

高齢者糖尿病患者の認知機能と日常生活動作の規定因子に関する検討

Contributing factors to dementia and ADL disability among elderly diabetic patients

畑野悠

Department of Community and Family Medicine, Duke University School of Medicine

2019年8月15日 申請の学位論文

紹介教員：自治医科大学地域医療学系専攻内分泌疾患学 石橋俊教授

## 目次

要約：3～4ページ

序論：5ページ

方法：5～8ページ

結果：7～8ページ

考察：8～13ページ

謝辞：11ページ

## 要約

**目的:** 特別養護老人ホーム (特養) における日本人 2 型糖尿病患者の、血糖コントロールと、認知症・日常生活動作 (activities of daily living: ADL) との関連を調べることを目的とした。

**方法:** 2016 年に広島県の特養 132 施設中 95 施設から、65 歳以上の 2 型糖尿病患者の 384 名を横断的に調査した。主要アウトカムは、3 群に分けた糖化ヘモグロビン (HbA1c) と、認知症・ADL の重症度の関連とした。副次アウトカムとして、転倒・脆弱性骨折・重症低血糖を含めた。

**結果:** 糖尿病治療薬を使用していた患者のうち、67.6%がジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬、26.0%がスルホニル尿素 (SU) 薬を使用していた。多変量順序ロジスティック回帰分析において、HbA1c7.0%以上 8.0%未満の群に比べて、HbA1c が 7.0%未満の患者は有意に認知症重症度が高かった (Beta  $\pm$  標準誤差 standard error (SE),  $0.55 \pm 0.26$ ; 95% 信頼区間 confidence interval [CI], 0.04 - 1.06)。この傾向は、特にインスリン使用者 ( $1.91 \pm 0.91$ ; 95% CI, 0.13 - 3.69) または SU 薬と DPP-4 阻害薬併用群 ( $2.14 \pm 0.88$ ; 95% CI, 0.41 - 3.87) において認められた。低い肥満度指数 (body mass index: BMI) は有意に認知症 ( $-0.08 \pm 0.03$ ; 95% CI,  $-0.14 - -0.03$ ) と ADL 障害 ( $-0.15 \pm 0.03$ ; 95% CI,  $-0.20 - -0.09$ )、骨折 (オッズ比 odds ratio [OR] 0.89 per  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 95% CI, 0.84 - 0.96) との関連を認めた。

**結論:** インスリンまたは SU 薬を使用している入所者において、低 HbA1c は認知症との関連、

そして低 BMI は認知症・ADL 障害・骨折との関連が認められた。長期介護施設における糖尿病患者の血糖コントロールや体重の最適化は認知・身体機能の維持のために重要である可能性がある。

(キーワード)

日常生活動作, 肥満度指数, 認知症, 2 型糖尿病, 特別養護老人ホーム

## 序論

日本における 65 歳以上の高齢者の割合は、世界各国のなかでもっとも高く、そして急速に上昇し続けている<sup>1</sup>。結果的に、長期介護施設に居住する高齢者の数も増加し続けている<sup>2</sup>。高齢化とともに世界的に糖尿病患者数は 1980 年以降 2014 年までにおよそ 4 倍に増加している<sup>3</sup>。長期介護療養中の糖尿病患者数の増加も例外ではない。特別養護老人ホーム（特養）に居住する糖尿病患者は入院や救急外来受診の頻度が高いことが知られている<sup>4</sup>。また、糖尿病合併入所者では、低血糖、転倒、骨折、心血管疾患、死亡がより高頻度であることが示されている<sup>5, 6</sup>。特に低血糖は認知症との関連が示されており、高齢者糖尿病患者にとっては重要な問題である。

しかし、糖化ヘモグロビン (HbA1c) レベルと認知症・日常生活動作 (activities of daily living: ADL) 障害との関連を調べた研究はほとんどない。特に、日本において、特養における血糖コントロールと健康アウトカムの関連に関する報告は皆無である。国内のエビデンスが足りていないにもかかわらず、日本老年医学会と日本糖尿病学会は高齢者糖尿病診療ガイドラインを発行した。この日本のガイドラインによると、他国のガイドラインと同様、認知症や ADL 障害を持つ患者に対しての HbA1c の治療目標は 8.5%未満で、かつ、7.0~7.5% 以上に保つことが推奨されている<sup>7-11</sup>。血糖コントロールと認知症もしくは ADL 障害の関連に関する研究は、アジア以外の国からはいくつか報告がある。地域在住者を対象としたメタアナリシスによると、厳格な血糖コントロールは認知機能低下を予防することはできなかった<sup>12</sup>。Angela らによると、ナーシングホーム入所者においてはとりわけ SU 薬やミチグリニド使用者において、厳格な血糖コントロールと低 ADL との関連が認められた<sup>13</sup>。Davis らによると、インスリン使用ナーシングホーム入所者において、低血糖は HbA1c が 7.0%未満において最も高頻度に認められ、転倒は 7.0%未満と 9.0%以上の群において増加していた<sup>14</sup>。さらに、SU 薬またはインスリン使用中の糖尿病入所者は、それらを使用していない入所者に比べて、ADL 障害や転倒の発症と有意に正の関連が認められた<sup>15, 16</sup>。しかし、日本の特養において、これらの関連性を調べた研究は存在していない。

それに加え、この高齢者のための HbA1c 閾値と健康アウトカムを調べた先行研究は、現時点で非常に限られている。そこで、今回の横断研究においては、日本の長期介護施設における現行糖尿病治療の状態を明瞭にし、血糖コントロールと認知症・ADL 障害・その他の副次アウトカム（転倒・骨折・重症低血糖）との関連を調べることを目的とした。

## 方法

### 研究参加者とデザイン

本研究は特養入所者データを用いた横断研究である。広島県老人福祉施設連盟から、広島

県全特養 132 施設に以下の情報を含んだアンケートを送った。それぞれの特養糖尿病入所者について以下の項目を調査した：年齢・性別・肥満度指数 (body mass index: BMI)・特養入所期間・HbA1c・糖尿病治療薬・総内服数 (経口糖尿病薬を含む)・合併症・アウトカム変数 (認知症重症度・ADL 障害重症度・転倒・骨折・重症低血糖・入院)。

2016 年 8 月 1 日から 12 月 31 日の期間、95 施設 (72.0%) 5159 人の入所者のうち、472 例の糖尿病入所者に関する回答が得られた。

除外基準を、65 歳以下または 1 型糖尿病、説明変数または従属変数に欠損値を含む対象者、本研究への参加を拒否した対象者、とした。88 例が欠損値を含むため除外され、最終的に、384 例の 2 型糖尿病入所者を分析対象とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいて行われた。全ての研究参加者からインフォームドコンセントを取得した。また、筆頭著者が所属していたみつぎ総合病院の医療倫理委員会にて 2016 年 7 月 4 日に本研究は承認された (#1577)。

### 従属変数について

日本の介護保険制度における、認知症高齢者の日常生活自立度・障害高齢者の日常生活自立度に基づいた、認知と身体機能状態 (認知症症状と ADL 障害) を主要アウトカムとした。日本政府は 2000 年に介護保険制度に基づく介護サービスを導入したが、これらの評価基準は、そうした介護サービスの被提供者としての適切性を評価するために用いられている<sup>17</sup>。

介護サービス申請者は、評価に基づいて 6 つの認知症障害レベルに分類される (Supplementary table)。この認知症高齢者の日常生活自立度は、Mini Mental State Examination score と非常に相関があることが報告されている (スピアマンの順位相関係数  $\rho = -0.73$ ,  $P < 0.001$ )<sup>18</sup>。また、申請者は同時に 5 つの身体機能レベルに分類される (Supplementary table)。これらの分類は、介護保険の申し込み時もしくはそれぞれの特養ケアマネジャーによって、本研究開始前 6 か月以内に評価されたものを用いた。

副次アウトカムには転倒・脆弱性骨折・重症低血糖を含めた。転倒有無に関しては、6 か月以内に転倒があるかどうかと定義した。脆弱性骨折は、脊椎圧迫骨折・大腿骨頸部骨折・橈骨遠位端骨折・上腕骨頸部骨折の既往とした。これらのアウトカム変数は、それぞれの特養における医療記録、または、特養スタッフの思い出しに基づいたものとした。重症低血糖は、血糖が 50mg/dl 以下、かつ、経口もしくは血管内ブドウ糖接種のために他者による介助を必要とする症状、を 1 年以内に有した入所者と定義した<sup>19</sup>。

### 説明変数について

説明変数として、以下の情報を集めた：年齢・性別・BMI・特養入所期間・糖尿病治療薬や他の治療薬の数・合併症 (慢性腎臓病・冠動脈疾患・慢性心不全・脳血管疾患・肝臓病)・糖尿病治療薬名・HbA1c。

糖尿病経口薬に関する情報は下記の種類として集められた：SU 薬・メトフォルミン・グリニド系薬・ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬・チアゾリジン・DPP-4 阻害薬・Na-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬・グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) 製剤・インスリン各種類 (超速効型・速

効型・中間型・長時間作用型・混合型)。食事療法に関する情報も集めた。BMI は体重(kg)/身長<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)として計算した。直近6か月以内のHbA1cを使用した。対象者は、昨今の日本糖尿病学会と日本老年医学会の高齢者糖尿病治療に関する合意声明に基づいて、HbA1c7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上の3群に分けられた<sup>8</sup>。

## 統計学的分析

統計的分析には、SPSS for Windows、バージョン17.0(SPSS Inc., Japan)を用いた。カテゴリカル変数は、 $\chi^2$ 乗検定またはフィッシャーの正確検定を用いた。順序変数に関しては、順序ロジスティック単回帰モデルを使用した。連続変数は、対応のないt検定を用いた。HbA1cに基づいて3群に分類された際に、連続変数としての臨床的特徴を解析するために1元配置分散分析(ANOVA)を用いた。一方で、その際に、カテゴリカル変数に関しては、 $\chi^2$ 乗検定またはフィッシャーの正確検定を用いた。多重比較のために、ボンフェローニーの方法を用いた。

認知症重症度・ADL障害とHbA1cカテゴリーとの関連性を調べるために、多変量順序ロジスティック回帰モデルを用いた。その際に、年齢・性別・BMI・特養入所期間・脳血管疾患・慢性心不全・食事療法・総治療薬数、を共変量として用いた。2値アウトカム変数(転倒・骨折・重症低血糖)とHbA1cカテゴリーとの関連性を調べるために、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた。その際に、年齢・性別・BMI・特養入所期間・脳血管疾患・慢性心不全・食事療法・総治療薬数・インスリン使用有無、を共変量として用いた。

全ての統計的分析は両側検定にて行った。P < 0.05の場合、統計的に有意とみなした。また、ボンフェローニーの方法においては、P < 0.0167を有意とみなした。

## 結果

95特養施設のうち、2型糖尿病の罹患率は約9.2%(5159例中472例)であった。記述統計的データとアウトカムの罹患率は表1にまとめた。平均HbA1c 6.4 ± 1.1%(46 mmol/mol)、平均BMI 20.1 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup>、平均総治療薬数6.0 ± 2.9個であった。HbA1cが6.5%または7.0%未満の患者はそれぞれ63.8%、76.8%であった。

5.5%の糖尿病入所者が1年以内に重症低血糖のエピソードを有していた。SU薬使用者のうち4.1%、インスリン使用者のうち16.7%が重症低血糖を引き起こしていた。

計281例(73.2%)の糖尿病入所者が、インスリンを含む何らかの糖尿病治療薬を使用していた。それら糖尿病治療薬使用者のうち、DPP-4阻害薬使用は67.6%と最も多く、次いで、SU薬26.0%、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬22.8%、メトフォルミン11.7%であった。インスリン使用に関しては12.8%であった。

表2に、HbA1cレベル毎による臨床的特徴やアウトカムを示した。HbA1cレベル3群のうち、中間レベルにおいて、最もBMIが高く、認知症症状・ADL障害の重症度が低かった。低HbA1cレベル群は、中間レベル群に比べて、有意にBMIが低く(19.9 ± 3.4 vs 21.4 ± 4.3;

P = 0.002)、高い認知症症状スコア (Beta ± 標準誤差 standard error (SE), 0.74 ± 0.26; p = 0.004) と高い ADL 障害 (Beta ± SE, 0.53 ± 0.27; p = 0.046) を示した。同様に、中間レベル群に比べ、高 HbA1c レベル群は、BMI がより低く、認知症症状・ADL 障害が高い傾向を示した (P = 0.077, 0.076, and 0.257)。

表 3 において、多変量順序ロジスティック回帰モデルを使用すると、低 HbA1c レベル群は有意に高い認知症症状重症度との関連が認められた (Beta ± SE, 0.55 ± 0.26; 95% 信頼区間 confidence interval [CI], 0.04 - 1.06)。低 BMI は認知症症状 (Beta ± SE, -0.08 ± 0.03; 95% CI, -0.14 - -0.03) と ADL 障害 (Beta ± SE, -0.15 ± 0.03; 95% CI, -0.20 - -0.09) と有意に関連を認めた。

多変量ロジスティック回帰分析を用いた副次アウトカム (転倒・脆弱性骨折・重症低血糖) に関する結果を表 4 に示した。年齢 (オッズ比 odds ratio [OR] 1.05 per year; 95% CI, 1.01 - 1.08)、総治療薬数 (OR 1.17 per kind; 95% CI, 1.07 - 1.29) は転倒との関連を有意に認めた。女性 (OR 1.79; 95% CI, 1.03 - 3.11)、年齢 (OR 1.05 per year; 95% CI, 1.01 - 1.08)、低 BMI (OR 0.89 per kg/m<sup>2</sup>; 95% CI, 0.84 - 0.96)、インスリン使用 (OR 2.56; 95% CI, 1.19 - 5.51) は脆弱性骨折との間に有意な関連を認めた。インスリン使用は (OR 3.66; 95% CI, 1.13 - 11.93)、重症低血糖との間に有意な関連を認めた。

表 5 に、糖尿病治療薬毎の、認知症症状重症度の多変量順序ロジスティック回帰分析の結果を示した。インスリン使用者において、低 HbA1c レベル群は、中間レベル群に比べて、その他の共変量を調整しても、有意に高い認知症重症度と関連を認めた (Beta ± SE, 1.91 ± 0.91; 95% CI, 0.13 - 3.69)。特に、中間型もしくは長時間作用型インスリン使用者において、有意な相関が残った (Beta ± SE, 2.14 ± 0.94; 95% CI, 0.30 - 3.98)。更に、DPP-4 阻害薬使用者において、認知症症状重症度は、中間 HbA1c レベル群に比べ低 HbA1c レベル群において有意に高かった (Beta ± SE, 0.81 ± 0.36; 95% CI, 0.11 - 1.51)。ところが、この傾向は、インスリン (Beta ± SE, 4.80 ± 1.95; 95% CI, 0.98 - 8.63) もしくは SU 薬 (Beta ± SE, 2.14 ± 0.88; 95% CI, 0.41 - 3.87) を、DPP-4 阻害薬と併用している患者にのみ認められた。一方で、インスリンもスルホニル尿素薬も使用していない DPP-4 阻害薬使用者においては、この有意な傾向は認められなかった (Beta ± SE, 0.51 ± 0.44; 95% CI, -0.34 - 1.37)。

## 考察

今回の研究において、日本の特養における、血糖コントロール状態と認知症症状・ADL 障害との関連を初めて示した。インスリン使用患者もしくは SU 薬と DPP-4 阻害薬併用者において、HbA1c 7.0%未満の入所者は、7.0%以上 8.0%未満の群に比べて、認知症重症度が有意に高かった。低 BMI は認知症重症度・ADL 障害・骨折と有意に関連が認められた。転倒は、総治療薬数との関連を認めた。インスリン使用は重症低血糖と骨折との関連を認めた。これらの結果は、特養における高齢者糖尿病患者において、低 HbA1c と過度の体重減少に注意すべきことを示唆した。これは現在の日本の診療ガイドラインの妥当性を支持するものである。



## 特別養護老人ホームにおける血糖コントロール

本研究において、平均 HbA1c は  $6.4 \pm 1.1\%$  であり、ほとんどの特養糖尿病入所者は過度に治療されていたことを示す。インスリンもしくは SU 薬を使用している入所者のうち、約 65% は HbA1c が 7.0% 未満であった。日本糖尿病学会と日本老年医学会からの“高齢者糖尿病の血糖コントロール目標”によると、インスリン、SU 薬またはグリニド系薬を使用している高齢者の HbA1c ターゲットは、カテゴリー 1 or 2、特養入所者のような障害高齢者（カテゴリー 3）は、それぞれ 8.0%、8.5% 未満である。そして、下限値はそれぞれ 7.0%、7.5% である<sup>7, 8</sup>。したがって、我々のデータにおいて、これらの糖尿病薬を使用している患者のうち半分以上は、この診断基準からみると、過剰治療であった。

更に、本研究のインスリン使用者または SU 薬と DPP-4 阻害薬併用者において、HbA1c が 7.0% 未満の群は、7.0-7.9% の群に比べて、認知症重症度は有意に高かった。この傾向は、ADL 障害や転倒においても認められたが、有意な相関ではなかった。これらの所見は、ガイドラインによる HbA1c 下限値未満の厳格な血糖コントロールは、良好なアウトカムに必ずしも結びつかないことを支持している。そして、臨床医は厳格な HbA1c コントロールを行うべきではないと推奨するガイドラインの記載と一致する結果である<sup>7, 8</sup>。

## 低血糖

今回の研究では、重症低血糖の発症率は 5.5%/年であった。これは他国のデータに比べると比較的 low だった<sup>20</sup>。その原因として、他国に比べ、日本では、SU 薬の代わりに DPP-4 阻害薬の使用頻度が高く、インスリン使用頻度も低いことが考えられる。実際に、今回の我々の結果では、何らかの糖尿病治療薬を使用している入所者のうち、67.6% の人が DPP-4 阻害薬を使用していた。一方で、他国のデータにおいては DPP-4 阻害薬の使用はまれである<sup>13, 14, 16, 20</sup>。アメリカの特養において実施されたランダム比較試験の最近の報告結果によると、リナグリプチン（DPP-4 阻害薬）による治療は、グラルギン（インスリン）に比べて、有意に低血糖のリスクを抑え、血糖コントロールに関しては非劣性が示された<sup>21</sup>。

軽度の無症状低血糖は認知症につながる可能性がある。今回の結果において、重症低血糖と認知症重症度は有意な相関を示さなかった。しかし、超速効型もしくは速効型インスリン使用は、インスリン非使用に比べて、重症低血糖との間に有意な関連 (21.4% vs 4.3%;  $p = 0.027$ ) が認められた。この超速効型もしくは速効型インスリン使用と重症低血糖との有意な関連は、中間型もしくは長時間作用型インスリン併用者を除いても残った (40.0% vs 4.3%;  $p = 0.020$ )。逆に、中間型もしくは長時間作用型インスリン使用者において、低 HbA1c は、高い認知症重症度と関連があった。一方で、HbA1c コントロールレベルは、超速効型/速効型インスリンと中間型/長時間作用型インスリン使用併用者においては有意な関連は認められなかった。これは、データ数が少ないことが原因である可能性が考えられた。これらの結果は、長時間作用型インスリンによって引き起こされる軽度の無症状低血糖が、認知症重症度に影響を及ぼしている可能性を示唆しているのかもしれない。重症低血糖は認知症との関連が証明されているが、軽症低血糖と認知症の関連はいまだにはっきり解明されていない。

5年間のフォローアップ期間を含む研究において、長期の無症状低血糖は、糖尿病を有さない高齢者において、軽度認知機能障害のリスクファクターであった<sup>22</sup>。

## 低 BMI

低 BMI は、他の共変量を調整しても、有意に認知症症状重症度、ADL 障害、脆弱性骨折との間に関連を認めた。メタアナリシスによると、認知症のリスクは、低体重(BMI < 18.5 - 20 kg/m<sup>2</sup>)でも、肥満(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)でも認められる U-shape 型を示した<sup>23</sup>。更に、今回のデータの平均 BMI (20.1 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup>)はヨーロッパの高齢者の平均 BMI (約 25 kg/m<sup>2</sup>以上) に比べてはるかに低かった。およそ半分の入所者が、20 kg/m<sup>2</sup>という栄養不良のカットオフレベル (Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria) を下回っていた<sup>13, 14, 16</sup>。低体重は ADL 低下、認知症、転倒に関連する可能性があるため、注意深い観察と配慮が必要であると思われる。

## 転倒と骨折

転倒は総治療薬数との間に関連を認めた。これは、過去の報告と一致する結果であった<sup>24-26</sup>。特に今回のデータにおいて、6 つ以上の薬の使用は有意な転倒リスクとの関連が認められた。したがって、ポリファーマシーは特養において回避すべき状態である。

骨折は有意にインスリン使用、低 BMI との間に関連が認められた。過去文献によると、骨折とインスリンの間の関連は、一部低血糖で説明できると言われている<sup>27</sup>。骨折と低 BMI の因果関係に関してははっきりしないが、メタアナリシスにおいて、おそらく低骨密度による影響で、低 BMI が将来の大腿骨頸部骨折を予測することが言われている<sup>28</sup>。

## 限界

我々の研究において、いくつかの限界が存在する。第一として、本研究は横断研究のため、HbA1c レベルまたは糖尿病治療内容とアウトカムの因果関係に関しては不明である。一部の対象者たちでは、アウトカム変数が HbA1c という説明変数より前に測定された可能性もあろう。なぜならば、両変数とも、測定のタイミングとして、我々の研究開始前半年以内という指定しかされていなかったためである。我々は、予算的限界により特養スタッフに時系列データを集計させることは出来なかったため、HbA1c レベルは基本的に特養高齢者において一定であるという仮定の下、直近の HbA1c レベルのみを用いた。HbA1c レベルがアウトカムに及ぼす因果関係を推測するためには、横断研究でなく時系列データを含んだ介入研究やコホート研究が好ましいだろう。第二の限界として、認知障害や身体機能状態の測定のために、我々は日本の介護保険制度で使われる認知症高齢者の日常生活自立度と障害高齢者の日常生活自立度を用いた点である。これらは簡便であるが、神経心理学検査に比べて、評価者間のばらつきが大きいかもしれない。しかし、これらの評価基準は、介護ケア必要度の情報を与え、日本における高い普遍性と信頼性というメリットを有する。そして他の文献にても使われている指標である<sup>17, 18, 29, 30</sup>。第三の限界として、副次アウトカムには情報バイアスが存在している可能性がある。それぞれの特養のデータベースに転倒や骨折に関する情報が

なかった場合、それらは特養スタッフの思い出しによって評価された。この測定者たちは、もしかしたら、HbA1cが高いもしくは低い入所者たちを、たくさんのイベントを起こすとして分類したかもしれない（思い出しバイアス）。また、限られたスタッフと設備しかない特養という環境において、低血糖の Misclassification（誤分類）も考えられる情報バイアスである。しかし、この誤分類というバイアスの可能性は、暴露変数と重症低血糖との間の有意な関連を無効にするものではない。なぜならば、このバイアスは non-differential misclassification（系統的でない誤分類）だからである。系統的でない誤分類は、結果を帰無仮説の方向に近づけるからである。また、我々は糖尿病治療薬による層別解析を行っているが、それぞれの対象者は多くなく、パワー不足の可能性も考えられる。最後の限界として、BMI 以外の低栄養の他のマーカー（除脂肪体重、体重減少、血清アルブミン、CRP）が測定されていないことである。したがって、低栄養とアウトカムとの関連は評価できていない。

## 結論

インスリンまたは SU 薬使用特養糖尿病患者において、低 HbA1c と認知症との間に有意な関連を認めた。さらに、低 BMI は認知症、ADL 障害、骨折との間に関連を認めた。これらの結果から、糖尿病を有する長期介護施設入所者の認知・身体機能を維持するために、血糖と体重に対する注意深い観察の必要性が示唆された。

## 謝辞

沖田光昭氏、平石朗氏、坂原邦彦氏、そして広島県の特別養護老人ホーム従業者の方々にはデータ取得の際に多大なるご協力を頂き深く感謝させていただきます。

## 参考文献：

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>. Accessed on May 5, 2018.
2. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Kouseiroudousyo no torikumi nitsuite, 2015 [The effort of Ministry of Health, Labour and Welfare, 2015], [in Japanese]. <http://www.mlit.go.jp/common/001083368.pdf>. Accessed on January 26 2018.
3. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf). Accessed on May 5, 2018.
4. Resnick HE, Heineman J, Stone R, Shorr RI. Diabetes in U.S. nursing homes, 2004. *Diabetes Care*; **31**: 287-288, 2008.
5. Andreassen LM, Sandberg S, Kristensen GB, Solvik UO, Kjome RL. Nursing home patients with diabetes: prevalence, drug treatment and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*; **105**: 102-109, 2014.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*; **98**: 1845-1859, 2013.

7. The Japan Geriatric Society (JGS) and the Japan Diabetes Society (JDS). The JGS/JDS Clinical Practice Guideline for the Treatment of Diabetes in the Elderly 2017. Tokyo: Nankoudou, 2017 (in Japanese).
8. Japan Diabetes Society /Japan Geriatrics Society Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes. Glycemic Targets for Elderly Patients with Diabetes. *Geriatr Gerontol Int*; **16**:1243-1245, 2016.
9. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*; **37 Suppl 3**: S27-38, 2011.
10. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegaard PS, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; **35**: 2650-2664.
11. International Global Federation. Managing older people with type 2 diabetes. <https://www.idf.org/>. Accessed on May 5, 2018.
12. Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect*; **4**: 16-24, 2015.
13. Abbatecola AM, Bo M, Armellini F, D'Amico F, Desideri G, Falaschi P, Greco A, Guerrini G, Lattanzio F, Volpe C, Paolisso G. Tighter glycemic control is associated with ADL physical dependency losses in older patients using sulfonylureas or mitiglinides: Results from the DIMORA study. *Metabolism*; **64**: 1500-1506, 2015.
14. Davis KL, Wei W, Meyers JL, Kilpatrick BS, Pandya N. 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.
15. de Souto Barreto P, Sanz C, Vellas B, Lapeyre-Mestre M, Rolland Y. Drug treatment for diabetes in nursing home residents. *Diabet Med*; **31**: 570-576, 2014.
16. Lapane KL, Jesdale BM, Dube CE, Pimentel CB, Rajpathak SN. Sulfonylureas and risk of falls and fractures among nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*; **109**: 411-419, 2015.
17. Tamiya N, Noguchi H, Nishi A, Reich MR, Ikegami N, Hashimoto H, Shibuya K, Kawachi I, Campbell JC. Population ageing and wellbeing: lessons from Japan's long-term care insurance policy. *Lancet*; **378**: 1183-1192, 2011.
18. Hisano S. Kaitei Hasegawa shiki Kan'i Chinou Hyouka Scale (HDS-R), Mini-Mental State Examination (MMSE) to Syōgai Rōjin no Nichijō Seikatsu Jiritsu do no Kanren ni tsuite [The relationship between Revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Bed-fast Scale] [in Japanese]. *Japanese journal of geriatric psychiatry*; **20**: 883–891, 2009.
19. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffe T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*; **35**: 787-793, 2012.
20. Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, Incalzi RA, Pilotto A, Bellelli G, Maggi S, Paolisso G. 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.
21. Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, Fayfman M, Saiyed S, Wang H, Vellanki P, Haw JS, Olson DE, Pasquel FJ, Johnson TM 2nd. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *J Am*

*Med Dir Assoc*; **19**: 399-404.e393, 2018.

22. Wang F, Zhao M, Han Z, Li D, Zhang S, Zhang Y, Kong X, Zhang Q, Lei P. Long-Term Subclinical Hyperglycemia and Hypoglycemia as Independent Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *Tohoku J Exp Med*; **242**: 121-128, 2017.
23. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*; **9**: 204-218, 2008.
24. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*; **7**: e016358, 2017.
25. Baranzini F, Diurni M, Ceccon F, Poloni N, Cazzamalli S, Costantini C, Colli C, Greco L, Callegari C. Fall-related injuries in a nursing home setting: is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Serv Res*; **9**: 228, 2009.
26. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*; **12**: 425-430, 2012.
27. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; **14**: 634-643, 2012.
28. Dhillon V, Hurst N, Hannan J, Nuki G. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. *Osteoporos Int*; **16**: 483-489, 2005.
29. Hikichi H, Aida J, Kondo K, Tsuboya T, Matsuyama Y, Subramanian SV, Kawachi I. Increased risk of dementia in the aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami. *Proc Natl Acad Sci U S A*; **113**: e6911-6918, 2016.
30. Kondo N, Kawachi I, Hirai H, Kondo K, Subramanian SV, Hanibuchi T, Yamagata Z. Relative deprivation and incident functional disability among older Japanese women and men: prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*; **63**: 461-467, 2009.

**Table 1. Demographic details of study participants**

---

	n=384
Age, y	86.6 (7.9)
Gender (male/female)	90/294
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20.1 (3.6)
Length of stay, month	41.5 (41.1)
Drugs, n	6.0 (2.9)
Cerebrovascular disease, n (%)	150 (39.1)
Coronary heart disease, n (%)	33 (8.6)
Chronic heart Failure, n (%)	64 (16.7)
Chronic kidney disease, n (%)	18 (4.7)
Chronic liver disease, n (%)	19 (4.9)
HbA1c, %	6.4 (1.1)
Diet, n (%)	229 (59.6)
Dementia symptomatology, n (%)	
Independent	7 (1.8)
I	21 (5.5)
II	93 (24.2)
III	170 (44.3)
IV	79 (20.6)
M	14 (3.6)
Impairment in ADL, n (%)	
Independent	2 (0.5)
J	3 (0.8)
A	64 (16.7)
B	204 (53.1)
C	111 (28.9)
Falls, n (%)	76 (19.8)
Fragility fracture, n (%)	145 (37.8)
Severe hypoglycemia, n (%)	21 (5.5)
Admission, n (%)	88 (22.9)
Anti-diabetic medications, n (%)	
AOD, n (%)	281 (73.2)
Sulfonylureas, n (%)	268 (95.4)
Glinides, n (%)	73 (26.0)
Metformin, n (%)	9 (3.2)
$\alpha$ -glucosidase inhibitors, n (%)	33 (11.7)
Thiazolidinediones, n (%)	64 (22.8)
DPP-IVi, n (%)	24 (8.5)
SGLT2i, n (%)	190 (67.6)
GLP-1, n (%)	1 (0.4)
Insulin, n (%)	1 (0.4)
Rapid or Short, n (%)	36 (12.8)
Intermediate or Long acting, n (%)	14 (5.0)
	31 (11.0)

---

Values are expressed as means (SD) unless otherwise indicated.

The percentage of each anti-diabetic medications is the number of patients with each medications divided by ones prescribed any anti-diabetic medications.

ADL, activities of daily living; AOD, anti-diabetic oral drugs; BMI, body mass index; DPP-IVi, dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; GLP-1, Glucagon-like peptide; SD, Standard deviation; SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors.

**Table 2. Clinical characteristics and outcomes by the HbA1c levels.**

	HbA1c (%)			P value
	< 7% (n = 295)	≥7, <8 (n=64)	≥ 8 (n=25)	
Age, y	86.7 (7.8)	85.7 (7.1)	87.0 (11.2)	0.337
Gender (male/female)	66/229	20/44	4/21	0.209
BMI, kg/m <sup>2</sup>	19.9 (3.4) *	21.4 (4.3) *	19.7 (3.3)	0.025
Cerebrovascular disease, n (%)	111 (37.6)	25 (39.1)	14 (56.0)	0.195
Coronary heart disease, n (%)	23 (7.8)	6 (9.4)	4 (16.0)	0.315
Heart failure, n (%)	44 (14.9)	15 (23.4)	5 (20.0)	0.216
Chronic kidney disease, n (%)	16 (5.4)	2 (3.1)	0 (0.0)	0.672
Chronic liver disease, n (%)	15 (5.1)	3 (4.7)	1 (4.0)	1.000
Dementia symptomatology, n (%)	Beta ± SE, 0.74 ± 0.26; p = 0.004*		Beta ± SE 0.77 ± 0.44; p = 0.076	
Independent	3 (1.0)	4 (6.3)	0 (0.0)	
I	15 (5.1)	6 (9.4)	0 (0.0)	
II	66 (22.4)	20 (31.3)	7 (28.0)	
III	136 (46.1)	22 (34.4)	12 (48.0)	
IV	64 (21.7)	10 (15.6)	5 (20.0)	
M	11 (3.7)	2 (3.1)	1 (4.0)	
Impairment in ADL, n (%)	Beta ± SE, 0.53 ± 0.27; p = 0.046*		Beta ± SE 0.51 ± 0.45; p = 0.257	
Independent	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
J	2 (0.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	
A	44 (14.9)	14 (21.9)	6 (24.0)	
B	157 (53.2)	37 (57.8)	10 (40.0)	
C	90 (30.5)	12 (18.8)	9 (36.0)	
Falls, n (%)	55 (18.6)	12 (18.8)	9 (36.0)	0.109
Fragility fracture, n (%)	109 (36.9)	28 (43.8)	8 (32.0)	0.493
Severe hypoglycemia, n (%)	14 (4.7)	6 (9.4)	1 (4.0)	0.310
Admission, n (%)	64 (21.7)	16 (25.0)	8 (32.0)	0.455

Values are expressed as means (SD) unless otherwise indicated.

ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; SD, standard deviation.

One-way ANOVA or Kruskal-Wallis followed by Bonferroni correction post hoc test were applied for continuous variables.

Univariate ordinal logistic regression analysis was used for ordinal scale.

\* P < 0.05 HbA1c lowest group versus middle group.

§ P < 0.05 HbA1c highest group versus middle group.



**Table 3. Factors associated with the severity of dementia symptomatology or impairment of ADL: multivariate ordinal logistic regression model\***

	dementia		ADL	
	Beta ± SE [95% CI]	<i>P</i> value	Beta ± SE [95% CI]	<i>P</i> value
Female sex	0.86 ± 0.23 [0.40–1.31]	<0.001	0.77 ± 0.25 [0.29–1.25]	0.002
Age (1 year)	0.01 ± 0.01 [-0.01–0.04]	0.292	0.01 ± 0.01 [-0.01–0.04]	0.295
BMI (1 kg/m <sup>2</sup> )	-0.08 ± 0.03 [-0.14–0.03]	0.003	-0.15 ± 0.03 [-0.20–0.09]	<0.001
Length of stay (1 month)	0.00 ± 0.00 [-0.01–0.00]	0.664	0.00 ± 0.00 [-0.01–0.01]	0.927
Cerebrovascular disease	0.21 ± 0.20 [-0.18–0.61]	0.286	0.62 ± 0.21 [0.21–1.04]	0.003
Chronic heart failure	-0.23 ± 0.26 [-0.74–0.28]	0.383	-0.02 ± 0.28 [-0.56–0.52]	0.941
Drugs (1 kind)	-0.07 ± 0.03 [-0.14–0.00]	0.041	-0.04 ± 0.04 [-0.11–0.03]	0.284
Diet therapy	-0.33 ± 0.20 [-0.71–0.06]	0.095	-0.02 ± 0.20 [-0.42–0.38]	0.932
HbA1c: ≥7, <8				
<7	0.55 ± 0.26 [0.04–1.06]	0.036	0.31 ± 0.27 [-0.23–0.84]	0.265
≥8	0.65 ± 0.45 [-0.23–1.52]	0.147	0.08 ± 0.47 [-0.83–1.00]	0.859

ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; SE, standard error.

\*Adjusted for age, gender, BMI, length of stay, medical history, total number of drugs, and diet therapy.

**Table 4. Factors associated with falls, fragility fracture and severe hypoglycemia: multivariate logistic regression model\***

	Falls		Fracture		Hypoglycemia	
	OR [95% CI]	<i>P</i> value	OR [95% CI]	<i>P</i> value	OR [95% CI]	<i>P</i> value
Female sex	0.54 [0.29–0.98]	0.042	1.79 [1.03–3.11]	0.040	0.76 [0.26–2.17]	0.605
Age (1 year)	1.05 [1.01–1.08]	0.022	1.05 [1.01–1.08]	0.005	1.02 [0.96–1.09]	0.464
BMI (1 kg/m <sup>2</sup> )	1.00 [0.92–1.08]	0.977	0.89 [0.84–0.96]	0.001	0.88 [0.76–1.02]	0.095
Length of stay (1 month)	0.99 [0.99–1.00]	0.105	1.00 [0.99–1.01]	0.784	1.00 [0.98–1.01]	0.531
Cerebrovascular disease	1.12 [0.64–1.97]	0.688	0.90 [0.57–1.43]	0.658	0.46 [0.14–1.49]	0.196
Chronic heart failure	1.10 [0.56–2.19]	0.766	1.10 [0.60–1.99]	0.765	0.67 [0.17–2.58]	0.558
Drugs (1 kind)	1.17 [1.07–1.29]	0.001	1.06 [0.98–1.14]	0.170	1.06 [0.90–1.25]	0.480
Diet therapy	0.86 [0.50–1.49]	0.589	0.92 [0.58–1.44]	0.703	2.02 [0.68–5.99]	0.204
Insulin	1.64 [0.70–3.84]	0.257	2.56 [1.19–5.51]	0.017	3.66 [1.13–11.93]	0.031
HbA1c: ≥7, <8						
<7	1.11 [0.53–2.30]	0.788	0.62 [0.34–1.12]	0.115	0.45 [0.15–1.34]	0.152
≥8	2.34 [0.76–7.24]	0.139	0.38 [0.13–1.11]	0.078	0.25 [0.02–2.87]	0.264

BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

\*Adjusted for age, gender, BMI, length of stay, medical history, total number of drugs, diet therapy, and insulin.

**Table 5. Dementia symptomatology across HbA1c tertiles according to anti-diabetic treatment: multivariable ordinal logistic regression model\***

	HbA1c (%)					
	<7%		≥7, <8		≥8	
	Beta ± SE [95% CI]	<i>P</i> value	Beta ± SE [95% CI]	<i>P</i> value	Beta ± SE [95% CI]	<i>P</i> value
Insulin (n=36)	1.91 ± 0.91 [0.13-3.69]	0.035	3.03 ± 1.40 [0.28-5.78]	0.031		
Rapid or Short (n=14)	25.75 ± 19.90 [-13.25-64.76]	0.196	51.68 ± 35.39 [-17.69-121.05]	0.144		
Intermediate or Long acting (n=31)	2.14 ± 0.94 [0.30-3.98]	0.023	2.26 ± 1.60 [-0.87-5.39]	0.157		
Both Rapid/Short and Intermediate/Long acting (n=9)	44.60 ± 151.21 [-251.76-340.96]	0.768				
AOD (n=268)	0.43 ± 0.30 [-0.16-1.02]	0.153	0.39 ± 0.51 [-0.61-1.39]	0.443		
DPP-IVi (n=190)	0.81 ± 0.36 [0.11-1.51]	0.023	1.31 ± 0.60 [0.14-2.48]	0.029		
DPP-IVi + SU (n=37)	2.14 ± 0.88 [0.41-3.87]	0.015	2.17 ± 1.26 [-0.29-4.64]	0.084		
DPP-IVi + insulin (n=18)	4.80 ± 1.95 [0.98-8.63]	0.014	-7.96 ± 5.47 [-18.67-2.76]	0.146		
DPP-IVi - insulin - SU (n=138)	0.51 ± 0.44 [-0.34-1.37]	0.241	1.43 ± 0.79 [-0.12-2.99]	0.071		
Sulfonylurea (n=73)	0.13 ± 0.57 [-0.99-1.24]	0.821	-0.55 ± 0.88 [-2.27-1.17]	0.533		
Metformin (n=33)	-1.49 ± 1.29 [-4.01-1.03]	0.246	-2.39 ± 2.00 [-6.30-1.53]	0.232		
α-glucosidase inhibitors (n=64)	1.39 ± 0.79 [-0.17-2.94]	0.080	0.67 ± 1.10 [-1.49-2.84]	0.543		
Thiazolidinediones (n=24)	4.26 ± 1.78 [0.76-7.75]	0.017	7.19 ± 4.25 [-1.13-15.52]	0.090		
TZD-insulin-SU (n=13)	34.93 ± 90.04 [-141.55-211.42]	0.698	257.20 ± 419.95 [-565.90-1080.29]	0.540		
No insulin + no AOD (n=103)	-0.15 ± 0.64 [-1.41-1.11]	0.816	-1.23 ± 1.52 [-4.21-1.76]	0.420		

AOD, anti-diabetic oral drugs; DPP-IVi, dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; HbA1c, glycosylated hemoglobin; SE, standard error; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinediones.

\*Adjusted for age, gender, BMI, length of stay, cerebrovascular disease, chronic heart failure, the number of total drugs and diet therapy.