糖尿病の multimorbidity ではどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病の multimorbidity にどのような対応を行うべきかのエビデンスは不足しているが、低血糖に注意し、多職種で患者・家族の意思決定の支援をしながら目標を設定していくことが望ましい。

843名の平均年齢71.4歳の日本人糖尿病患者の前向き観察研究において、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、虚血性心疾患、脳血管疾患、悪性腫瘍、うつ、肝疾患のうち併存疾患が4つ以上の群は、併存疾患が0から3つの群に対して生存率が低いことが報告されており¹⁶⁸⁾、高齢者糖尿病の multimorbidity をどのように管理していくかは重要な課題である。

multimorbidity はポリファーマシーになりやすい。65歳以上の糖尿病患者を対象としたシステマティックレビューにおいて、ポリファーマシーは死亡や心筋梗塞のリスクを増加させると報告されている¹⁶⁹⁾。高齢者糖尿病の multimorbidity において、薬物治療を単純化させることは必要なことであるが¹⁷⁰⁾、一方で英国の2型糖尿病と診断された120,409例の観察研究では、60歳以上、心血管系の併存疾患（脳血管疾患、心不全、心筋梗塞、末梢動脈疾患）が2つ以上、または非心血管系の併存疾患（悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患〔COPD〕、認知症、片麻痺、対麻痺、HIV/AIDS、肝疾患、転移性腫瘍、消化性潰瘍、腎疾患、リウマチ疾患）が2つ以上併存する場合には糖尿病治療薬の開始が遅れるとする報告もある¹⁷¹⁾。Chiangらによるシステマティックレビューにおいては、multimorbidity の低血糖に対するORは1.06から1.37であり¹⁷²⁾、米国の平均年齢65.8歳の1型および2型糖尿病患者を対象にした201,705例のデータベース横断研究においては、併存する疾患が多いほど低血糖での救急外来受診および入院のリスクが高くなると報告されている¹⁷³⁾。高齢者糖尿病の multimorbidity においては低血糖には常に注意しながら、個々の健康状態を考慮して薬剤を選択することが必要と考えられる。

中国の60歳以上4,833例の横断研究において、肥満があると高血圧症、糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、COPDのうち2疾患以上を合併する割合が高いと報告されている¹⁷⁴⁾。高齢者糖尿病において低栄養は望ましくないが、高齢者糖尿病の multimorbidity では過栄養を含めて栄養状態を個別的に評価し、対応することが望ましい。

高齢者は身体的、精神的のみならず、社会的にも問題を抱えていることも多く、支援が難しい例が多い。高齢者糖尿病の multimorbidity に対応するには多職種による支援が必要となるが、2型糖尿病患者で、冠動脈疾患、COPD、喘息、脳血管疾患、うつ病、心不全、パーキンソン病、慢性疼痛のうち2つ以上の併存疾患を有する平均年齢68歳の495例に対して、患者ケア担当者がかかりつけ医と協力して、患者に電話や訪問を行い支援するという介入を行ったドイツの研究では、これらの介入により糖尿病に対するセルフケア行動の指標が有意に改善し、有意ではないが非介入群と比較してその程度が大きかった¹⁷⁵⁾。multimorbidity の高齢糖尿病患者に対する多職種介入については、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。

- 1) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 64-74.
- 2) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; **48**: 2460-2469.
- 3) Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; **42**: 484-491.
- 4) 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.
- 5) Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **124**: 41-47.
- 6) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; **45**: 1161-1168.
- 7) Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al; for Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: a COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002853.
- 8) Palta P, Carlson MC, Crum RM, et al. Diabetes and cognitive decline in older adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; **73**: 123-130.
- 9) Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, et al. Diabetes, but not hypertension and obesity, is associated with postoperative cognitive dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018; **46**: 193-206.
- 10) Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, et al. The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care* 2019; **42**: 1248-1254.
- 11) 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.
- 12) Ma F, Wu T, Miao 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.
- 13) Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; **369**: 540-548.
- 14) Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 228-235.
- 15) Christman AL, Matsushita K, Gottesman RF, et al. Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2011; **54**: 1645-1652.
- 16) Umegaki H, Iimiro S, Shinozaki S, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12** (Suppl 1): 103-109.
- 17) Umegaki H, Iimiro 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 Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12** (Suppl 1): 110-116.
- 18) Ravona-Springer R, Moshier E, Schmeidler J, et al. Changes in glycemic control are associated with changes in cognition in non-diabetic elderly. *J Alzheimers Dis* 2012; **30**: 299-309.
- 19) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; **77**: 1126-1134.
- 20) Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; **67**: 235-240. [\[レベル 1\]](#)
- 21) Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2169-2174.
- 22) Cui X, Abduljalil A, Manor BD, et al. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; **9**: e86284.
- 23) 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.
- 24) Haroon NN, Austin PC, Shah BR, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1868-1875.
- 25) 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.

- 26) 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.
- 27) 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**: 507-515.
- 28) Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia* 2018; **61**: 1956-1965.
- 29) Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: results from a Large U.K. Cohort Study. *Diabetes Care* 2021; **44**: 1556-1563.
- 30) Whitmer RA, Gilsanz P, Quesenberry CP, et al. Association of type 1 diabetes and hypoglycemic and hyperglycemic events and risk of dementia. *Neurology* 2021; **97**: e275-e283.
- 31) Huang L, Zhu M, Ji J. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million patients. *Diabetol Metab Syndr* 2022; **14**: 31.
- 32) 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.
- 33) Nilsson M, Jensen N, Gejl M, et al. Experimental non-severe hypoglycaemia substantially impairs cognitive function in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 2019; **62**: 1948-1958.
- 34) Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Jung H, et al. Hypoglycemia and incident cognitive dysfunction: a post hoc analysis from the ORIGIN Trial. *Diabetes Care* 2019; **42**: 142-147.
- 35) McIntosh EC, Nation DA. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. importance of treatment status in links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Diabetes Care* 2019; **42**: 972-979. [\[レベル 2\]](#)
- 36) Zhou JB, Tang X, Han M, et al. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: a Bayesian network meta-analysis. *Metabolism* 2020; **109**: 154265. [\[レベル 2\]](#)
- 37) Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, et al. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993; **41**: 1305-1312. [\[レベル 3\]](#)
- 38) Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol* 1993; **48**: M117-M121. [\[レベル 3\]](#)
- 39) Araki A, Ito H. Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatr Gerontol Int* 2004; **4**: S108-S110. [\[レベル 2\]](#)
- 40) Mussell M, Hewer W, Kulzer B, et al. Effects of improved glycaemic control maintained for 3 months on cognitive function in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; **21**: 1253-1256. [\[レベル 3\]](#)
- 41) 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 Neurol* 2011; **10**: 969-977. [\[レベル 2\]](#)
- 42) Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2015; **4**: R16-R24. [\[レベル 2\]](#)
- 43) Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 445-449. [\[レベル 2\]](#)
- 44) Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9**: 436-445. [\[レベル 2\]](#)
- 45) Salas J, Morley JE, Scherrer JF, et al. Risk of incident dementia following metformin initiation compared with noninitiation or delay of antidiabetic medication therapy. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2020; **29**: 623-634. [\[レベル 3\]](#)
- 46) Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care* 2020; **43**: 2691-2701. [\[レベル 2\]](#)
- 47) Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 582-590. [\[レベル 2\]](#)
- 48) Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin on cognitive performance in patients with type 2 diabetes and cardiorenal comorbidities: The CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 2019; **42**: 1930-1938. [\[レベル 2\]](#)
- 49) Siao WZ, Lin TK, Huang JY, et al. The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2022; **19**:

14791641221098168. [レベル 3]
- 50) Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol* 2019; **181**: 499-507. [レベル 3]
- 51) Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement* 2022; **8**: e12268. [レベル 3]
- 52) Kim JY, Ku YS, Kim HJ, et al. Oral diabetes medication and risk of dementia in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **154**: 116-123. [レベル 3]
- 53) Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al. Effects of linagliptin vs glimepiride on cognitive performance in type 2 diabetes: results of the randomised double-blind, active-controlled CAROLINA-COGNITION study. *Diabetologia* 2021; **64**: 1235-1245. [レベル 2]
- 54) Mone P, Lombardi A, Gambardella J, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 2022; **45**: 1247-1251. [レベル 2]
- 55) Hanlon P, 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.
- 56) 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.
- 57) Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, et al. Glucose levels and risk of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; **71**: 1223-1229.
- 58) 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.
- 59) Ai Y, Xu R, Liu L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2021; **13**: 93.
- 60) Yoon JW, Ha YC, Kim KM, et al. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes Metab J* 2016; **40**: 140-146.
- 61) Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 1471-1479.
- 62) Hiromine Y, Noso S, Rakugi H, et al. Poor glycemic control rather than types of diabetes is a risk factor for sarcopenia in diabetes mellitus: The MUSCLES-DM study. *J Diabetes Investig* 2022; **13**: 1881-1888.
- 63) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, et al. Association of glucose fluctuations with sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2019; **8**: 319.
- 64) Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 322-330.
- 65) Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *BMC Geriatrics* 2019; **19**: 122.
- 66) Wang CP, Hazuda HP. Better glycemic control is associated with maintenance of lower-extremity function over time in Mexican American and European American older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2011; **4**: 268-273.
- 67) Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006; **55**: 1813-1818.
- 68) Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J Am Med Dir Assoc* 2021; **22**: 834-838.e1.
- 69) Lin Y, Zhang Y, Shen X, et al. Influence of glucose, insulin fluctuation, and glycosylated hemoglobin on the outcome of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2021; **35**: 107926.
- 70) 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.
- 71) Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, et al. Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2018; **9**: 419-425.
- 72) Chao CT, Wang J, Huang JW, et al. Hypoglycemic episodes are associated with an increased risk of incident frailty among new onset diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2020; **34**: 107492.

- 73) Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care* 2015; **38**: 82-90.
- 74) Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J Am Med Dir Assoc* 2021; **22**: 834-838.e1.
- 75) Nam JS, Nam JY, Yoo JS, et al. The effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and mid-thigh low-density muscle in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; **27**: 30-36.
- 76) Yamakage H, Tanaka M, Inoue T, et al. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Diabetes Investig* 2020; **11**: 653-661.
- 77) Inoue H, Morino K, Ugi S, et al; SUMS-ADDIT-1 Research group. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: a randomized clinical trial. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 1012-1021.
- 78) 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.
- 79) Bossoni S, Mazziotti G, Gazzaruso C, et al. Relationship between instrumental activities of daily living and blood glucose control in elderly subjects with type 2 diabetes. *Age Ageing* 2008; **37**: 222-225.
- 80) 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.
- 81) Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 1215-1221.
- 82) Abbatecola AM, Bo M, Armellini F, et al. Tighter glycemic control is associated with ADL physical dependency losses in older patients using sulfonylureas or mitiglinides: Results from the DIMORA study. *Metabolism* 2015; **64**: 1500-1506.
- 83) Sakurai T, Iimuro S, Sakamaki K, et al. Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12** (Suppl 1): 117-126.
- 84) 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.
- 85) Volpato S, Leveille SG, Blaum C, et al. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; **60**: 1539-1545.
- 86) Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2005; **60**: 1157-1162.
- 87) Yang Y, Hu X, Zhang Q, et al. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2016; **45**: 761-767.
- 88) Berra C, De Fazio F, Azzolini E, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol* 2019; **56**: 931-938.
- 89) Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE, et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* 2013; **36**: 3985-3991.
- 90) Johnston SS, Conner C, Aagren M, 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.
- 91) Kachroo S, Kawabata H, Colilla S, et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; **21**: 243-253.
- 92) Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R, et al. Risk factors for any and multiple falls in elderly patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; **29**: 898-902.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006; **20**: 158-162.
- 96) Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; **31**: 391-396.
- 97) Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 2041-2044.
- 98) Davis KL, Wei W, Meyers JL, et al. Association between different hemoglobin A1c levels and clinical outcomes among elderly nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc* 2014; **15**: 757-762.

- 99) Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, et al. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2012; **35**: 1525-1531.
- 100) Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; **299**: 2751-2759.
- 101) Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1884-1891.
- 102) Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; **31**: 2383-2390.
- 103) de Jonge P, Roy JF, Saz P, et al. Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: results from the ZARADEMP project. *Diabetologia* 2006; **49**: 2627-2633.
- 104) Qiu QW, Qian S, Li JY, et al. Risk factors for depressive symptoms among older Chinese adults: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; **277**: 341-346.
- 105) 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.
- 106) Hamer M, Batty GD, Kivimaki M. Haemoglobin A1c, fasting glucose and future risk of elevated depressive symptoms over 2 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol Med* 2011; **41**: 1889-1896.
- 107) Prinz N, Ebner S, Grünerbel A, et al. Female sex, young age, northern German residence, hypoglycemia and disabling diabetes complications are associated with depressed mood in the WHO-5 questionnaire: a multicenter DPV study among 17,563 adult patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2017; **208**: 384-391.
- 108) Nicolau J, Rivera R, Francés C, et al. Treatment of depression in type 2 diabetic patients: effects on depressive symptoms, quality of life and metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; **101**: 148-152.
- 109) Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, et al. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016; **33**: 30-36.
- 110) Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; **37**: 625-633.
- 111) Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; **4**: e004706.
- 112) Hidayat K, Fang QL, Shi BM, Qin LQ. Influence of glycemic control and hypoglycemia on the risk of fracture in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International* 2021; **32**: 1693-1704.
- 113) Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res* 2015; **30**: 1338-1346.
- 114) Komorita Y, Iwase M, Fujii H, et al. Both hypo- and hyperglycaemia are associated with increased fracture risk in Japanese people with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabet Med* 2020; **37**: 838-847.
- 115) Baltrusaitis SL, Grabarczyk T. Glycemic control and 10-year odds of all-cause fractures in elderly veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **151**: 46-55.
- 116) Koromani F, Oei L, Shevroja E, et al. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: more than skeletal complications alone. *Diabetes Care* 2020; **43**: 137-144.
- 117) Gao Y, Chai F. Risk of non-vertebral fractures in men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Exp Gerontol* 2021; **150**: 111378.
- 118) Ohsugi M, Eiki JI, Iglay K, et al. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **178**: 108845.
- 119) Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Prevalent vertebral fracture is dominantly associated with spinal microstructural deterioration rather than bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2019; **14**: e0222571.
- 120) Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 602-609.
- 121) Shah VN, Harrall KK, Shah CS, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporos Int* 2017; **28**: 2601-2610.
- 122) Halper-Stromberg E, Gallo T, Champakanath A, et al. Bone Mineral Density across the Lifespan in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**: 746-753.

- 123) Mattishent K, Loke YK. Meta-analysis: Association between hypoglycaemia and serious adverse events in older patients. *J Diabetes Complications* 2016; **30**: 811-818.
- 124) Lee RH, Sloane R, Pieper C, et al. Glycemic Control and Insulin Treatment Alter Fracture Risk in Older Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2019; **34**: 2045-2051.
- 125) Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2014; **14**: 33.
- 126) Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2016; **31**: 190-195.
- 127) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; **300**: 2754-2764.
- 128) The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2019. In: Office of Nutrition Health Service Division Health Service Bureau Ministry of Health LaW, Japan, ed2019.
- 129) Vu K, Busaidy N, Cabanillas ME, et al. A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; **12**: 355-362.
- 130) Huang WL, Huang KH, Huang CY, et al. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study. *BMC Urol* 2020; **20**: 117.
- 131) Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM* 2015; **108**: 443-448.
- 132) Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; **45**: S195-S207.
- 133) Diabetes UK. End of Life Guidance for Diabetes Care (November 2021).
<https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/diagnosis-ongoing-management-monitoring/end-of-life-care> [2023 年 4 月閲覧]
- 134) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; **34**: 29-34.
- 135) Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1614-1619.
- 136) McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; **138**: 2774-2786.
- 137) Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; **132**: 923-931.
- 138) Barzilay JL, Kronmal RA, Gottdiener JS, et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2236-2241.
- 139) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 699-703.
- 140) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2117-2128.
- 141) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**: 644-657.
- 142) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; **380**: 347-357.
- 143) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; **81**: 1995-2008.
- 144) Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation* 2020; **141**: 100-111.
- 145) Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1413-1424.
- 146) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1451-1461.
- 147) Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of empagliflozin as an add-on therapy on decongestion and renal function in patients with diabetes hospitalized for acute decompensated heart failure: a prospective randomized controlled study. *Circ Heart Fail* 2021; **14**: e007048.
- 148) Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, et al; EXCEED investigators. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction:

- The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int* 2022; **22**: 298-304.
- 149) Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation* 2020; **142**: 1713-1724.
- 150) Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, et al; MUSCAT-HF Study Investigators. Effect of luseoglitazone on heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2020; **9**: e015103.
- 151) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 232-242.
- 152) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. 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.
- 153) Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; **385**: 2067-2076.
- 154) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1317-1326.
- 155) Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1145-1153.
- 156) 厚生労働省. 平成 28 年歯科実態調査, 2016.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-28.html> [2023 年 4 月閲覧]
- 157) 『歯科診療所におけるオーラルフレイル対応マニュアル 2019 年版』日本歯科医師会, 2018.
- 158) Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, et al. Oral frailty as a risk factor for physical frailty and mortality in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; **73**: 1661-1667.
- 159) Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, et al. Association between dental status and food diversity among older Japanese. *Community Dent Health* 2015; **32**: 104-110.
- 160) Yoshihara A, Watanabe R, Nishimuta M, et al. The relationship between dietary intake and the number of teeth in elderly Japanese subjects. *Gerodontology* 2005; **22**: 211-218.
- 161) Iwasaki M, Yoshihara A, Ogawa H, et al. Longitudinal association of dentition status with dietary intake in Japanese adults aged 75 to 80 years. *J Oral Rehabil* 2016; **43**: 737-744.
- 162) Suzuki H, Kanazawa M, Komagamine Y, et al. The effect of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake and masticatory function of edentulous elderly: a randomized-controlled trial. *Clin Nutr* 2018; **37**: 1441-1447.
- 163) Suzuki H, Kanazawa M, Komagamine Y, et al. Changes in the nutritional statuses of edentulous elderly patients after new denture fabrication with and without providing simple dietary advice. *J Prosthodont Res* 2019; **63**: 288-292.
- 164) Ishii M, Yamaguchi Y, Hamaya H, et al. Influence of oral health on frailty in patients with type 2 diabetes aged 75 years or older. *BMC Geriatr* 2022; **22**: 145.
- 165) McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Paradox of glycemic management: multimorbidity, glycemic control, and high-risk medication use among adults with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; **8**: e001007.
- 166) Quiñones AR, Markwardt S, Botoseneanu A. Diabetes-multimorbidity combinations and disability among middle-aged and older adults. *J Gen Intern Med* 2019; **34**: 944-951.
- 167) Chiang JI, Furler J, Mair F, et al. Associations between multimorbidity and glycaemia (HbA1c) in people with type 2 diabetes: cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open* 2020; **10**: e039625.
- 168) Omura T, Tamura Y, Sakurai T, et al; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group. Functional categories based on cognition and activities of daily living predict all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2021; **21**: 512-518.
- 169) Al-Musawe L, Martins AP, Raposo JF, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **155**: 107804.
- 170) Sloane PD, Pandya N. Individualizing diabetes care in older persons with multimorbidity. *J Am Med Dir Assoc* 2021; **22**: 1884-1888.
- 171) Chudasama YV, Zaccardi F, Coles B, et al. Ethnic, social and multimorbidity disparities in therapeutic inertia: a UK primary care observational study in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes*

- Obes Metab 2021; **11**: 2437-2445.
- 172) Chiang JL, Jani BD, Mair FS, et al. Associations between multimorbidity, all-cause mortality and glycaemia in people with type 2 diabetes: a systematic review. PLoS One 2018; **13**: e0209585.
 - 173) McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Association of cumulative multimorbidity, glycemic control, and medication use with hypoglycemia-related emergency department visits and hospitalizations among adults with diabetes. JAMA Netw Open 2020; **3**: e1919099.
 - 174) Li X, Cai L, Cui WL, et al. Association of socioeconomic and lifestyle factors with chronic non-communicable diseases and multimorbidity among the elderly in rural southwest China. J Public Health (Oxf) 2020; **42**: 239-246.
 - 175) Ose D, Kamradt M, Kiel M, et al. Care management intervention to strengthen self-care of multimorbid patients with type 2 diabetes in a German primary care network: a randomized controlled trial. PLoS One 2019; **14**: e0214056.

アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
20) Abbatecola AM, 2006 RCT [レベル 1]	イタリアの 60 歳から 78 歳の 2 型糖尿病患者 156 名	レパグリニド群とグリベンクラミド群に無作為に割り付け、血糖変動と認知機能との関連を検討した (観察期間 12 ヶ月)。	認知機能は血糖変動と関連していた。グリベンクラミド群は 12 ヶ月で認知機能の低下がみられたが、レパグリニド群ではみられなかった。	はい	はい	—	はい	—
35) McIntosh EC, 2019 前向きコホート [レベル 2]	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) に参加した認知症のない高齢者 1,289 名	対象を正常耐糖能、境界型耐糖能障害、未治療糖尿病、治療中の糖尿病の 4 群に分類し、10 年間の認知症発症を観察した。	未治療糖尿病群では、正常耐糖能群と比較して有意に認知症発症リスクの増加を認めた。	—	—	—	—	—
36) Zhou JB, 2020 MA/SR [レベル 2]	GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬を除く抗糖尿病薬による治療と認知症リスクの関連をみた臨床研究	9 つの研究を用いてネットワークメタ解析を行い、17 の研究を用いてメタ解析を行った。薬剤ごとの認知症発症リスクを検討した。	インスリン以外の抗糖尿病薬は、DPP-4 阻害薬、メトホルミン、チアゾリジン誘導体の順で、いずれも認知症発症リスクを低下させていた。	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ
37) Gradman TJ, 1993 ケースコントロール [レベル 3]	米国退役軍人医療センターの高齢者研究ユニットに通院中のインスリン非依存型糖尿病患者 43 名	対象のうち 30 名にグリピジドによる治療を行った。コントロール群では治療を行わなかった。観察期間は 4 ヶ月。	介入群において学習と記憶の能力が改善していた。特に言語能力が改善していたが、巧緻機能は両群で変化を認めなかった。	—	—	—	—	—
38) Meneilly GS, 1993 単群試験 [レベル 3]	通院中のインスリン非依存型糖尿病の高齢者 16 名	認知機能検査を行ったのちに、6 ヶ月間の糖尿病治療を行い、認知機能検査を再検した。	認知機能検査のいくつかの項目について、糖尿病治療の前後で改善が認められた。	—	—	—	—	—
39) Araki A, 2004 前向きコホート [レベル 2]	日本人高齢者 2 型糖尿病患者 198 名	19 ± 8 日の糖尿病コントロールの前後で認知機能を測定した。	糖尿病治療により、認知機能の一部に改善がみられた。血清 AGE 濃度と認知機能との間に相関がみられた。	—	—	—	—	—
40) Mussell M, 2004 ケースコントロール [レベル 3]	2 型糖尿病患者 26 名と対照 13 名	3 ヶ月の血糖コントロール (その多くはインスリン) の前後での認知機能の変化を検討した。	ベースラインの認知機能は 2 型糖尿病で対照群よりも低下していた。血糖コントロールによって認知機能は改善したが、糖尿病群の認知機能は対照群のレベルまでいたらなかった。	—	—	—	—	—
41) Launer LJ, 2011 事前設定 RCT サブ解析 [レベル 2]	北米 52 の施設で登録された 55 歳以上 80 歳未満、HbA1c 7.5% 以上で、心血管疾患のリスクが高い 2 型糖尿病患者 2,977 名	対象を強化療法群と標準治療群に割り付け、20 ヶ月と 40 ヶ月時点での DSST による認知機能の評価した。	強化療法群での死亡率上昇が認められたため、強化療法群は途中から従来治療に移行したが、MIND 解析は予定通り行われた。強化療法による認知機能低下の抑制はみられなかった。	—	—	—	—	—
42) Tuligenga RH, 2015 MA/SR [レベル 2]	ADVANCE, ACCORD MIND, ADDITION, IDEATEL, ORIGIN の 5 つの RCT に登録された 2 型糖尿病患者合計 24,297 名	従来法と強化療法のどちらの血糖コントロールが認知機能低下を抑制していたかについて統合解析を実施した。	結果は均一ではなかったが、統合解析の結果として強化療法は従来法に比べて認知機能低下を抑制しなかった。	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
43) Luchsinger JA, 2011 RCT [レベル 2]	ニューヨーク在住 55 歳以上の 2 型糖尿病患者 2,169 名	従来治療群と治療強化群に無作為に割り付け、1 年ごとに 5 年間、認知機能の変化を観察した。治療強化群は看護師が定期的に電話で介入した。	混合効果モデルによる解析では、従来治療群と比較して、治療強化群で有意に認知機能の低下が抑制された。	はい	はい	—	いいえ	—
44) Jacobson AM, 2021 前向きコホート [レベル 2]	DCCT/EDIC に登録された 1 型糖尿病患者 1,051 名	ベースラインと 2, 5, 18, 32 年後に認知機能検査を行い、その変化と関連する因子を検討した。	ベースラインから 18 年目までよりも 18 年以降で認知機能の低下スピードが早まっていた。HbA1c 高値、重症低血糖、血圧高値が認知機能低下のリスクであった。	—	—	—	—	—
45) Salas J, 2020 後ろ向きコホート [レベル 3]	米国人のデータベース Veteran Health Affairs (VHA) に登録されている 112,845 名と Kaiser Permanente Washington (KPW) に登録されている 14,333 名 (50 歳以上)	Propensity score と inverse probability of treatment weighting によるコントロールでメトホルミン単剤による治療が認知症発症に及ぼす影響を検討した。	メトホルミン使用がメトホルミン非使用と比較し認知症発症を有意に抑制するという結果は得られなかった。	—	—	—	—	—
46) Samaras K, 2020 前向きコホート [レベル 2]	Sydney Memory and Ageing Study に参加した 70 歳から 90 歳の 1,037 名	ベースラインと追跡 2 年ごとに認知機能検査を行い、最長 6 年間フォローアップした。糖尿病の有無とメトホルミン使用の有無で認知機能の変化を検討した。	1,037 名中 123 名が糖尿病で、うち 67 名がメトホルミンを内服していた。メトホルミン非内服群では、内服群よりも認知機能の低下の進行が緩徐であった。	—	—	—	—	—
47) Cukierman-Yaffe T, 2020 事前設定 RCT サブ解析 [レベル 2]	50 歳以上で高リスクの 2 型糖尿病患者 9,901 名 (24 カ国)	デュラグルチドとプラセボを 1:1 で割り付けた。認知症サブ解析では、5.4 年間の追跡調査により認知機能の低下をエンドポイントとした。	デュラグルチド群で認知機能の低下は 4.35/100 人・年、プラセボ群では 4.05/100 人・年であり、臨床背景で補正したところ、デュラグルチドはプラセボよりも 14% 認知機能の低下を抑制していた。	—	—	—	—	—
48) Biessels GJ, 2019 事前設定 RCT サブ解析 [レベル 2]	CARMELINA 研究に登録された 6,979 名のうち、認知症サブ解析に登録された 1,545 名	CARMELINA はリナグリプチンを主要薬剤として心血管イベントをみた RCT であり、認知症サブ解析では 2.5 年間の観察期間における認知機能の変化に対するリナグリプチンの効果を検討した。	高リスクの 2 型糖尿病患者を対象とした RCT のサブ解析で、リナグリプチンによる認知機能低下の抑制はみられなかった。	—	—	—	—	—
49) Siao WZ, 2022 後ろ向きコホート [レベル 3]	台湾の保険診療データベースで、2011 年から 2018 年の間に新規に診断された 2 型糖尿病患者 976,972 名	対象を propensity score でマッチさせた SGLT2 阻害薬使用群 103,247 名と非使用群 103,247 名に分類し、研究期間中の認知症発症リスクを検討した。	SGLT2 阻害薬使用群で、非使用群と比較して認知症リスクを有意に (HR 0.89, 95 % CI 0.82 ~ 0.96) 低下させていた。	—	—	—	—	—
50) Wium-Andersen IK, 2019 ケースコントロール [レベル 3]	1995 年から 2012 年の間に Danish National Diabetes Register に登録された 2 型糖尿病症例 176,250 名	2018 年までの追跡期間中に認知症を発症した 11,619 名に対してコントロール 46,476 名を設定し、抗糖尿病薬と認知症発症リスクを検討した。	多変量調整 OR で、抗糖尿病薬ごとの認知症発症リスクは、メトホルミンで 0.94、DPP-4 阻害薬で 0.80、GLP-1 受容体作動薬で 0.58、SGLT2 阻害薬で 0.58 であった。	—	—	—	—	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
51) Nørgaard CH, 2022 後ろ向きコホート [レベル 3]	GLP-1 受容体作動薬を用いて心血管イベントをアウトカムとした 3 つの RCT の参加者 15,820 名と Danish National Prescription Register に登録された 2 型糖尿病 症 例 120,054 名	RCT の プール 解 析 で は 3.61 年、Danish National Prescription Register では 7.4 年のそれぞれ追跡期間において、GLP-1 受容体作動薬の使用と認知症の発症リスクを検討した。	プール 解 析 で は GLP-1 受 容 体 作 動薬の認知症発症 HR は 0.47、National Prescription Register では GLP-1 受容体作動薬を 1 年使用することの、認知症発症 HR は 0.89 であった。	—	—	—	—	—
52) Kim JY, 2019 後ろ向きコホート [レベル 3]	韓 国 の 60 歳 以 上 の 2 型糖尿病 患者 278,290 名	2002 年 から 2013 年 まで 11 年 間 の 追 跡 により、抗糖尿病薬の使用の認定症発症リスクへの影響を検討した。	2 型 糖 尿 病 患 者 の う ち 56,587 名 (20.3%) に認知症の発症をみた。2 型糖尿病 患者 における認知症発症に対して、抗糖尿病薬はリスクを有意に低下させており、特に DPP-4 阻害薬を単独もしくは他の抗糖尿病薬と組み合わせて使用した場合に認知症リスクを低下させていた。	—	—	—	—	—
53) Biessels GJ, 2021 事前設定 RCT サブ解析 [レベル 2]	CAROLINA 研究に登録された 6,033 名のうち、COGNITION サブ解析に登録された 3,163 名	リナグリプチン群とグリメピリド群に無作為に割り付け、160 週後と追跡終了時点の認知機能低下への影響を比較検討した。	160 週後と追跡終了時点ともに、認知機能低下の発症においてリナグリプチン群とグリメピリド群との間に差はなかった。	—	—	—	—	—
54) Mone P, 2022 前向きコホート [レベル 2]	65 歳 以 上 、2 型糖尿病 で HFpEF と フ レ イ ル を 合 併 し て い る 認 知 症 の な い イ タ リ ア 人 162 名。	162 名をエンパグリフロジン、メトホルミン、インスリン治療に割り付け、1 カ月間のフォローアップで認知機能と 5m 歩行速度の変化を観察した。	エンパグリフロジンによる治療は、1 カ月間で認知機能を改善した。エンパグリフロジンとメトホルミンによる治療は、歩行速度を改善したが、インスリンでは変化がみられなかった。	—	—	—	—	—