19 章　高齢者の糖尿病（認知症を含む）

Q 19-1　高齢者糖尿病はどのような特徴があるか？

【ポイント】
- 食後高血糖や低血糖を起こしやすく，低血糖に対する脆弱性を有する．
- 腎機能障害やポリファーマシーから薬剤の有害作用が出やすい．
- 動脈硬化に起因する合併症が多い．
- 認知機能障害，フレイル，サルコペニア，ADL 低下，転倒，うつ状態などの老年症候群をきたしやすい．

65 歳以上の糖尿病を高齢者糖尿病とする[a)]．

加齢とともに耐糖能は低下し，糖尿病の頻度が増加する[1,2,b)]．その原因として，加齢に伴うインスリン分泌低下，体組成の変化（筋肉量の低下，内臓脂肪の増加），身体活動量の低下などによるインスリン抵抗性増大などがある[3,4)]．

高齢糖尿病は食後の高血糖をきたしやすい[5)]．一方，高齢者の低血糖で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出現せず，非典型的な症状で起こることも少なくないため低血糖が見逃されやすく，重症の低血糖を起こしやすい[6)]．加齢とともに重症低血糖の頻度が増加する[7)]．高齢者の低血糖は糖尿病負担感の増加[8)]，うつ[9)]，生活の質（QOL）低下[8,10)]をきたし，重症低血糖は転倒・骨折[11,12)]，認知症[12)]，心血管疾患発症[12,13)]，死亡[12,13)]のリスクファクターとなる．

高齢者では加齢とともに腎機能が低下し[14)]，肝薬物代謝・肝血流量が低下し，多剤併用により薬物が蓄積しやすく有害事象が起こりやすい[c)]．

高齢者糖尿病は脳梗塞，虚血性心疾患，下肢末梢動脈疾患の合併が多い[7,15)]．また，無症候性の脳梗塞や虚血性心疾患が多く，高齢者のほうがイベントを発症しやすい[16,17)]．

高齢者糖尿病でも高血糖は糖尿病網膜症[18)]，糖尿病性腎症[19)]，心血管疾患[20)]，脳卒中[21)]，心不全[15)]のリスクファクターである．また，高齢者糖尿病は認知機能障害[22~26)]，うつ[27,28)]，日常生活動作（activity of daily living：ADL）低下[25,29,30)]，サルコペニア[31)]，転倒[32)]，骨折[33)]，フレイル[34)]，尿失禁[35,36)]，低栄養[37)]，ポリファーマシーなどの老年症候群[d)]を 2 倍きたしやすい．高齢者糖尿病のなかでも 75～80 歳以上で ADL 低下[38,d)]，認知機能障害・認知症[39)]，腎機能低下[14)]，重症低血糖[7)]，脳卒中[7)]，心不全[7,15)]は起こりやすくなる．したがって，75 歳以上の高齢者と機能低下がある一部の 65～74 歳の高齢者が「高齢者糖尿病」として，特に注意すべき治療の対象となる．

高齢者糖尿病は，個人差が大きく，合併症や併存疾患だけでなく，身体機能，認知機能，社会・経済状況などが患者個人で異なることを治療にあたり常に考慮することが必要である[a)]．

Q 19-2 高齢者糖尿病はどのように評価すべきか？

【ポイント】

- 多職種により，①身体機能，②認知機能，③心理状態，④栄養状態，⑤薬剤，⑥社会・経済状況などを評価する高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment：CGA）を行う．
- DASC-8（認知・生活機能質問票）は認知機能と ADL を同時かつ簡易にスクリーニングすることができる．

高齢者糖尿病は，ADL や認知機能の低下，うつ，サルコペニア，フレイル，転倒・骨折，居住環境や経済状況の悪化に伴う社会的サポート不足により，セルフケアや治療の継続が困難に陥りやすい．退院前に CGA により，退院 3～12 ヵ月後の施設入所が減少した[40]．

1．ADL 低下，サルコペニア，フレイル，転倒

ADL とは，人が日常生活を送るための活動能力のことで，食事，更衣，入浴，排泄，整容などの日常生活能力をあらわす BADL（basic activity of daily living，基本的 ADL）と買い物，調理，金銭管理，服薬管理などのより複雑な能力を示す IADL（instrumental activity of daily living，手段的 ADL）とに分けられる．高齢糖尿病患者は BADL が 1.82 倍，IADL が 1.65 倍，低下しやすい[29, 30, 41]．ADL 自立，IADL 低下，BADL 低下の順に死亡リスクが高くなり，IADL 低下は死亡の危険因子である[42]．

糖尿病患者で高血糖の患者は筋肉量，筋力の質，身体能力が低下し，サルコペニアとなりやすい[31, 43, 44]．また，糖尿病患者は，約 1.4～4 倍転倒しやすい[32, 45～47]．高血糖の高齢者糖尿病ではフレイルになりやすい[48]．

身体機能は BADL を Barthel Index[49]，IADL は Lawton の尺度[50]，老研式活動能力指標[51]などを用いて評価する．

サルコペニアは，下腿周囲長測定（男性＜34 cm，女性＜33 cm で陽性），SARC-F[52]（筋力，歩行，椅子からの立ち上がり，階段をのぼる，転倒の 5 項目評価）などでスクリーニングし，握力，歩行速度，筋肉量などを評価する．具体的には AWGS（Asian Working Group for Sarcopenia）2019 によるサルコペニアの診断アルゴリズム[53]が報告されている．

フレイルの評価法として，CHS 基準（Cardiovascular Health Study）の指標[54]，J-CHS 基準（Japanese CHS index：体重減少，疲労感，握力低下，歩行速度低下，身体活動量低下の 5 項目を評価），CSHA（Canadian Study of Health and Ageing）[55]，基本チェックリスト（KCL：IADL に加え運動器機能，栄養状態，口腔機能，閉じこもり，認知機能，うつなどを総合的に評価）[56]などがある．

2．認知機能障害と認知症

糖尿病ではアルツハイマー病が約 1.5 倍，血管性認知症が約 2.5 倍多く[22～25]，遂行機能（実行機能），情報処理能力，注意力，言語記憶，視覚記憶などの認知機能障害が起こりやすい[22～24]．高齢者糖尿病では認知機能の評価を行い，認知症の早期発見に努める．

認知機能の低下には MMSE[57] や改訂長谷川式簡易知能検査（HDS-R）[58]，DASC-21（地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート）[59]，軽度認知障害（MCI）には，MMSE，MoCA-J[60] などを用いてスクリーニングする．簡単的検査である Mini-Cog[61] の時計描画テストは遂行機能（実行機能）を反映するため，インスリンの自己注射が可能か判断する指標になるとの報告がある[62]．

DASC-21 の短縮版である DASC-8（認知・生活機能質問票）[63] は認知機能と同時に BADL，IADL を簡易評価するため，高齢者の血糖コントロール目標設定のためのカテゴリー分類に使用できる[64]．

3. うつ状態（Q19-4 参照）

高齢者糖尿病ではうつをきたしやすい[27,28]．糖尿病にうつ病を合併すると，ADL[65] や QOL の低下[27]，認知症[27]，大血管合併症[66,67]，死亡をきたしやすい[66~68]．

高齢者糖尿病におけるうつ状態の評価法として高齢者うつスケール（GDS-15）[68] がある．

4. 栄養状態の低下

高齢者糖尿病は低栄養になりやすく，過栄養だけでなく，低栄養にも注意する[37]．低栄養は，感染症，転倒・骨折，フレイル，認知症を発症するリスクを高め，BMI 低値や体重減少は死亡のリスクとなる[69]．認知症によるセルフケア能力の低下，口腔機能の低下，悪性腫瘍，結核などの慢性炎症性疾患，うつ病などは低栄養の原因に，BMI 30 以上の肥満やサルコペニア肥満は ADL の低下のリスクとなるので注意する．

低栄養の診断は，GLIM の基準が有効である[70]．表現型基準として意図しない体重減少，BMI 低値，骨格筋量減少のうち 1 つ以上，かつ病因的基準として食事量減少または吸収能低下，疾患による負荷/炎症の関与のいずれかを伴う場合は低栄養と診断する．血液所見では，アルブミン，ヘモグロビン，総コレステロールなどの低値が低栄養リスクの所見になる．低栄養のスクリーニングとしては簡易栄養状態評価表短縮版（MNA®-SF）があり[71]，食事量や体重減少など 5 つの質問票と BMI（または下腿周囲長）の測定を評価する．

5. 薬剤

薬剤では重症低血糖のリスクや肝・腎機能，薬物相互作用，服薬アドヒアランスなどを評価する．高齢者糖尿病は心・脳血管疾患や腎不全などの併存疾患により多剤併用になりやすい[72]．

減薬に関しては害より利益が大きい可能性があるがエビデンスが十分とはいえない[73]．

6. 社会・経済状況

ADL 低下や認知機能が低下すると，セルフケア能力が低下し，社会的サポートが必要となる．居住環境や食事・服薬をサポートできる同居人の有無，周辺住民とのつながりや経済状況などを把握する．

Lubben Social Network Scale 短縮版（LSNS-6）[74] を用いると高齢者の社会的孤立を評価できる．

CGA で得られた情報や患者・介護者の希望に基づき，糖尿病の治療や療養指導，運動療法，薬物療法，栄養サポートなどの計画を立て，介護保険などの社会サービスを導入することが望ましい．

CQ 19-3 高齢者糖尿病の血糖コントロールは血管合併症の発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- 高齢者においても高血糖[21, 78, 80, 83]や低血糖[12]は血管合併症の発生と関係があり，低血糖予防に十分配慮しながら適切に高血糖是正を行うことは血管合併症の発症・進行の抑制に寄与し得る[80]. **【推奨グレード B】**（合意率 100%）

1. 高血糖は糖尿病性細小血管症，大血管症発症，死亡のリスクファクター

高齢者糖尿病のコホート研究で，高血糖は網膜症および腎症[18, 19, 75, e]，大血管症および死亡[20, 21, 76, 77]のリスクファクターである．

75 歳以上の高齢者では血糖コントロールと死亡の関連が弱くなる．スウェーデンの追跡調査では，75 歳未満の糖尿病患者では HbA1c 値の増加とともに全死亡リスクは増加したが，75 歳以上では HbA1c 7.9%以上ではじめて心血管死亡が 1.15 倍に増加し，腎症の進行により死亡リスクも増加した[78]．75 歳以上の糖尿病罹病期間が 5 年未満の患者を対象とした研究で HbA1c と死亡または心血管死亡との関連がみられた[79]．

2. 血糖を含む多因子介入と合併症

高齢者糖尿病に厳格な血糖コントロールを行った結果，細小血管症および大血管症の発症リスクが有意に減少したことが，系統的レビューにより示された[80]．ADVANCE 試験にて行われた厳格な血糖および/また降圧薬の追加により，心血管死亡率および全死因死亡率は低下し，腎転帰を改善したが[81, 82]，大血管症および細小血管症の複合イベントは 65 歳以上では差がみられなかった[83]．高齢者に特化した教育および治療により HbA1c を低下させ，急性合併症の発症を抑えた[84]．RCT ではないが，HbA1c 7%前半の血糖コントロール，血圧や脂質を含めた多因子の介入により，合併症が減少した[85]．J-EDIT 研究の強化治療群により，大血管症発症のリスクは低下しなかったが[86]，腎機能悪化を抑制した[87]．

SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の心血管イベントや腎イベントを抑制する効果が，系統的レビューやケースコントロールスタディ，RCT のサブ解析により，高齢糖尿病患者に対しても示されている[88~98]．

一方，高齢者に対する厳格な血糖コントロールの有用性には疑問も呈されている．厳格な血糖コントロールで死亡率は低下せず，重症低血糖の頻度が増加したことが系統的レビューにより示され[80]，ACCORD 試験で強化療法群は，死亡や大血管症，細小血管症は減少せず，重症低血糖による死亡リスクが上昇したことが，65 歳以上でも示された[99~101]．

高齢者糖尿病に対するコホート研究では HbA1c と大血管症または死亡の間には J カーブ現象がみられる．Diabetes and Aging Study では HbA1c 6.0%未満と 10.0%以上で死亡が増加した[76]．イギリスの 80 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者においても HbA1c 6%未満と 8%以上で死亡率が増加した[102]．J-EDIT 研究でも，HbA1c と脳卒中発症との間に J カーブ現象がみられ，HbA1c 7.2%未満と 8.8%以上で脳卒中発症が増加した[21]．

3. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標

海外の高齢者糖尿病に対するガイドラインにおける血糖コントロール目標は，IADL や BADL による機能低下，認知症やフレイルなどの併発疾患，入所施設，社会的サポートなどを考慮して，その目標値を 2〜3 段階に分けている[f〜i]．

本邦でも，日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会より提言された「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）」では，年齢，認知機能，ADL，併存疾患，機能障害に加え，重症低血糖のリスクのある薬剤の使用の有無によって目標値を設定している[i]．

患者の認知機能，ADL，併存疾患や機能障害をもとに 3 つのカテゴリーに分類すると，カテゴリーの進行とともに死亡リスクが高くなることが示されている[103, 104]．カテゴリー分類に DASC-8[63] を用いると，合計点が 10 点以下でカテゴリー Ⅰ，11〜16 点でカテゴリー Ⅱ，17 点以上でカテゴリー Ⅲ の可能性が高いと判定できる．カテゴリー分類および年齢，低血糖の危険性，サポート体制を考慮して血糖コントロール目標値を設定する．高齢者糖尿病患者においても，合併症予防のための目標値は HbA1c 7％未満であるが，治療の強化が難しい場合は 8％未満とする．カテゴリー Ⅲ では 8％未満を目標とするが，多剤併用による有害作用や重篤な併存疾患を有し，社会的サポートが乏しい場合は，8.5％未満に目標値を緩和することも許容される．重症低血糖が危惧される薬剤を使用しない場合は下限を設けない．

重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤，SU 薬，グリニド薬など）を使用する場合，HbA1c 目標値はカテゴリー Ⅰ の 65〜75 歳では 6.5〜7.5％未満，75 歳以上は 7〜8％未満，カテゴリー Ⅱ は 7〜8％未満，カテゴリー Ⅲ は 7.5〜8.5％未満とする．HbA1c 8.0％以上では合併症のみならず，認知機能低下[105]，認知症[106]，転倒[47]，フレイル[48] などの老年症候群が増えることからカテゴリー Ⅱ までは 8％未満としている．カテゴリー Ⅲ の HbA1c 目標値 8.5％未満である根拠は HbA1c 9.0％以上では感染症[107] や高浸透圧高血糖状態などの急性合併症と死亡[76] のリスクが高くなるからである．

HbA1c の下限値を設定する理由は，①HbA1c 6.0％未満でも死亡が減少しなかったこと[101]，②HbA1c 6.0％未満は転倒や死亡のリスクファクターであったこと[45, 76, 102]，③高齢者では経口血糖降下薬による重症低血糖の頻度が HbA1c 7.0％未満で指数関数的に上昇したことに基づく[108]．特にカテゴリー Ⅲ では重症低血糖を起こしやすく，その弊害が大きいこと[109, 110]，平均余命が短いために血糖コントロールの意義が相対的に小さくなることから HbA1c 7.5％が下限値となっている．こうした患者では，HbA1c 7％未満より 8.0％以上のほうが死亡または ADL の低下が少なかったという報告がある[111]．

エンドオブライフ状態では，カテゴリー Ⅲ での血糖コントロール目標（HbA1c 値）を参考に，著しい高血糖やそれに伴う脱水，急性合併症の予防を重視した治療を行う．さらに患者の心理状態，QOL，社会・経済状況，患者や家族の希望に見合った無理のない管理をすることが望ましい．

【抽出した PICO の概略】

P：高齢糖尿病患者
I：良好かつ適切な血糖コントロールする場合
C：高血糖の場合
O：大血管症，細小血管症

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索は，（データベース PubMed）（検索に用いた言語 英語）（検索期間～2022 年 9 月 3 日）（検索用語 diabetes mellitus，older adults，elderly people，hyperglycemia，diabetes complications，myocardial infarction，stroke，MACE，major adverse cardiovascular events，major adverse cardiac events，heart failure）とし，研究デザインはメタ解析/系統的レビュー，RCT，前向きコホート研究でも症例数が多く，CQ に対して直接答えている文献を採用した．

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022 年 9 月 3 日

検索用語（キーワード）：diabetes mellitus, older adults, elderly people, hyperglycemia, diabetes complications, myocardial infarction, stroke, MACE, major adverse cardiovascular events, major adverse cardiac events, heart failure

【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，エビデンス総体の確実性や費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（益害バランス，患者の価値観）はいずれも血糖コントロールを支持するものであり，弱い推奨（推奨グレード B）と判定した．

投票 20 名，賛成 20 名，反対 0 名，欠席 1 名（合意率 100%）

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の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	高齢者糖尿病のみを対象とした血糖コントロール単独介入による血管合併症の発症・進行を検討した RCT はない．
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？	はい	高齢者糖尿病を含む多くの観察研究や MA において，血糖コントロールによる血管合併症の抑制効果が示されている．適切な血糖コントロールは血管合併症の予防に有用な可能性があり，益は害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	血糖コントロールによる細小血管症，大血管症，死亡の抑制効果に対する患者の価値観は一様と思われる．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	日本における費用対効果に関する報告はないため，現時点では，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである．

Q 19-4　高齢者の高血糖，低血糖は認知機能低下・認知症や ADL の低下，うつ病のリスクファクターか？

【ポイント】

- 高齢者の高血糖や重症低血糖は認知機能低下または認知症発症のリスクファクターとなる．
- 高齢者糖尿病の高血糖は ADL の低下，サルコペニア，転倒，うつの発症のリスクファクターとなり，低血糖は転倒・骨折のリスクを上昇させる．
- 血糖を下げることで認知症，ADL 低下を予防できるとする明確なエビデンスは少なく，その予防を目的として厳格な血糖コントロールは行わない．

1．高齢者糖尿病における高血糖および低血糖は，認知機能低下および認知症のリスクファクター

前向きコホート研究やメタ解析により，糖尿病は認知機能の低下や認知症のリスクファクターであり[22～25, 112, 113]，80 歳以上の患者においても確認されている[114]．

アメリカの認知症のない 70～79 歳の高齢者において HbA1c 7％以上は HbA1c 7％未満と比べて，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[105]．中国の MCI のある 65 歳以上の糖尿病患者において，HbA1c 7％以上は HbA1c 7％未満と比べて 1.3 倍認知症へ移行した[39]．また，平均血糖値 190 mg/dL の高齢者糖尿病の認知症リスクは 160 mg/dL に比べて 1.4 倍高かった[106]．75 歳以上の高齢者糖尿病は糖尿病のない高齢者に比べて軽度認知障害（MCI）から認知症に 2.87 倍移行しやすい[115]．このように長期の高血糖は認知機能の低下，軽度認知障害（MCI）からの認知症への移行および認知症発症のリスクファクターとする報告が多い一方で，HbA1c と認知機能が関係しないとする報告もある[116]．

高齢者糖尿病の重症低血糖は認知症または認知機能の低下と関連する[12, 117, 118]．低血糖のある高齢者糖尿病の認知症の発症のリスクは低血糖のない高齢者糖尿病と比較して，1.5 倍[12]，認知症のある高齢者糖尿病の重症低血糖のリスクは認知症のない高齢者糖尿病の 1.61 倍[119]とされ，認知症と低血糖は悪循環を形成し得る[117]．

大きな血糖変動[120, 121]，食後高血糖[121, 122]，インスリン抵抗性[123]，多発性脳血管障害[124]，収縮期高血圧[125]，脂質異常症[125]などは認知機能の低下または認知症のリスクファクターとなる．

高齢者糖尿病において，高血糖は認知機能を低下させるリスクのひとつだが，血糖強化療法の認知症の発症や進行の防止効果について調査した RCT は少ない．血糖強化療法群（HbA1c 6％未満）と通常治療群（HbA1c 7～7.9％）との比較試験（ACCORD-MIND）では，血糖強化療法群では明らかに脳容積が大きかったが，認知機能に差はなかった[126]．生活習慣への介入による認知機能の推移を比較した Look AHEAD Brain study では，脳白質病変は，生活習慣介入群で 28％少なかったが[127]，全脳・海馬の体積および認知機能に差は認めなかった[127, 128]．遠隔医療情報システム（telemedicine）を用いて HbA1c 7％未満（余命が短いか重症無自覚性低血糖のある患者では 8％未満）を目標とした強化療法群では 5 年間の認知機能低下が緩徐であったという報告がある[129]．認知機能低下抑制のための適切な血糖コントロール目標に関しては，さらなるエビデンスの蓄積が必要である．

2. 高齢者糖尿病の高血糖は ADL 低下，サルコペニア，転倒・骨折のリスクファクター

高齢者を対象とした前向き追跡調査でも，糖尿病患者では IADL，BADL のいずれもが低下している[130~132]．

高齢者糖尿病の追跡調査で良好な血糖コントロール（HbA1c 7％未満または 8％未満）を維持できた患者は，身体能力が維持できていたが[43,44]，6 年追跡した J-EDIT 研究では，高血糖と BADL や IADL 低下との間には関連が認められなかった[133]．また，施設入所中のフレイルのある高齢糖尿病患者に対する 2 年間の縦断調査では，HbA1c 7％未満より 8％台のほうが BADL の低下や死亡が少なかった[111]．このように血糖コントロールの改善が ADL の低下を防ぐ明確なエビデンスは少ない．

高齢者糖尿病はサルコペニア，フレイルをきたしやすい．サルコペニアは転倒や死亡の増加をもたらし，高齢者の QOL を損なうため予防が重要である[134,135]．未治療の糖尿病では下肢または四肢の除脂肪量や筋力が減少するが[31,136]，インスリン抵抗性改善薬を使用した患者では四肢の除脂肪量が減りにくい結果が得られた[137]．

HbA1c 7％以上では身体機能が低下しやすく[44]，HbA1c 8％以上はフレイルや歩行速度の低下をきたしやすい[48]．また，低血糖や HbA1c 低値はフレイルと関連する[138]．平均血糖 150 mg/dL（HbA1c 6.9％）未満と平均血糖 180 mg/dL（HbA1c 8.2％）以上の場合，CHS 基準におけるフレイルのリスクはそれぞれ 1.41 倍，1.34 倍で，HbA1c 低値および高値がともにフレイルのリスクファクターとなる[139]．

高齢者糖尿病は糖尿病のない高齢者と比べて転倒[32,46,47]や骨折[33]を生じやすい．施設入所者の高齢者糖尿病の転倒リスクは糖尿病のない高齢者の 4 倍以上である[47]．

高血糖および低血糖は転倒や骨折のリスクファクターである．高齢者糖尿病において HbA1c 8.0％以上は 8％未満に比べて転倒のリスクが 1.76 倍[46]高い．インスリンを使用している高齢者糖尿病において，HbA1c 8％超と比べ，HbA1c 7～8％以下，6～7％以下では転倒リスクは上昇しなかったが，HbA1c 6％以下の転倒リスクは 3.78 倍と高かった[45]．後ろ向きコホート研究では，低血糖イベントがあると転倒関連の骨折リスクは低血糖イベントのない高齢者糖尿病に比べて 1.7 倍であった[11]．前向きコホート研究でも，低血糖イベントがあると低血糖イベントのない高齢者糖尿病に比べて転倒関連イベントは約 2 倍と高く，転倒関連の入院，頭部外傷，長期施設入所，骨折のリスクが増加していた[140]．

3. 高齢者糖尿病や高血糖はうつのリスクファクター

メタ解析によれば，糖尿病はうつの新規発症リスクは 1.15 倍とされ[141]，うつ病の発症リスクが高まるとする報告は多い[28,142~144]．糖尿病とうつは双方向の関係があり，悪循環を形成し得る[143,144]．

また高血糖（HbA1c 7.0％以上）はうつの発症や再発を増加させ[28]，HbA1c が 1％上昇するごとにうつを 1.17 倍きたしやすいとされる[145]．低血糖を起こした糖尿病はうつのリスクは 1.73 倍高いが，この傾向は年齢とともに大きくなる[9]．

Q 19-5　高齢者糖尿病において食事療法は血糖コントロールに有効か？

【ポイント】

- 適正な総エネルギー摂取量とバランスを図る食事療法は，高齢者に対しても，高血糖や脂質異常症，肥満の是正に有効である．

食事療法は，高齢者に対しても，高血糖や脂質異常症，肥満の是正に有効である[146]．4 年間の食事を含めたライフスタイルの介入効果を高齢者糖尿病（65～76 歳）と中年糖尿病患者（45～64 歳）で比較した Look AHEAD では，体重減少効果は高齢者でより大きく，身体活動と HDL-C の増加および HbA1c とウエスト周囲長の減少については，中年者と同様であった[147]．しかしながら，一般の肥満高齢者に対する食事や運動療法における減量効果は，BMI 30 以上の 65～74 歳まででは確認されているが，80 歳以上についてはエビデンスがない[148]．

総死亡率が最も低い BMI は 22～25 であることがメタ解析により示された[149～151]．JDCS と J-EDIT 研究の追跡調査では，75 歳以上の 2 型糖尿病患者の死亡リスクは，BMI が 22.5～24.9 を基準とすると，18.5 未満で 8.1 倍，18.5～22.4 で 1.57 倍，25 以上は 0.9 倍であり，痩せ気味で死亡リスクが高く，肥満による死亡リスクの上昇はみられなかった[69]．よって 65 歳以上の目標体重は，［身長(m)］^{2}×22～25 とされ，75 歳以上では現体重に基づき，フレイルや ADL 低下，合併症，体組成，身長の短縮，摂取状況や代謝状態を踏まえ，判断する[j,k]．

身体活動レベルは低い・普通・高いに分類され，それぞれのエネルギー係数の目安を軽い労作 25～30 kcal/kg 目標体重，普通の労作 30～35 kcal/kg 目標体重，重い労作 35～kcal/kg 目標体重に設定している[j,k]．高齢者の身体活動レベルは他の年代と異なる可能性があり，特に 75 歳以上については外出困難者と自立者に大別され，それぞれの身体活動レベルは低いか普通に相当する[k]．高齢 2 型糖尿病と耐糖能正常者では総エネルギー消費量は差がないことも報告されている[152]．

サルコペニアやフレイルがあり，低栄養あるいはそのリスクがある患者では，栄養バランスに配慮したやや多めのエネルギーとタンパクを摂取することが望ましい．食事療法の指導で日本糖尿病学会編集の「食品交換表」の理解が難しい場合は，簡易な指導媒体も利用できる[153]．

高齢者糖尿病に対する食事療法では低栄養に注意する．高齢者糖尿病に対するスペインの調査では，入院患者の 39.1％は低栄養のリスクが高く，21.2％は低栄養状態であった．低栄養は ADL や握力の低下，在院日数の延長，在宅復帰率の減少，死亡率の増加と関連がみられた[154]．J-EDIT 研究における高齢者糖尿病の摂取エネルギーは，男性で 1,802 ± 396 kcal/日，31 ± 6.8 kcal/kg 標準体重，女性で 1,661 ± 337 kcal，33.7 ± 6.8 kcal/kg 標準体重であった．特に男性では BMI と摂取カロリーに相関がみられ[155]，BMI 18.5 未満では 27.7 ± 7.6 kcal/kg 標準体重と低値であった[156]．適切なエネルギー摂取量については，高齢者は性，年齢，肥満度，身体活動量，病態，患者のアドヒアランスを考慮し，個別化したエネルギー摂取量を設定する．年齢を考慮にいれた目標体重と身体活動量レベルと病態によるエネルギー係数から算出する．エネルギー指示量は，体重，BMI，筋肉量，筋力，精神・心理検査などの結果や推移を踏まえ，適宜変更していく．

高齢者は炭水化物，脂質，タンパク質のバランスが偏りやすい．高齢者の食事療法におけ

る炭水化物：脂質：タンパク質の適切な比率（%）は 50～60：20～30：15～20 とされる．J-EDIT 研究における高齢者糖尿病に対する栄養調査では，炭水化物：脂質：タンパク質の比率は，男性で 59.5：25.4：15.2，女性で 58.6：25.8：15.7 であった[156]．炭水化物・エネルギー比が 65%以上では中性脂肪値が高値であった[156]．

血糖や脂質をコントロールする観点からも緑黄色野菜の摂取が勧められる．J-EDIT 研究の断面調査では，全野菜摂取量が 200 g/日以上または緑黄色野菜の摂取 70 g/日以上で，HbA1c と血清中性脂肪の低値となった[157]．

野菜や魚の摂取を多めに摂取する人々の死亡が少ない傾向がみられる．J-EDIT 研究で調査された 75 歳以上の高齢者では，野菜や魚が多い食事は，肉や脂肪の摂取が多い食事と比べて死亡が少なかった[158]．アメリカで心血管疾患による死亡を調査したところ，ナトリウムや加工食品・加工肉の摂取が多く，ナッツ/種子類や魚介類のオメガ 3 系脂肪，野菜摂取が少なかった[159]．

CQ 19-6 高齢者糖尿病において運動療法は血糖コントロールや ADL，認知機能の維持に有効か？

【ステートメント】

- 高齢者糖尿病において，運動療法は血糖コントロール[147, 181]や ADL[164, 181, 182]，認知機能[164, 176]の維持のために推奨される．**【推奨グレード A】**（合意率 100%）

高齢者糖尿病では，筋肉量や筋力，筋肉の質が低下しやすく，サルコペニアに陥りやすい[31, 43]．定期的な身体活動，歩行などの運動は，高齢者に対しても代謝異常の是正[147, 160～164]だけでなく，生命予後[165]や健康寿命[166]，ADL の維持[147, 167]，認知機能低下の抑制[164, 168]にも有効である．高齢者糖尿病において，身体活動量が多いほど，心血管疾患，特に脳卒中の発症が少なく[169]，70～90 歳の追跡調査では，週 4 時間以上の身体活動による死亡リスクの低下が報告されている[170]．

運動を含む生活習慣への介入により，高齢 2 型糖尿病患者に対しても血糖や収縮期血圧，ウエスト周囲長，運動耐容能，QOL を改善させる[147, 171]．集中的な生活習慣への介入を行った Look AHEAD 研究では，身体機能の低い患者は対象外とされたが，高齢者においても代謝異常，身体および認知機能の改善や併存疾患数および必要薬剤数の減少がみられた[147, 166, 172～176]．

有酸素運動は，高齢糖尿病患者に対しても体重減少や耐糖能の改善に有効であるが[177]，慢性心疾患[178]や肥満[160]，変形性膝関節症[179]などを有し，有酸素運動が困難な患者にはレジスタンストレーニングが選択肢となり得る[163]．

高齢者糖尿病におけるレジスタンストレーニングは，HbA1c および収縮期血圧を改善し，筋肉量を増やし，脂肪を減らし，ADL を改善させる[180, 181]．MID-Frail 試験はフレイル・プレフレイルを有する高齢者 2 型糖尿病を対象として，1 年間のレジスタンス運動，栄養指導の多因子介入を行い，身体機能の改善を認めた[182]．レジスタンストレーニングを週 3 回 12 ヵ月間行った GREAT2DO trial では，骨格筋量が増加するほど HbA1c は改善し，内臓脂肪が減少

するほどインスリン抵抗性を改善したが，低強度では代謝異常の改善につながらなかった[163]．

高齢者糖尿病の転倒リスクは高いため[47]，その予防のためにバランストレーニングを加えるとよい．高齢 2 型糖尿病患者において，12 週間，週 2 回の歩行訓練，レジスタンストレーニングに加えバランストレーニングを行った結果，歩行速度，バランス能力，下肢筋力，関節可動域が改善し[183]，6 週間，週 3 回のレジスタンストレーニング＋バランストレーニングでも，バランス能力，固有受容感覚，下肢筋力，反応時間が改善し，転倒リスクを低減させた[184]．また，8 週間，週 2 回のバランストレーニングで，バランス能力，固有受容感覚の改善がみられた[185]．

運動には長期的な効果もみられ，1 日 30 分以上の身体活動により，BADL，IADL，バランス能力の改善がみられ，4 年目以降からその効果はさらに高まった[186]．遠隔医療（telemedicine）による介入を 5 年以上続け，HbA1c 低下[187]や身体機能の低下を抑制した報告もある[188]．Look AHEAD 研究では，生活習慣介入により 8 年後まで身体機能が保たれた[172]．

身体活動が低いと心血管疾患の発症リスクが高まることから[165]，座りがちな生活を送りやすい高齢者糖尿病に対し，薬剤の管理にとどまらず，日常生活における身体活動を高めるための積極的かつ持続的な評価と関与，地域や環境にも配慮した対応が求められる．

【抽出した PICO の概略】

P：高齢糖尿病患者

I：定期的な身体活動，歩行，レジスタンストレーニングなどの運動療法を行う場合

C：運動療法を行わない場合

O：血糖コントロール，ADL，認知機能

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

文献検索は，（データベース PubMed）（検索に用いた言語 英語）（検索期間～2022 年 9 月 3 日）（検索用語 diabetes mellitus，older adults，elderly people，exercise，hyperglycemia，diabetes complications，ADL，dementia，vascular）とし，研究デザインはメタ解析/系統的レビューまたは RCT で症例数が多く，CQ に対して直接答えている文献を採用した．

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022 年 9 月 3 日

検索用語（キーワード）：diabetes mellitus, older adults, elderly people, exercise, hyperglycemia, diabetes complications, ADL, dementia, vascular

【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，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも血糖コントロールを支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 20 名，反対 0 名，欠席 1 名（合意率 100％）

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の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？	はい	質の高いRCT（エビデンスレベル1）において，運動療法による血糖コントロール，ADLや認知機能維持効果が示されている．
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？	はい	運動療法は，血糖コントロール，ADLや認知機能維持などの効果を有する．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	運動療法による血糖コントロール，ADLや認知機能維持効果に対する患者の価値観は一様と思われる．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	運動療法の方法はジムに通う場合や自主練習などの様々な状況があり，費用対効果に関する報告はないため，不明である．

Q 19-7 高齢者糖尿病の血糖降下療法で注意すべき点は？

【ポイント】

- 認知機能やADL，QOLの低下につながる低血糖および他の有害事象を防ぐため，個々の病態，各薬剤の特徴や薬物相互作用に十分配慮した治療を行う．
- ポリファーマシーは服薬アドヒアランス低下につながり，処方の単純化が勧められる．

1．高齢者の低血糖症状

高齢者の低血糖は自律神経症状（発汗，動悸，振戦）より[6]，中枢神経症状（頭がくらくらする，体がふらふらする，めまい，脱力感，ぎこちない動作，ろれつ不良，目がかすむなど）を呈しやすく[189]，注意力障害，記録障害，情報処理速度の低下など認知機能障害をきたすこともある[190]．高齢者糖尿病では血糖が正常化しても認知機能障害が遷延することがある[190]．低血糖による精神症状（せん妄，錯乱，意欲低下など）や神経症状（片麻痺など）は認知症と間違われやすく[191]，患者および介護者に対する十分な教育が不可欠である．

2．重症低血糖のリスクファクターとその対策

高齢者における重症低血糖のリスクファクターには長時間作用のSU薬使用[191~194]，インスリン療法[191, 192, 195]，HbA1c低値[194]，長期罹病期間[7]，神経障害[196]，肝疾患[191]，冠動脈疾患[197]，脳卒中[108]，退院直後[192]，高齢[7, 191~193, 195]，認知機能低下または認知症[110, 117, 194]，うつ[198]，ADL低下，腎機能低下[191, 193, 197]，食事摂取量低下[192, 195, 197]，感染症[197]，多剤併用[192, 193]，介護施設入所[193]などがある．

経口血糖降下薬による低血糖は，HbA1c 7％以下または空腹時血糖110 mg/dL以下で指数関数的にその頻度が上昇する[108]．インスリン療法ではHbA1c 8％以上の高値でも無自覚性低血糖や夜間低血糖がみられることも少なくないことに注意が必要である[199]．

低血糖のリスクが高い患者には，ブトウ糖の携帯や柔軟な血糖コントロール目標，血糖自

己測定，シックデイなど食事摂取量低下時における薬剤の減量や中止をあらかじめ指示しておくことが必要である．

3. ポリファーマシー，薬物相互作用，服薬アドヒアランス，処方の単純化

高齢者糖尿病は合併症や併存症を持つ例が多く，ポリファーマシーが多い[72]．他の医療機関からの薬剤を確認して重複や相互作用のある薬剤の組み合わせがないかをチェックする．

高齢者を対象とした調査ではないが，ポリファーマシーは，服薬アドヒアランスの低下につながる[200, 201]．服薬回数や薬剤の形状，服薬のタイミング（食前，食後など），服薬管理は誰が行っているかを確認する．残薬が大量にある場合は服薬管理が行えていないことが示唆され，家族や社会的サポートが必要とされることが多く，処方の単純化をはかる．

4. SU 薬の使用の注意点

SU 薬は腎排泄のために腎機能が低下しやすい高齢者では蓄積しやすく，そのために重症低血糖をきたしやすく[191～194]，高齢者では慎重かつ少量で使用する[c]．グリベンクラミドは作用時間が長く，高齢者では使用を控える[a]．グリメピリドやグリベンクラミドは重症低血糖や遷延性低血糖をきたしやすい[202]が，グリクラジドは比較的低血糖が少ない[203]．腎機能障害がある患者では減量し，重度腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73m^2 未満）での使用は禁忌である．また，ニューキノロン薬，クラリスロマイシン，ST（sulfamethoxazole-trimethoprim）合剤との併用は重症低血糖のリスクを高めるので注意する[204]．

5. ビグアナイド薬の使用の注意点

メトホルミンは低血糖をきたしにくく，高齢者や中等度腎機能低下例でも死亡や心血管疾患を減少させる[14, 205]．

メトホルミン投与例における乳酸アシドーシスの発症頻度は，非投与例と同等とされ[206]，本邦でのメトホルミン投与患者の乳酸濃度は，高齢者と非高齢者で差がみられなかった[207]．

メトホルミンは腎機能の低下しやすい高齢者には慎重に投与し，体調不良の際は中止する[j, l]．eGFR 30 mL/分/1.73m^2 未満で禁忌，eGFR 45～60 mL/分/1.73m^2 未満で 500 mg/日以下に減量する．長期に服用する際はビタミン B_{12} 欠乏による貧血にも注意する．

6. DPP-4 阻害薬の使用の注意点

DPP-4 阻害薬は，低血糖を起こしにくい[208]が，SU 薬との併用では重篤な低血糖を引き起こすことがあるため，高齢者では SU 薬との併用には注意する[m]．副作用としてまれに水疱性類天疱瘡をきたし，加齢および 2 型糖尿病，DPP-4 阻害薬の投与開始 3 ヵ月間の発症リスクが上昇する[209]．

7. SGLT2 阻害薬の使用の注意点

SGLT2 阻害薬は低血糖をきたしにくい．また，SGLT2 阻害薬による心不全の抑制効果があり[88, 91, 210]，高齢者に多い心不全の併存疾患がみられる際は SGLT2 阻害薬の使用が勧められる．しかし，正常血糖 DKA，性器感染症，低栄養やサルコペニアなど高齢者に有害な副作用が懸念されるため[90～92]，高齢者では有効性と副作用のバランスに注意して投与する[j]．

8. GLP-1 受容体作動薬，GIP/GLP-1 受容体作動薬の使用の注意点

GLP-1 受容体作動薬は低血糖をきたしにくい[211]が，SU 薬やインスリンとの併用では低血糖の頻度が高まる[m]．また，悪心・嘔吐などの消化器症状や体重減少にも注意を要する．類薬である GIP/GLP-1 受容体作動薬のチルゼパチドは著明な血糖低下および体重減少をきたす効果が報告されている[212]．

9. その他の薬剤の使用の注意点

α-グルコシダーゼ阻害薬[213]やチアゾリジン薬は，低血糖をきたしにくいが，前者では消化器症状，開腹手術後の腸閉塞，内服回数の負担，後者では特に女性で浮腫，心不全，骨折などのリスクが増加することに注意する[c]．速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）は食後高血糖の改善に適しているが[214]，低血糖をきたしえるので，注意する．イメグリミンはビグアナイドとの併用に伴う消化器症状に注意する．SU 薬，インスリン，グリニド薬との併用で低血糖リスクが増加するため，減量を検討する．

10. インスリン使用の注意点

高血糖が持続し，経口血糖降下薬でコントロールできない場合にはインスリン療法を行うことが望ましい．認知症などにより頻回のインスリン注射が困難な場合は GLP-1 受容体作動薬や経口血糖降下薬との併用を試み，注射回数を減らすなどして介護者の負担を軽減する．

高齢 2 型糖尿病においても経口血糖降下薬と持効型溶解インスリンの併用は有効であり，中間型インスリンと比べて低血糖が少ない[215～218]．

11. シックデイの注意点

高齢者は発熱や下痢，嘔吐，食欲不振などによりシックデイに陥る頻度が高い．シックデイでは脱水になりやすく，水分の補給や薬物の調整，緊急受診などについて，あらかじめ患者や介護者に説明しておく．SU 薬やメトホルミン，SGLT2 阻害薬は食事摂取ができない場合は中止する．

Q 19-8 高齢者糖尿病の高血圧，脂質異常症はどのように管理すべきか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病の高血圧コントロールは細小血管症と大血管症の，脂質異常症管理は大血管症の発症・進行抑制に有効である．

高血圧や脂質異常症は，糖尿病患者の合併症のリスクファクターである．

高血圧は，高齢者糖尿病の細小血管症のリスクファクターとなる．高齢者糖尿病のコホート研究において，高血圧は微量アルブミン尿の増加に関連していた[19, 219]．また，RENAAL 試験サブ解析[220]や ADVANCE 試験サブ解析[221]などにより，高齢者でもアンジオテンシン Ⅱ 受容体拮抗薬（ARB）やアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬による腎症の進行抑制効果が

示されている．

メタ解析にて，厳格な血圧コントロールは従来療法と比較して脳卒中および MACE のリスク低下と関連したが，全死亡，心血管系死亡，非致死性心筋梗塞，末梢血管疾患とは関連がなかったことが示されている[222]．VALUE trial の高齢者を対照とした解析において 140/90 mmHg 未満を目標にすると心血管などすべてのイベントを抑制したが，130/80 mmHg 未満にすると上昇していた[223]．血圧の強化療法は，心血管イベント減少の有効性と重篤な有害事象のリスクの 2 つを比較検討した結果，臨床的有効性がなかったとの報告もある[224]．

高齢者糖尿病を対象とした日本の研究では，130/80 mmHg 前後までの降圧において心血管イベントや脳卒中の抑制効果が示されている．J-EDIT 研究では，収縮期血圧 147 mmHg 以上や LDL-C 136 mg/dL 以上の患者群において，最も大血管症リスクが増加し，血圧 127～136 mg/dL および LDL 99～116 mg/dL は，脳卒中などの大血管イベントや糖尿病関連イベント，糖尿病関連死亡のリスクが低値で，最適レベル以下の低値は，75 歳以上の高齢者や冠動脈・両側頸動脈の有意狭窄例などでは，かえって発症リスクが上昇し，J カーブを示していた[21]．

「高血圧治療ガイドライン 2019」では 75 歳未満は，血圧 130/80 mmHg 未満，75 歳以上は，140/90 mmHg 未満が血圧の初期管理目標である．特に，CKD 患者では，収縮期血圧 110 mmHg 未満，有意な冠動脈狭窄を有する患者では，拡張期血圧 70 mmHg 未満に注意し，患者・病態・臓器ごとに過降圧による有害作用のリスクも十分に考慮されなければならない．

高齢者糖尿病の脂質異常症は動脈硬化性疾患の危険因子である．

系統的レビューにおいて高齢者糖尿病もスタチンによる心血管イベントの抑制が示されている[225]．65～74 歳では，スタチン効果および安全性が RCT にて明らかである[226]が，75 歳以上の閉塞性動脈硬化症のない高齢者においてはエビデンスが不十分である．

日本における症例対照研究でも，スタチン非使用において，高齢ほど脳血管イベントは増加し，脳血管イベントは，スタチン群が低かった[227]．糖尿病患者を 25％含む EWTOPIA75 では，高 LDL-C 血症を有する 75 歳以上の高齢者に対するエゼチミブ 10 mg による治療は，食事療法と比較して，有害事象の増加を伴うことなく，有意に 34％の心血管複合イベントを抑制することが報告された[228]．

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」に基づいて，75 歳未満は一次・二次予防の脂質コントロールを行う．糖尿病患者における LDL の一次予防は＜120 mg/dL，二次予防＜100 mg/dL が目標である．75 歳以上の二次予防における脂質コントロールはエビデンスが不十分であるものの，スタチン投与は有効と考えられる．75 歳以上の一次予防については個々の患者を総合的に判断して対応する．

Q 19-9 介護施設に入所している高齢者糖尿病はどのように管理するか？

【ポイント】

- 介護施設に入所している高齢者糖尿病は低血糖，救急外来受診，入院，褥瘡が多いため，認知機能やADL，併存疾患，サポート体制などを考慮したうえで適切な血糖目標値を設定する．

糖尿病患者は施設入所率が1.5倍であり[229]，糖尿病を有する入所者は急性期病院への入院，救急外来受診は1.39倍，褥瘡は1.56倍多く，薬剤数も多かった[230]．

介護施設入所の高齢者糖尿病は低血糖が危惧される血糖値（血糖70 mg/dL未満）の頻度が高く[231, 232]，特にSU薬やインスリン使用者でHbA1c 7%未満の場合，低血糖や救急外来の受診の頻度が高く[233]，ADL低下[233]や転倒[232, 234]，死亡の割合が高かった．

介護施設に入所している糖尿病ではHbA1c 8%台が最もADL低下や死亡が少なかった[111]．75歳以上ではHbAlcが9 %以上で感染症の頻度が増えたと報告されている[232]．一方，アメリカの報告では，HbA1c 8%以上で，ADLが中等度に障害された患者では入院が増加し，介護施設へ入所しているなどのADLが高度に障害された患者では死亡および入院リスクが上昇していた[235]．

転倒は，65～74歳ではHbA1cが高くなるほど増加し，逆に85歳以上ではHbA1cが低くなるほど増加した．また，ADLが中等度以上障害されている患者では，SU薬の開始により転倒が増加した[234]．

介護施設へ入所した高齢者糖尿病に対し，どのような薬剤を用いるべきか結論は出ていない．認知症合併例では重症低血糖の既往が多く，インスリンアナログ（超速効型，持効型いずれも）の重症低血糖は少ないが，SU薬では低血糖の頻度が増加した[236]．低単位の持効型溶解インスリンと経口血糖降下薬を用いたRCTでは，血糖コントロール，低血糖の頻度，救急外来受診，入院，死亡率については変わらなかった[237]．

本邦の介護施設における高齢者糖尿病の治療における明確な指針はない．認知機能，ADL，併存疾患，低血糖のリスク，サポート体制などを考慮し，個別に適切な血糖目標値を設定する．特に，糖尿病ケア（特にシックデイや低血糖症状）に関する情報は介護スタッフと共有し，負担をかけ過ぎないバランスの取れた管理が求められる．

文献

［引用文献］

1）Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Statistics Report, 2023. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States

2）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 **6**: 533-542, 2015

3）Basu R, Breda E, Oberg A, et al: Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. Diabetes **52**: 1738-1748, 2003

4）Sakurai T, Iimuro S, Araki A, et al: Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance,

and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. Gerontology **56**: 141-149, 2010
5) Munshi M, Pandya N, Umpierrez G, 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 **61**: 535-541, 2013
6) Bremer J, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al: Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **32**: 1513-1517, 2009
7) Huang E, 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 **174**: 251-258, 2014
8) Araki A, Ito H: Development of elderly diabetes burden scale for elderly patients with diabetes mellitus. Geriatr Gerontol Int **3**: 212-224, 2003
9) Shao W: Evidence supporting an association between hypoglycemic events and depression. Curr Med Res Opin **29**: 1609-1615, 2013
10) Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al: Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. Diabetes Care **34**: 1749-1753, 2011
11) Johnston S: Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab **14**: 634-643, 2012
12) Mattishent K, Loke YK: Meta-Analysis: Association between hypoglycemia and serious adverse events in older patients treated with glucose-lowering agents. Front Endocrinol (Lausanne) **12**: 571568, 2021 ［レベル 1＋］
13) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med **363**: 1410-1418, 2010
14) Solini A, Penno G: Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group: Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. J Am Geriatr Soc **61**: 1253-1261, 2013
15) Lind M, Olsson M, Rosengren A, et al: The relationship between glycaemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. Diabetologia **55**: 2946-2953, 2012
16) Nomura K, Hamamoto Y, Takahara S, et al: Relationship between carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care **33**: 168-170, 2010
17) Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al: Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. Diabetes Care **28**: 2722-2727, 2005
18) Araki A, Ito H, Hattori A, et al: Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. Diabetes Care **16**: 1184-1186, 1993
19) Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. Diabetes Care **21**: 116-120, 1998
20) Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, et al: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes **43**: 960-967, 1994
21) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. Geriatr Gerontol Int **12**: 18-28, 2012 ［レベル 2］
22) Cukierman T, Gerstein H, Williamson J: Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia **48**: 2460-2469, 2005
23) Luchsinger J, Reitz C, Patel B, et al: Relation of diabetes to mild cognitive impairment. Arch Neurol **64**: 570-575, 2007
24) 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 **42**: 484-491, 2012
25) Lu F, Lin K, Kuo H: Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One **4**: e4144, 2009
26) Fan Y, Hsu J, Tung H, et al: Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia: a population-based cohort study. Alzheimers Res Ther **9**: 7, 2017
27) 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 **35**: 583-587, 2018
28) Maraldi C, Volpato S, Penninx B, 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 **167**: 1137-1144, 2007

29) Gregg EW, Mangione C, Cauley J, et al: Diabetes and incidence of functional disability in older women. Diabetes Care **25**: 61-67, 2002
30) Araki A, Tadasumi N, Kenzo O, et al: Low well-being, cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. Geriatr Gerontol Int **4**: 15-24, 2004
31) Park S, Goodpaster B, Strotmeyer E, et al: Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. Diabetes Care **30**: 1507-1512, 2007
32) Volpato S, Leveille S, 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 **60**: 1539-1545, 2005
33) Strotmeyer E, Cauley J, Schwartz A, 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 **165**: 1612-1617, 2005
34) Hanlon P, Faure 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 **1**: e106-e116, 2020
35) Brown J, Vittinghoff E, Lin F, et al: Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. Diabetes Care **29**: 1307-1312, 2006
36) Lifford K, Curhan G, Hu F, et al: Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. J Am Geriatr Soc **53**: 1851-1857, 2005
37) Turnbull P, Sinclair A: 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 **6**: 185-189, 2002
38) 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 **9**: 76-84, 2017
39) 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 **43**: 1441-1449, 2015
40) Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al: Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev **9**: CD006211, 2017
41) 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 **1**: 106-114, 2013
42) Hubbard R, Andrew M, Fallah N, et al: Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. Diabet Med **27**: 603-606, 2010
43) Park S, Goodpaster B, Strotmeyer E, et al: Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. Diabetes **55**: 1813-1818, 2006
44) 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 **34**: 268-273, 2011
45) Schwartz A, Vittinghoff E, Sellmeyer D, et al: Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. Diabetes Care **31**: 391-396, 2008
46) Yau R, Strotmeyer E, Resnick H, et al: Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. Diabetes Care **36**: 3985-3991, 2013
47) Maurer M, 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 Sci Med Sci **60**: 1157-1162, 2005
48) Kalyani R, Tian J, Xue Q, et al: Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. J Am Geriatr Soc **60**: 1701-1707, 2012
49) Mahoney F, Barthel D: Functional Evaluation: The Barthel Index. Md State Med J **14**: 61-65, 1965
50) Lawton M, Brody E: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist **9**: 179-186, 1969
51) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, et al: Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG Index of Competence. Arch Gerontol Geriatr **13**: 103-116, 1991
52) Malmstrom TK, Morley JE: SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc **14**: 531-532, 2013
53) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al: Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc **21**: 300-307 e302, 2020
54) Fried L, Tangen C, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci

Med Sci **56**: M146-M156, 2001
55）Rockwood K, Song X, Macknight C, et al: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ **173**: 489-495, 2005
56）Satake S, Senda K, Hong YJ, et al: Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. Geriatr Gerontol Int **16**: 709-715, 2016
57）Folstein M, Folstein S, Mchugh P: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res **12**: 189-198, 1975
58）加藤伸司，小野寺敦志，植田宏樹ほか：改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）の作成．老年精神医学雑誌 **2**: 1339-1347, 1991
59）Awata S, Sugiyama M, Ito K, et al: Development of the dementia assessment sheet for community-based integrated care system. Geriatr Gerontol Int **16** (Suppl 1): 123-131, 2016
60）Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al: Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. Geriatr Gerontol Int **10**: 225-232, 2010
61）Borson S, Scanlan J, Chen P, et al: The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc **51**: 1451-1454, 2003
62）Trimble L, Sundberg S, Markham L: Value of the clock drawing test to predict problems with insulin skills in order adults. Can J Diabetes **29**: 102-104, 2005
63）Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, et al: Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. Geriatr Gerontol Int **18**: 1458-1462, 2018
64）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 **20**: 1157-1163, 2020
65）Bruce DG, Davis WA, Davis TM: Longitudinal predictors of reduced mobility and physical disability in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care **28**: 2441-2447, 2005
66）Salinero-Fort MA, Gomez-Campelo P, Cardenas-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 **176**: 108863, 2021
67）Black S, Markides K, Ray L: Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care **26**: 2822-2828, 2003
68）Sheikh J, Yesavage J: Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. Clin Gerontol **5:** 165-173, 1986
69）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 Metabol **99**: E2692-E2696, 2014
70）Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al: GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr **38**: 1-9, 2019
71）Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, et al: Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. J Am Geriatr Soc **59**: 2124-2128, 2011
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 **22:** 597-602, 2011
73）Deng Z, Thompson W, Korenvain C, et al: Benefits and Harms of Deprescribing Antihyperglycemics for Adults With Type 2 Diabetes: a Systematic Review. Can J Diabetes **46**: 473-479, 2022
74）Lubben J, Blozik E, Gillmann G, et al: Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. Gerontologist **46**: 503-513, 2006
75）Doucet J, Druesne L, Capet C, et al: Risk factors and management of diabetes in elderly French patients. Diabetes Metab **34**: 574-580, 2008
76）Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al: Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes Care **34**: 1329-1336, 2011
77）Yokote K, Suzuki R, Gouda M, et al: Association between glycemic control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus: an analysis of the Japanese medical administrative database. J Diabetes Investig **12**: 2036-2045, 2021
78）Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al: Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med **373**: 1720-1732, 2015 ［レベル 2］

79) Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al: Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). Int J Clin Pract **65**: 415-419, 2011
80) Crabtree T, Ogendo J, Vinogradova Y, et al: Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. Expert Rev Endocrinol Metab **17**: 255-267, 2022 ［レベル 1＋］
81) ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med **358**: 2560-2572, 2008
82) Poulter N: Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE. **J** Hypertens Suppl **27**: S3-S8, 2009
83) Ohkuma T, Chalmers J, Cooper M, et al: The comparative effects of intensive glucose lowering in diabetes patients aged below or above 65years: Results from the ADVANCE trial. Diabetes Obes Metab **23**: 1292-1300, 2021 ［レベル 2］
84) Braun A, Kubiak T, Kuntsche J, et al: SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus--a prospective randomised controlled multi-centre trial. Age Ageing **38**: 390-396, 2009
85) Katakura M, Naka M, Kondo T, et al: Development, worsening, and improvement of diabetic microangiopathy in older people: six-year prospective study of patients under intensive diabetes control. J Am Geriatr Soc **55**: 541-547, 2007
86) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al: Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial--study design, baseline characteristics and effects of intervention. Geriatr Gerontol Int **12**: 7-17, 2012
87) Araki S, Nishio Y, Araki A, et al: Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12**: 127-133, 2012
88) Giugliano D, Longo M, Maiorino M, et al: Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Res Clin Pract **162**: 108114, 2020
89) Lin D, Lee J, Hung C, et al: The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. Diabetologia **64**: 2676-2686, 2021
90) Patorno E, Pawar A, Bessette L, et al: Comparative Effectiveness and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Older Adults. Diabetes Care **44**: 826-835, 2021
91) Monteiro P, Bergenstal R, Toural E, et al: Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Age Ageing **48**: 859-866, 2019
92) Cahn A, Mosenzon O, Wiviott S, et al: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. Diabetes Care **43**: 468-475, 2020
93) Zhou Z, Lindley R, Rådholm K, et al: Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. Stroke 50: 396-404, 2019
94) Heerspink H, Jongs N, Chertow G, et al: Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol **9**: 743-754, 2021
95) Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, et al: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) **394**: 131-138, 2019
96) Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England) **394**: 121-130, 2019
97) Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M, et al: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med **381**: 841-851, 2019
98) Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al: GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract **174**: 108737, 2021
99) ACCORD Study Group; Gerstein H, Miller M, Genuth S, et al: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med **364**: 818-828, 2011
100) Ismail-Beigi F, Craven T, O'connor P, et al: Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. Kidney Int **81**: 586-594, 2012
101) Miller M, Williamson J, Gerstein H, et al: Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. Dia-

betes Care **37**: 634-643, 2014
102) Hamada S, Gulliford MC: Mortality in Individuals Aged 80 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus in Relation to Glycosylated Hemoglobin, Blood Pressure, and Total Cholesterol. J Am Geriatr Soc **64**: 1425-1431, 2016
103) Omura T, Tamura Y, Sakurai T, et al: 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 **21**: 512-518, 2021
104) 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 **8**: e001624, 2020
105) Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al: Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. Arch Neurol **69**: 1170-1175, 2012
106) Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al: Glucose levels and risk of dementia. N Engl J Med **369**: 540-548, 2013
107) Kornum J, Thomsen R, Riis A, et al: Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care **31**: 1541-1545, 2008
108) Bramlage P, Gitt AK, Binz C, et al: Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. Cardiovasc Diabetol **11**: 122, 2012
109) Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, et al: The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc **59**: 666-672, 2011
110) Feil D, Rajan M, Soroka O, et al: Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. J Am Geriatr Soc **59**: 2263-2272, 2011
111) 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 **60**: 1215-1221, 2012
112) 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 **45**: 1161-1168, 1995
113) Van Elderen S, De Roos A, De Craen A, et al: Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. Neurology **75**: 997-1002, 2010
114) Hassing LB, Hofer S, Nilsson S, et al: Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. Age Ageing **33**: 355-361, 2004
115) Xu W, Caracciolo B, Wang H, et al: Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. Diabetes **59**: 2928-2935, 2010
116) Christman A, Matsushita K, Gottesman R, et al: Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetologia **54**: 1645-1652, 2011
117) Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al: Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern Med **173**: 1300-1306, 2013
118) Feinkohl I, Aung P, Keller M, et al: Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. Diabetes Care **37**: 507-515, 2014
119) 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 **18**: 135-141, 2016
120) Rizzo M, Marfella R, Barbieri M, et al: Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. Diabetes Care **33**: 2169-2174, 2010
121) 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 **9**: e86284, 2014
122) Abbatecola A, Rizzo M, Barbieri M, et al: Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology **67**: 235-240, 2006
123) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. Neurology **75**: 764-770, 2010
124) Araki A, Ito H: Asymptomatic cerebral infarction on brain MR images and cognitive function in elderly diabetic patients. Geriatr Gerontol Int **2**: 206-214, 2002
125) Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al: Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12**: 110-116, 2012
126) 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 **10**: 969-977, 2011
127) Espeland M, Erickson K, Neiberg R, et al: Brain and White Matter Hyperintensity Volumes After 10 Years

of Random Assignment to Lifestyle Intervention. Diabetes Care **39**: 764-771, 2016
128) Rapp S, Luchsinger J, Baker L, et al: Effect of a Long-Term Intensive Lifestyle Intervention on Cognitive Function: Action for Health in Diabetes Study. J Am Geriatr Soc **65**: 966-972, 2017
129) Luchsinger J, Palmas W, Teresi J, et al: Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. J Nutr Health Aging **15**: 445-449, 2011
130) Reynolds S, Silverstein M: Observing the onset of disability in older adults. Soc Sci Med **57**: 1875-1889, 2003
131) Okochi J: Increase of mild disability in Japanese elders: a seven year follow-up cohort study. BMC Public Health **5**: 55, 2005
132) Spiers N, Matthews R, Jagger C, et al: Diseases and impairments as risk factors for onset of disability in the older population in England and Wales: findings from the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **60**: 248-254, 2005
133) 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 **12**: 117-126, 2012
134) Atkins J, Whincup P, Morris R, et al: Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. J Am Geriatr Soc **62**: 253-260, 2014
135) Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al: Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Arch Gerontol Geriatr **59**: 295-299, 2014
136) Park S, Goodpaster B, Lee J, et al: Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care **32**: 1993-1997, 2009
137) Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al: Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. Diabetes Care **34**: 2381-2386, 2011
138) Pilotto A, Noale M, Maggi S, et al: Hypoglycemia is independently associated with multidimensional impairment in elderly diabetic patients. Biomed Res Int **2014**: 906103, 2014
139) Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, et al: Glucose Levels and Risk of Frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **71**: 1223-1229, 2016
140) 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 **21**: 243-253, 2015
141) Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care **31**: 2383-2390, 2008
142) 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 **49**: 2627-2633, 2006
143) Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al: Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. JAMA **299**: 2751-2759, 2008
144) Pan A, Lucas M, Sun Q, et al: Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. Arch Intern Med **170**: 1884-1891, 2010
145) 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 **41**: 1889-1896, 2011
146) Miller CK, Edwards L, Kissling G, et al: Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. Prev Med **34**: 252-259, 2002
147) Espeland M, Rejeski W, West D, et al: Intensive weight loss intervention in older individuals: results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes mellitus trial. J Am Geriatr Soc **61**: 912-922, 2013 [レベル 1]
148) Porter Starr KN, Bales CW: Excessive Body Weight in Older Adults. Clin Geriatr Med **31**: 311-326, 2015
149) Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, et al: Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet **373**: 1083-1096, 2009
150) Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, et al: Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. J Epidemiol **21**: 417-430, 2011
151) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, et al: BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. Obesity (Silver Spring) **18**: 362-369, 2010
152) Morino K, Kondo K, Tanaka S, et al: Total energy expenditure is comparable between patients with and without diabetes mellitus: Clinical Evaluation of Energy Requirements in Patients with Diabetes Mellitus (CLEVER-DM) Study. BMJ Open Diabetes Res Care **7:** e000648, 2019
153) Takahashi M, Araki A, Ito H: Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with diabetes mellitus. Geriatr Gerontol Intern **4**: 111-119, 2004

154）Sanz Paris A, Garcia J, Gomez-Candela C, et al: Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. Nutr Hosp **28**: 592-599, 2013
155）Yoshimura Y, Kamada C, Takahashi K, et al: Relations of nutritional intake to age, sex and body mass index in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12**: 29-40, 2012
156）Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, et al: Optimal energy distribution of carbohydrate intake for Japanese elderly patients with type 2 diabetes: the Japanese Elderly Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12** (Suppl 1): 41-49, 2012
157）Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, et al: Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12**: 50-58, 2012
158）Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, et al: Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: does a vegetable- and fish-rich diet improve mortality? An explanatory study. Geriatr Gerontol Int **12** (Suppl 1): 59-67, 2012
159）Micha R, Penalvo JL, Cudhea F, et al: Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. JAMA **317**: 912-924, 2017
160）Willey K, Singh M: Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. Diabetes Care **26**: 1580-1588, 2003
161）Dunstan D, Daly R, Owen N, et al: High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **25**: 1729-1736, 2002
162）Dunstan D, Daly R, Owen N, et al: Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care **28**: 3-9, 2005
163）Mavros Y, Kay S, Anderberg K, et al: Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2DO trial. Diabetes Care **36**: 2372-2379, 2013
164）Espeland M, Lipska K, Miller M, et al: Effects of Physical Activity Intervention on Physical and Cognitive Function in Sedentary Adults With and Without Diabetes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **72**: 861-866, 2017 ［レベル 1］
165）Wannamethee S, Shaper A, Walker M: Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. Lancet **351**: 1603-1608, 1998
166）Gregg EW, Lin J, Bardenheier B, et al: Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Disability-Free Life Expectancy: The Look AHEAD Study. Diabetes Care **41**: 1040-1048, 2018
167）Vita A, Terry R, Hubert H, et al: Aging, health risks, and cumulative disability. N Engl J Med **338**: 1035-1041, 1998
168）Cai YH, Wang Z, Feng LY, et al: Effect of Exercise on the Cognitive Function of Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis. Front Hum Neurosci **16**: 876935, 2022
169）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: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int **12**: 77-87, 2012
170）Stessman J, Jacobs J: Diabetes Mellitus, Physical Activity, and Longevity Between the Ages of 70 and 90. J Am Geriatr Soc doi: 10.1111/jgs.12930., 2014
171）Zhang P, Hire D, Espeland MA, et al: Impact of intensive lifestyle intervention on preference-based quality of life in type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. Obesity (Silver Spring) **24**: 856-864, 2016
172）Rejeski WJ, Bray GA, Chen SH, et al: Aging and physical function in type 2 diabetes: 8 years of an intensive lifestyle intervention. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **70**: 345-353, 2015
173）Houston D, Neiberg R, Miller M, et al: Physical Function Following a Long-Term Lifestyle Intervention Among Middle Aged and Older Adults With Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **73**: 1552-1559, 2018
174）Espeland M, Gaussoin S, Bahnson J, et al: Impact of an 8-Year Intensive Lifestyle Intervention on an Index of Multimorbidity. J Am Geriatr Soc **68**: 2249-2256, 2020
175）Simpson F, Pajewski N, Nicklas B, et al: Impact of Multidomain Lifestyle Intervention on Frailty Through the Lens of Deficit Accumulation in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **75**: 1921-1927, 2020
176）Carmichael O, Neiberg R, Dutton G, et al: Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. J Clin Endocrinol Metabol **105**: e4778-e4791, 2020 ［レベル 1］

177) Agurs-Collins T, Kumanyika S, Ten Have T, et al: A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. Diabetes Care **20**: 1503-1511, 1997
178) Jankowska E, Wegrzynowska K, Superlak M, et al: The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. Int J Cardiol **130**: 36-43, 2008
179) Chen S, Shen F, Chen J, et al: Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: a Randomized Trial. Int J Environ Res Public Health **17**: 224, 2019
180) Castaneda C, Layne J, Munoz-Orians L, et al: A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care **25**: 2335-2341, 2002
181) Lee J, Kim D, Kim C: Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: a Meta-Analysis. Diabetes Ther **8**: 459-473, 2017 ［レベル 1＋］
182) Rodriguez-Manas L, Laosa O, Vellas B, et al: Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. J Cachexia Sarcopenia Muscle **10**: 721-733, 2019 ［レベル 2］
183) Allet L, Armand S, De Bie R, et al: The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. Diabetologia **53**: 458-466, 2010
184) Morrison S, Colberg S, Mariano M, et al: Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care **33**: 748-750, 2010
185) Song CH, Petrofsky JS, Lee SW, et al: Effects of an exercise program on balance and trunk proprioception in older adults with diabetic neuropathies. Diabetes Technol Ther **13**: 803-811, 2011
186) Palmer R, Espino D, Dergance J, et al: The role of physical activity and diabetes status as a moderator: functional disability among older Mexican Americans. Age Ageing **41**: 752-758, 2012
187) Weinstock R, Teresi J, Goland R, et al: Glycemic control and health disparities in older ethnically diverse underserved adults with diabetes: five-year results from the Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) study. Diabetes Care **34**: 274-279, 2011
188) Weinstock RS, Brooks G, Palmas W, et al: Lessened decline in physical activity and impairment of older adults with diabetes with telemedicine and pedometer use: results from the IDEATel study. Age Ageing **40**: 98-105, 2011
189) Jaap A, Jones G, Mccrimmon R, et al: Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. Diabet Med **15**: 398-401, 1998
190) Warren R, Frier B: Hypoglycaemia and cognitive function. Diabetes Obes Metab **7**: 493-503, 2005
191) Seltzer H: Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am **18**: 163-183, 1989
192) Shorr R, Ray W, Daugherty J, et al: Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med **157**: 1681-1686, 1997
193) Holstein A, Hammer C, Hahn M, et al: Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. Expert Opin Drug Saf **9**: 675-681, 2010
194) Greco D, Pisciotta M, Gambina F, et al: Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. Exp Clin Endocrinol Diabetes **118**: 215-219, 2010
195) Geller A, Shehab N, Lovegrove M, et al: National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. JAMA Intern Med **174**: 678-686, 2014
196) Maggi S, Noale M, Pilotto A, et al: The METABOLIC Study: multidimensional assessment of health and functional status in older patients with type 2 diabetes taking oral antidiabetic treatment. Diabetes Metab **39**: 236-243, 2013
197) Lin Y, Hsu C, Sheu W, et al: Risk factors for recurrent hypoglycemia in hospitalized diabetic patients admitted for severe hypoglycemia. Yonsei Med J **51**: 367-374, 2010
198) 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 **11**: 245-250, 2013
199) Munshi MN, Segal AR, Suhl E, et al: Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. Arch Intern Med **171**: 362-364, 2011
200) Shams N, Amjad S, Kumar N, et al: Drug Non-Adherence In Type 2 Diabetes Mellitus: Predictors And Associations. J Ayub Med Coll Abbottabad **28**: 302-307, 2016
201) Horii T, Momo K, Yasu T, et al: Determination of factors affecting medication adherence in type 2 diabetes mellitus patients using a nationwide claim-based database in Japan. PLoS One **14**: e0223431, 2019
202) Holstein A, Plaschke A, Hammer C, et al: Characteristics and time course of severe glimepiride- versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. Eur J Clin Pharmacol **59**: 91-97, 2003

203）Schopman J, Simon A, Hoefnagel S, et al: The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev **30**: 11-22, 2014
204）Parekh T, Raji M, Lin Y, et al: Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. JAMA Intern Med **174**: 1605-1612, 2014
205）Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al: Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. BMJ Open **2**: e001076, 2012
206）Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev (1): CD002967, 2010
207）Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, et al: Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. Geriatr Gerontol Int **11**: 55-62, 2011
208）Schwartz S: Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother **8**: 405-418, 2010
209）Kuwata H, Nishioka Y, Noda T, et al: Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and increased risk for bullous pemphigoid within 3 months from first use: a 5-year population-based cohort study using the Japanese National Database. J Diabetes Investig **13**: 460-467, 2022
210）Pinto L, Rados D, Remonti L, et al: Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. J Clin Endocrinol Metabol **105**: dgaa534, 2020
211）Bode B, Brett J, Falahati A, et al: Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥65 and <65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. Am J Geriatr Pharmacother **9**: 423-433, 2011
212）Del Prato S, Kahn S, Pavo I, et al: Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet **398**: 1811-1824, 2021
213）Johnston P, Lebovitz H, Coniff R, et al: Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab **83**: 1515-1522, 1998
214）Omori K, Nomoto H, Nakamura A, et al: Reduction in glucose fluctuations in elderly patients with type 2 diabetes using repaglinide: a randomized controlled trial of repaglinide vs sulfonylurea. J Diabetes Investig **10**: 367-374, 2019
215）Garber A, Clauson P, Pedersen C, et al: Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. J Am Geriatr Soc **55**: 1735-1740, 2007
216）Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al: (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **11**: CD005613, 2020
217）Pratley R, Emerson S, Franek E, et al: Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). Diabetes Obes Metab **21**: 1625-1633, 2019
218）Yale J, Aroda V, Charbonnel B, et al: Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: a patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. Diabetes Metab **46**: 110-118, 2020
219）Palmas W, Pickering T, Teresi J, et al: Telemedicine home blood pressure measurements and progression of albuminuria in elderly people with diabetes. Hypertension **51**: 1282-1288, 2008
220）Winkelmayer W, Zhang Z, Shahinfar S, et al: Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. Diabetes Care **29**: 2210-2217, 2006
221）Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, et al: Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. J Hypertens **28**: 1141-1149, 2010
222）Rodriguez-Gutierrez R, Flores-Rodríguez A, Raygoza-Cortez K, et al: Intensive vs. conventional blood pressure goals in older patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine **78**: 13-23, 2022
223）Olsen E, Holzhauer B, Julius S, et al: Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Blood Press **30**: 82-89, 2021
224）Chi G, Jamil A, Jamil U, et al: Effect of intensive versus standard blood pressure control on major adverse cardiac events and serious adverse events: a bivariate analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens 1-8. doi: 10.1080/10641963.2018.1462373, 2018

225）Cholesterol Treatment Trialists Collaborators: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet **393**: 407-415, 2019
226）Neil H, Demicco D, Luo D, et al: Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabetes Care **29**: 2378-2384, 2006
227）Hayashi T, Kubota K, Kawashima S, et al: Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of cerebrovascular attack in 1016 patients older than 75 years among 4014 type 2 diabetic individuals. Int J Cardiol **177**: 860-866, 2014
228）Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al: Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): a Randomized, Controlled Trial. Circulation **140**: 992-1003, 2019
229）Rockwood K, Stolee P, Mcdowell I: Factors associated with institutionalization of older people in Canada: testing a multifactorial definition of frailty. J Am Geriatr Soc **44**: 578-582, 1996
230）Resnick HE, Heineman J, Stone R, et al: Diabetes in U.S. nursing homes, 2004. Diabetes Care **31**: 287-288, 2008
231）Andreassen LM, Sandberg S, Kristensen GB, et al: Nursing home patients with diabetes: prevalence, drug treatment and glycemic control. Diabetes Res Clin Pract **105**: 102-109, 2014
232）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 **15**: 757-762, 2014
233）De Souto Barreto P, Sanz C, Vellas B, et al: Drug treatment for diabetes in nursing home residents. Diabet Med **31**: 570-576, 2014
234）Lapane KL, Jesdale BM, Dube CE, et al: Sulfonylureas and risk of falls and fractures among nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract **109**: 411-419, 2015
235）Rooney MR, Tang O, Echouffo Tcheugui JB, et al: American Diabetes Association Framework for Glycemic Control in Older Adults: Implications for Risk of Hospitalization and Mortality. Diabetes Care **44**: 1524-1531, 2021
236）Abbatecola A, Bo M, Barbagallo M, et al: Severe hypoglycemia is associated with antidiabetic oral treatment compared with insulin analogs in nursing home patients with type 2 diabetes and dementia: results from the DIMORA study. J Am Med Dir Assoc **16**: 349 e347-312, 2015
237）Pasquel FJ, Powell W, Peng L, et al: A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. BMJ Open Diabetes Res Care **3**: e000104, 2015

［参考とした資料］

a）日本老年医学会・日本糖尿病学会：高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023，南江堂，2023
b）厚生労働省：令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf［2024 年 4 月 24 日閲覧］
c）日本老年医学会：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015，メジカルレビュー社，2015
d）Araki A, Ito H: Diabetes and geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int **9**: 105-114, 2009
e）井藤英喜：高齢者の糖尿病治療ガイドライン作成に関する研究，厚生省，p.309-311，1996
f）Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, et al: An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. J Frailty Aging **7**: 10-20, 2018
g）Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, et al: Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care **46** (Suppl 1): S216-S229, 2023
h）Noah M. Ivers, Maggie Jiang, Javed Alloo, et al: Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines. Can Fam Physician **65**: 14-24, 2019
i）IDF global guideline. Managing older people with type 2 diabetes: 10. Glucose control management and targets. p.30-36, 2013
j）日本糖尿病学会・日本老年医学会（編・著）：高齢者糖尿病治療ガイド 2021，文光堂，2021
k）日本人の食事摂取基準（2020 年版），「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書
l）日本糖尿病学会「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation（2020 年 3 月 18 日改訂）
http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/metformin.pdf［2024 年 4 月 22 日閲覧］
m）日本糖尿病学会「インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP- 4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」：インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」から（2011 年 9 月 29 日修正）
http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/incretin.pdf［2024 年 4 月 22 日閲覧］

アブストラクトテーブル［19 章］

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)
12) Mattishent K, 2021 MA/SR ［レベル 1 +］	12 件の RCT を含む MA (55 歳以上の糖尿病治療薬で治療されている 2,507,434 人，実施国イギリス)［日本人を対象とした研究を含む］	低血糖による重篤な有害事象を検討した研究 (2014 ～ 2019 年) の MA	低血糖は死亡，認知症，大血管合併症，細小血管合併症，転倒，骨折のリスクを増加させた	はい	はい	はい	はい	はい
21) Araki A, 2012 RCT の事後解析 ［レベル 2］	65 歳以上の 2 型糖尿病患者 1,173 人，通常治療群 496 人 (平均年齢 71.6 歳)，強化治療群 497人(平均年齢 71.8 歳)，日本［日本人］	通常治療群と動脈硬化の危険因子を積極的に治療する強化治療群に無作為に割り付けて，6 年間追跡した．HbA1c，脂質，血圧のリスクファクターと死亡，大血管合併症のアウトカムを検討した	高血糖，収縮期血圧高　値，non-HDL-C 高値が脳卒中発症のリスクファクター．LDL-C 高値は心血管疾患発症のリスクファクター．HbA1c・血圧・脂質と脳卒中発症との間に J カーブ現象がみられた．75 歳以上で脳卒中のリスクが高い傾向がみられ，糖尿病関連イベントが多かった	–	–	–	–	–
78) Tancredi M, 2015 前向きコホート研究 ［レベル 2］	2 型糖尿病患者 435,369 人 (平均年齢 65.8 歳)，対照群 2,117,483 人 (平均年齢 65.5 歳)，スウェーデン	あらゆる原因の死亡を前向きに糖尿病群 4.6 年，対照群 4.8 年追跡調査した．55 歳以下，55 ～ 64 歳，65 ～ 74 歳，75 歳以上の 4 つの年齢層のサブグループで検討した．糖尿病患者の死亡リスクを対照群と比較して HbA1c (HbA1c ≦ 6.9 %，7 ～ 7.8 %，7.9 ～ 8.7%，8.8 ～ 9.6%，≧ 9.7%)，腎症 (アルブミン尿，eGFR) で検討した	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リスクが増加した．75 歳以上の糖尿病患者では，HbA1c 7.9%以上で有意となった．死亡リスクは年齢が若く，血糖コントロールが不良，腎症が進行しているほどリスクは増加した	–	–	–	–	–
80) Crabtree T, 2022 MA/SR ［レベル 1 +］	3 件の RCT と 12 件の観察研究を含む MA (60 歳以上またはフレイルのある 2 型糖尿病患者，実施国イギリス)［東アジア人を対象とした研究を含む］	標準療法と血糖強化療法を比較して RCT と観察研究のエビデンスを統合した．死亡，細小血管合併症，大血管合併症，重症低血糖，入院，認知機能，転倒と骨折を検討した	血糖強化療法は標準療法と比べて，死亡率はかわらず，細小血管合併症と大血管合併症の発症を低下させ，重症低血糖の頻度が増えた	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ

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)
83) Ohkuma T, 2021 RCT のサブ解析 [レベル 2]	多施設 (20 ヵ国, 215 施設), 2 型糖尿病患者 11,140 人. 平均年齢 66 歳, オーストラリア. [東アジア人を対象とした研究を含む]	糖尿病患者を強化治療 (HbA1c 6.5 % 未満) と通常治療群に無作為に割り付けて, 65 歳未満 4527 人, 65 歳以上 6613 人の年齢別に 5 年間追跡した. 死亡, 大血管および細小血管イベント, 重症低血糖, 認知機能を検討した	65 歳未満では, 強化療法(HbA1c 6.5% 以下) は, 大血管および細小血管イベントの複合リスクは減少したが, 65 歳以上では強化療法は, 大血管および細小血管イベントの複合リスクは減少する傾向がみられたものの有意差はなかった. 腎症の発症進行は 65 歳以上の強化療法で抑制された. 重症低血糖は 65 歳以上も 65 歳未満も有意に多かった. 認知機能のレベルや慢性疾患の併存によって, 無作為化治療の効果に有意差はなかった	はい	いいえ	―	はい	―
147) Espeland MA, 2013 RCT [レベル 1]	BMI 25 以上 (インスリン治療者は BMI 27 以上) の 2 型糖尿病. 65 ～ 76 歳 1,053 人, 45 ～ 64 歳 4,092 人, アメリカ	カロリー制限と身体活動の増加による体重減少を促進し, 維持することを目的とした生活習慣介入群と従来の糖尿病支援や教育を行った群を前向きに 4 年間追跡し比較した. 高齢者と中年でも比較した [4 年間]	高齢糖尿病患者では中年糖尿病患者と比べて平均体重は大きく減少し, 中年糖尿病患者と同様に身体機能と HDL は増加し, HbA1c と腹囲は減少した	はい	はい	―	はい	―
164) Espeland MA, 2017 RCT [レベル 1]	70 ～ 89 歳の座りがちな認知症のない身体機能の低下した糖尿病患者 415 人と非糖尿病 1,061 人, アメリカ	糖尿病患者と非糖尿病患者において, それぞれ身体活動介入群 (歩行, レジスタンストレーニング, 柔軟体操とバランス運動) と対照群 (ワークショップと上肢のストレッチ) に割り付けし, 2 年間介入した. 身体機能, 認知機能を比較した	糖尿病患者において身体活動介入群は身体機能 (歩行速度), 認知機能 (全般的認知機能, 言語性記憶) を改善した. 非糖尿病において身体活動介入群は身体機能(歩行速度) は改善したが, 認知機能は改善しなかった	いいえ	はい	―	はい	―
176) Carmichael OT, 2020 RCT [レベル 1]	2 型糖尿病患者 1,089 人 (45 ～ 76 歳), アメリカ	生活習慣介入群と従来の糖尿病教育群に割り付け, 登録から平均 8.6 年および 11.5 年後に認知機能を評価した	生活習慣介入群の血糖コントロールの改善は, 認知機能の改善と関連していた. 登録時の過体重 (肥満でない) 群で体重減少が大きく, 認知機能の改善と関連した	はい	はい	―	はい	―
181) Lee JH, 2017 MA/SR [レベル 1 +]	8 件の RCT を含む MA (60 歳以上の 2 型糖尿病 360 名, 平均年齢 66 歳, 実施国韓国)	2016 年以前の報告で 8 週以上レジスタンス運動を行った介入群と対照群を比較した	レジスタンス運動は HbA1c を低下させ, 筋力を増加させた	はい	はい	はい	はい	はい
182) Rodriguez-Manas L, 2019 RCT [レベル 2]	70 歳以上のフレイルまたはプレフレイルのある 2 型糖尿病患者 964 人, 平均 78 歳, 欧州	レジスタンス運動と食事療法を行う介入群と通常ケアの対照群に割り付けし, 1 年間介入した. 身体機能 (SPPB), 費用対効果を評価した	介入群は SPPB (立位バランス, 歩行, 立ち座りの機能) が改善し, 費用対効果が認められた. フレイルや介入群で dropout が多かった	いいえ	はい	―	はい	―