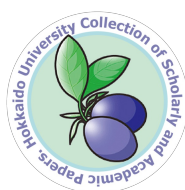




Title	第1章 総論 : 診断と診療の流れ
Author(s)	三好, 秀明
Relation	これでスッキリ!糖尿病治療薬の効果的活用 : 基本から最新エビデンスまで (ISBN: 978-4-909888-05-1, 三好秀明編著, 2019年刊)
Issue Date	2019-10
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78857
Rights(URL)	http://www.igakutokangosha.jp/?pid=145430210
Type	book part
File Information	9-32.pdf



総論：診断と診療の流れ

1 2型糖尿病患者の診断と診療の流れ

1) 初診時

基本情報（病歴）聴取

身長、体重（現体重、既往最大体重、20歳時体重）、ウエスト周囲長、血圧
既往歴、家族歴、生活習慣（食事・運動習慣、喫煙・飲酒など）

〈確定診断前のケース〉

- ・ 診断のための検査（血糖値とHbA1c、高血糖症状、眼底検査）（図1）

〈診断が既についているケース〉

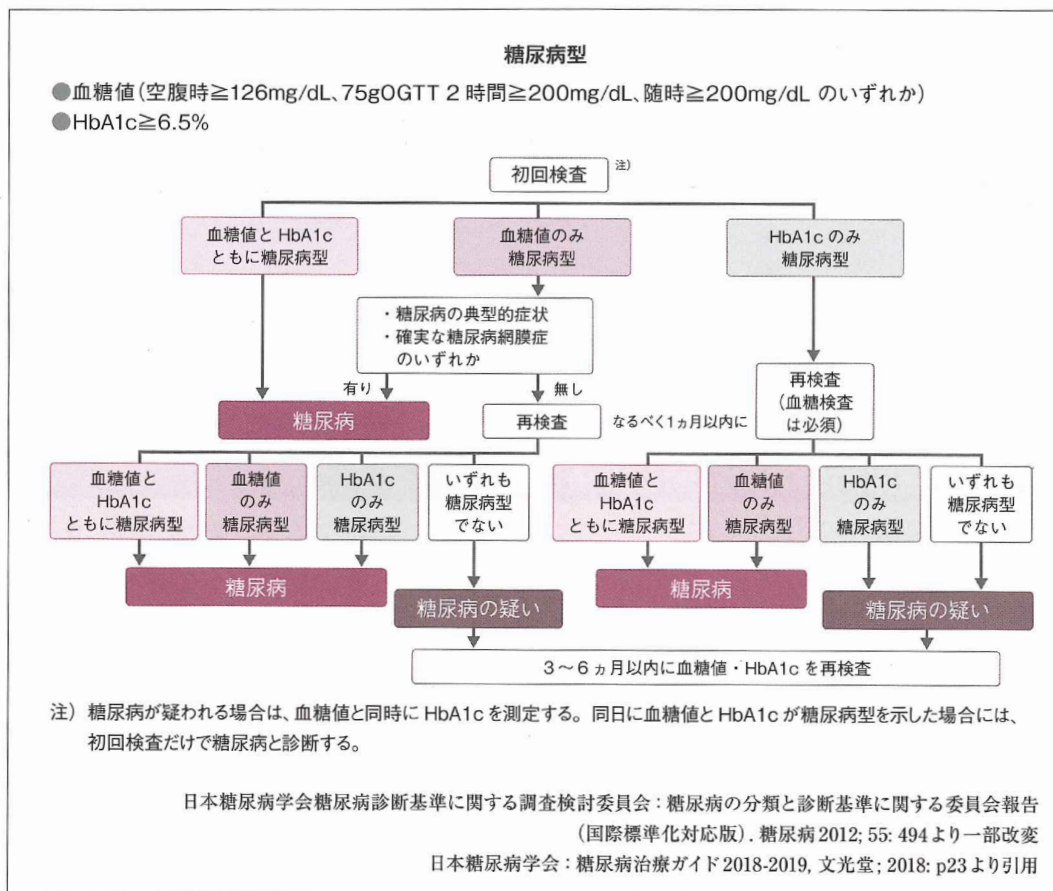
- ・ 病態を把握するための検査（詳細は後述）
- ・ 合併症進行度の検査を予約する
- ・ 食事療法を開始する（食事カロリーなどの設定と栄養指導）（後述）
- ・ 運動療法を開始する（禁忌がなければ）
- ・ 自覚症状が強ければ、治療薬も投与（投与順など後述）
- ・ HbA1c>10%では、入院加療や専門病院紹介も考慮、インスリン分泌低下患者では初診時からインスリン導入の検討が必要（尿ケトン体陽性もしくは随時血糖400mg/dL程度では導入必須）

2) 2回目受診

重要事項：検査結果から、個人個人の2型糖尿病の「病態（インスリン分泌能など）」と「病期（合併症進行度など）」を把握する

- ・ 当日の血液検査・尿検査とともに必ず体重測定はセットで毎回
- ・ 初診後の食事・運動療法の取り組み、生活習慣の改善状況を評価する
- ・ 状況をみて、糖尿病治療薬の追加を検討する

図1 糖尿病の臨床診断のフローチャート



3) 3回目以降受診

- ・血液検査・尿検査、体重測定
- ・食事・運動療法の取り組み、生活習慣の改善状況を評価する

HbA1cが改善なく体重が増えている時 ⇒ 食事過多であり食事指導強化

HbA1cが改善なく体重も増えていない時 ⇒ 3ヵ月を目安に糖尿病治療薬の追加検討

2 糖尿病患者特有の病歴聴取の注意点(ほかと違う点)

- ・現病歴：できるだけ糖尿病発症時期、合併症の進行程度を推定できるような聴取をする。
- ・既往歴、服用歴：瘧疾患、肝疾患、胃切除後、内分泌疾患などの糖代謝異常を引き起こす基礎

疾患の有無や原因となりうる使用薬剤の有無を確認。

- ・ **体重歴**：20歳時の体重、既往最大体重とその年齢、体重の経過を聴取。食事などの変化がないようであれば、既往最大体重を少し過ぎたあたりが糖尿病発症時期と推定できる。また、体重が20歳時より10kg以上増加あれば、おそらくそれ（内臓脂肪増加）が発症原因であり解決すべき問題点の1つになる。

- ・ **生活歴**：

喫煙歴、飲酒量と内容について

運動習慣の内容。仕事や日常生活での活動量、通勤手段と時間。

食生活については詳細に聴取する。1日の食事回数と時間、各食事の量と内容。就寝時間と夕食時間の間隔。間食・夜食の頻度と内容。嗜好品や外食頻度と内容。

薬の内服アドヒアランス。家族構成とキーパーソン。

妊娠・出産の予定（使用薬剤の選択に影響する）。予定がある時は専門機関に紹介。

- ・ **身体所見**：足症状の確認、視診。アキレス腱反射（**図2**）、振動覚は初診時にきちんとしておく必要がある。とくにアキレス腱反射は客観性に優れ世界的な標準検査になっている。振動覚はC128音叉で感知時間10秒以上を正常として半定量的判定が可能であるため広く実施されている（神経障害の診断には、足症状、アキレス腱反射、振動覚の3つが重症）。

図2 アキレス腱反射の実施法

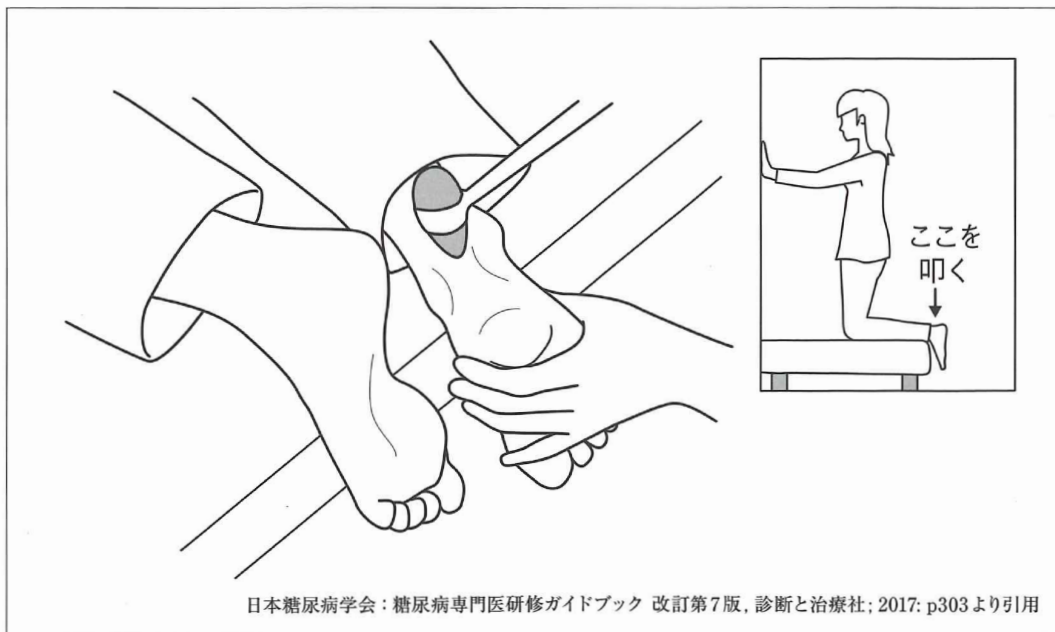


表1 眼底検査の受診目安時期

眼科医に定期的診察を依頼する。受診間隔は以下が目安となる。

正常（網膜症なし）	1回/6～12ヵ月
単純網膜症	1回/3～6ヵ月
増殖前網膜症	1回/1～2ヵ月
増殖網膜症	1回/2週間～1ヵ月

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019, 文光堂; 2018: p84より引用

- ・**眼底検査**：最近の検査時期と結果の確認。受診目安時期（表1）を超えているようであれば、初診時に眼科への紹介状を作成し、2回目受診までに眼科受診するように手渡す。すべての糖尿病患者は、全く自覚症状がなくて異常を指摘されたことがなくても、最低1年に1回は眼底検査が必要なので注意。
- ・**関連疾患の評価**：脂質異常症、高血圧の厳格管理は2型糖尿病患者ほどより重要になる。肥満患者では肥満関連11疾患（耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、脂肪肝、月経異常および妊娠合併症、睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、整形外科的疾患、肥満関連腎臓病）の合併も評価する。

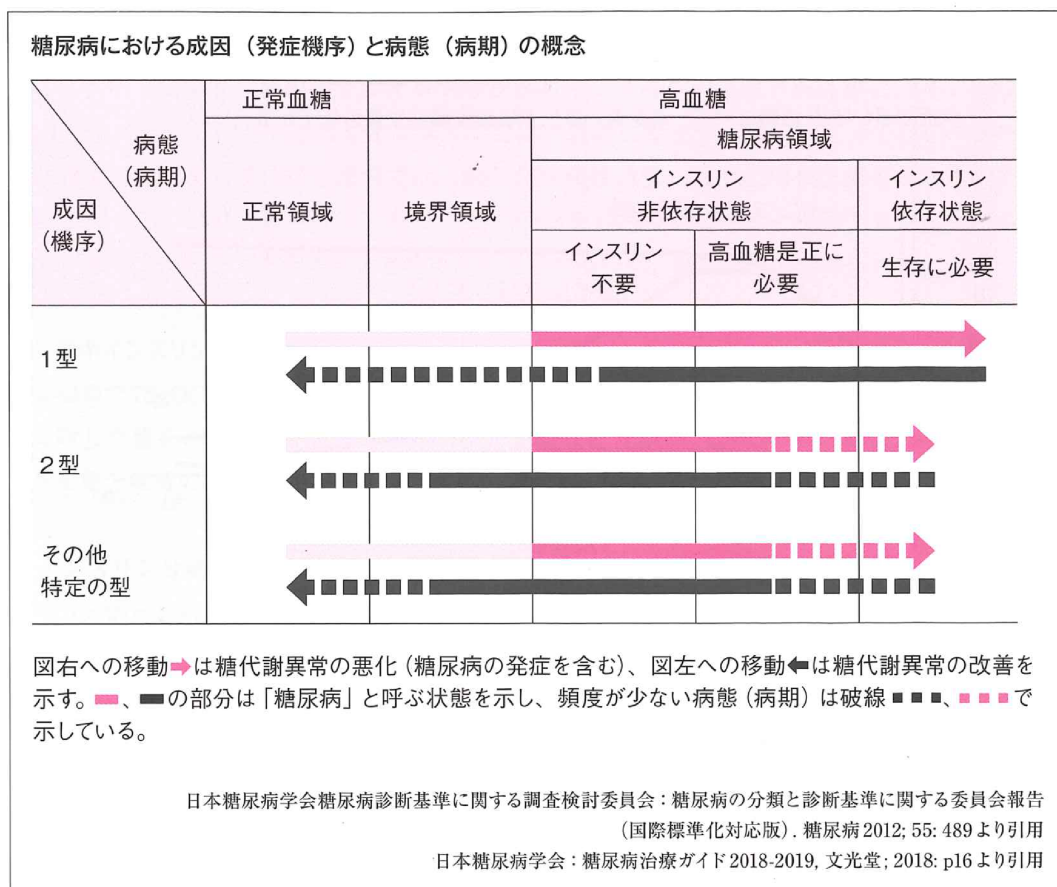
3 2型糖尿病の病態把握

「病態」というと難しく聞こえるが、簡単に「インスリン分泌能とインスリン抵抗性の状態」と置き換えて考えても大きな問題はない。ただし、腎疾患、肝硬変などの合併疾患については、それぞれの疾患の病態の考慮が必要である。適切な糖尿病治療薬の選択をするうえで、患者個々の病態を把握しておくことは重要で、初診時はもちろん、日常診療中に血糖管理増悪などの変化があった際にも評価することが好ましい。

1) インスリン分泌能（インスリン非依存/依存状態）

糖尿病患者をみたときに、まずほとんどは2型糖尿病であるが、その他特定の型による糖尿病と1型糖尿病の除外（成因分類）は必要である（妊娠糖尿病は鑑別容易）。そのうえで、2型糖尿病と診断した後は、インスリン非依存状態かインスリン依存状態かの判別が重要である（図3）。2型糖尿病でも、感染や清涼飲水の多飲によりケトアシドーシスに至り、救命のためにインスリンが必要な状態（インスリン依存状態）になることがある。最近登場したSGLT2阻害薬を内服している際には、シックデイや極端な糖質制限、脱水、過度のインスリン減量などを契機として、正常血糖ケトアシドーシス（血糖が250mg/dL未満）を来すケースもあり特に注意が必要である（第3章各論参照）。

図3 成因分類とインスリン非依存／依存状態

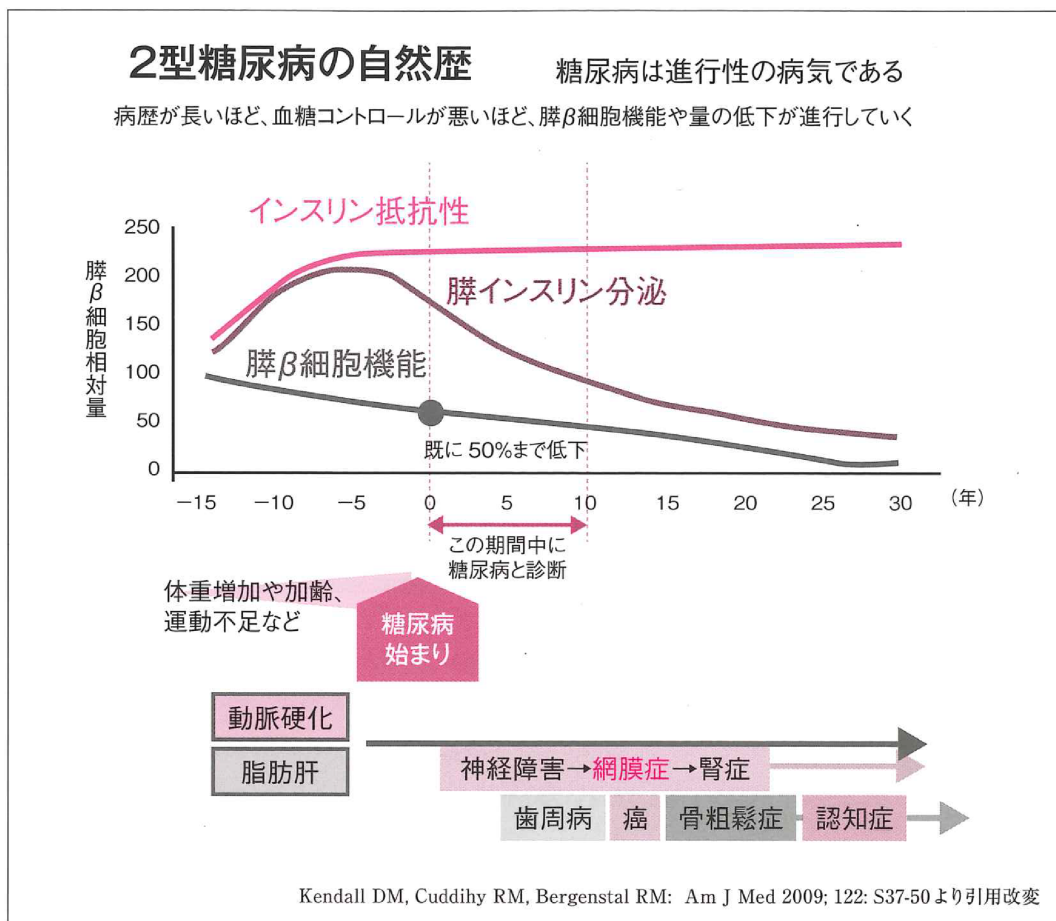


一見2型糖尿病のように発症初期は経口血糖降下薬が有効であるが実は1型糖尿病という1型糖尿病が存在する。緩徐進行1型糖尿病（slowly progressive IDDM: SPIDDM）、欧米では潜在性成人自己免疫性糖尿病（latent autoimmune diabetes in adult: LADA）と呼ばれるタイプの1型糖尿病である。このような例では治療に早期にインスリンを導入したほうが、その後のインスリン分泌能の進行的低下を遅延できるとするエビデンスがあり¹⁾、診断がついた場合には専門医への相談が必要である（図4）。GAD抗体やICAなどの膵島関連自己抗体が陽性であることが特徴であり、初診の際に1型糖尿病の疑いとしてGAD抗体を採っておくことで鑑別が可能である。

2) インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは、血中インスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態をいう。インスリン受容体数の減少やインスリンがインスリン受容体結合後の細胞内情報伝達の障害、インスリン拮抗物質の存在などがあるが、そもそもの原因としては、内臓脂肪増加による悪玉アディポカインの増加や高血糖状態の持続によることが多い。

図4 インスリン分泌の経年的低下



4 必要な血液・尿検査

初診時から必要な検査としてはインスリン分泌能や抵抗性を評価する検査、合併症の進行状態（病期）を評価する検査がある。

普段の日常診療では、血糖値、HbA1c、尿蛋白、尿ケトン体、3ヵ月に1度の頻度で尿中微量アルブミン・クレアチニン比の検査が最低必要である。脂質異常や肝機能・腎機能の検査も異常値があれば毎回の検査が好ましい。

1) インスリン分泌（予備）能の評価

膵β細胞からのインスリン分泌には、空腹時の基礎分泌と食後の追加分泌がある。2型糖尿病では初期には主に追加分泌の遅延・低下があり、進行するにつれ基礎分泌も低下してくる。インスリン分泌能は、血中インスリンと血中および尿中Cペプチド（CPR）のどちらかをを用いて評価

するが、インスリン注射を実施中は血中インスリン値があてにならないので、CPRを用いて評価する。

Cペプチドは膵β細胞内でプロインスリンからインスリンが生成される際に、インスリンと1:1で生成され分泌されるのでインスリン分泌の評価に役立つ(図5)。しかし、Cペプチドは腎排泄されるため腎機能低下患者では、血中CPR偽性高値、尿中CPR偽性低値となるので注意が必要である。また、血中インスリンと血中CPRを同月に測定すると保険で査定を受けるので注意が必要である。どちらかを3ヵ月あけて測定するのは、保険診療で認められている。

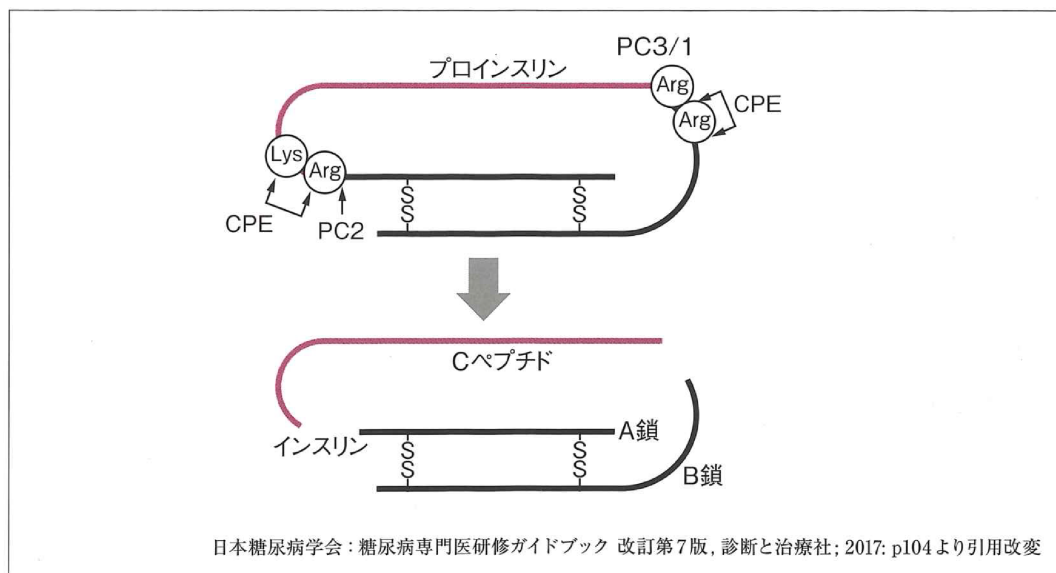
(1) 血中インスリンを使った評価方法

- ・病初期で75gOGTTを行った場合は、負荷後30分の血中インスリン増加量を、血糖値の増加量で除した値を、インスリン分泌指数 (Insulinogenic Index : II) といい、インスリン分泌のうち初期分泌能の指標として用いられている。

インスリン分泌指数 (II) = Δ 血中インスリン値 (30分値 - 0分値 $\mu\text{U/mL}$) / Δ 血糖値 (30分値 - 0分値 mg/dL)

* 糖尿病患者ではこの値が0.4以下となり、境界型でも0.4以下であれば糖尿病への進展率が高いとされている。

図5 プロインスリンのプロセッシングとCペプチド生成



- ・頻用されているのはHOMA (homeostasis model assessment) - β である。

$\text{HOMA-}\beta = \text{早朝空腹時インスリン値} \times 360 / (\text{空腹時血糖値} - 63)$

* 正常は40以上で、25未満はインスリン分泌能低下と考えられる。

(2) 血中・尿中CPR (Cペプチド) を使った評価方法

・早朝空腹時血中CPR値

健常人では血糖値も低いので、正常値は1.0～2.0ng/mL程度であるが、インスリン非依存状態の2型糖尿病患者525人での検討では、 $2.17 \pm 0.93\text{ng/mL}$ であった⁶⁾。1.0ng/mL未満はインスリン分泌能低下、0.6ng/mL未満はインスリン依存状態と考えられる（インスリン治療が必須）³⁾。血中CPRを血糖値で補正したCPRインデックスも頻用される。

- ・CPRインデックス (CPI) = 空腹時CPR (ng/mL) $\times$ 100 / 空腹時血糖値 (mg/dL)

* 正常は2以上、1.5未満はインスリン分泌低下

・SUIT (secretory units of islets in transplantation) index

$\text{SUIT index} = 1500 \times \text{空腹時CPR} / (\text{空腹時血糖値} - 61.7)$

* 健常人では100程度であり、インスリン治療が必要とされるのは20～23以下とされている^{5) 6)}。

・グルカゴン負荷試験

早朝空腹時にグルカゴン1mg静注前と静注6分後に採血する（CPRと血糖）。インスリン分泌能評価のゴールドスタンダードであり、外来でも行える（表2）。

* 6分後の血中CPR値と前値の差を計算し、差が1.0ng/mL未満であればインスリン分泌能低下、0.5ng/mL未満はインスリン依存状態と考えられる（前述）。

・朝食2時間後CPR

グルカゴン負荷試験を行う余裕がない時には、グルカゴン負荷試験6分後CPR値と朝食2時間後CPRが相関することとで、参考値として簡便的に利用することもある³⁾。

- ・24時間尿中CPRは入院中の畜尿検体を用いて評価するが、細菌汚染によるCペプチド分解を避けるために、低温畜尿、防腐剤（チッカソーダ（炭酸Na）もしくはアジ化ナトリウム）の添加が必要である。また蓄尿不十分による偽性低値にも注意が必要で、常にクレアチニン補正値も参考にする。40 μg /日以上は正常で、24時間排泄量が20 μg /日以下はインスリン依存状態の目安となるが、十分なインスリン投与により血糖が正常化している状態では腓インスリン分泌は抑制され偽性低値を示すこともある。上記検査条件などの理由による変動の大きい検査でもあり、血中CPR値も含め総合的に複数回評価が必要である。

表2 CPRによる依存状態の目安

A. CPRによるインスリン依存性の目安

	空腹時血清 CPR (ng/mL)	尿中 CPR (μg/日)
インスリン依存性	0.6未満	20以下

日本糖尿病学会：糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版，診断と治療社；2017：p105より引用改変

B. グルカゴン負荷試験による糖尿病患者のインスリン分泌予備能の推定

血清 CPR 6分値 (ng/mL)	Δ CPR (負荷後の増加) (ng/mL)	評価
> 4.0	> 2.0	予備能 (比較的) 保持
2.0 ~ 4.0	1.0 ~ 2.0	予備能低下
< 2.0	< 1.0	インスリン依存状態に近い
< 1.0	< 0.5	インスリン依存状態

日本糖尿病学会：糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版，診断と治療社；2017：p137より引用

2) インスリン抵抗性の評価

インスリン抵抗性の評価も血中インスリン値を用いて評価するので、インスリン分泌能とインスリン抵抗性は、同時に評価が可能である。インスリン注射製剤で治療中の患者では血中インスリン値が使えないため、入院下でインスリン製剤を wash out できた状態でのグルコースクランプ法でしか評価が難しい。しかし、定量的評価が必要ないのであれば、検査をしないまでも、内臓脂肪型肥満を呈する患者や脂肪肝を合併している患者では、インスリン抵抗性があると考えて問題ないとする。アジア人では BMI 23kg/m²以上が一つの目安になる⁷⁾。

・ 早朝空腹時血中インスリン値は2 ~ 10μg/dLが正常であり、15μU/mL以上あれば明らかなインスリン抵抗性の存在が考えられる。

・ 頻用されているのは HOMA (homeostasis model assessment) -IR である。

HOMA-IR = 空腹時インスリン値 (μU/mL) × 空腹時血糖値 (mg/dL) / 405

* 正常は1.6以下で、2.5以上はインスリン抵抗性があると考えられる。高値ほどインスリン抵抗性が高い。

・ グルコースクランプ法

インスリン抵抗性を評価するうえでのゴールドスタンダードであるが、高額な人工臓器機

器が必要で限られた施設でしかできないことと、1回に数時間以上かかることで汎用は不可能である。インスリン持続注入による正常血糖クランプ下で外部からの糖注入率（GIR; glucose infusion rate）から、主に筋のブドウ糖取り込み（筋のインスリン抵抗性）をみるが、ブドウ糖負荷試験との組み合わせで、肝のブドウ糖取り込み能も測定可能である。GIR低値ほどインスリン抵抗性が高く、GIR7以上が正常で、5未満でインスリン抵抗性があると考えられる。

- ・その他、**Matsuda index**（75gOGTTの際の血糖値と血中インスリン値の平方根を用いて計算する）⁸⁾、**QUICKI**（quantitative insulin sensitivity index）（ $1/\{\log \text{空腹時血中インスリン値} + \log \text{空腹時血糖値}\}$ ）や、**SSPG法**（steady state plasma glucose）、**IVGTT/minimal model test**といった方法（ブドウ糖点滴やサンドスタチン投与、インスリン投与など入院下での煩雑な手技が必要な評価方法）もあるが、これらは成書を参照いただきたい³⁾。

3) 血中グルカゴン

グルカゴンは膵 α 細胞から分泌され肝糖産生増加により血糖値を上昇させるホルモンであり、同時にグルコースにより分泌抑制を受け、インスリン分泌も刺激するホルモンである。胃運動低下や脂肪分解、ケトン体合成促進などの作用が知られているが、アミノ酸による分泌刺激を受け食後のアミノ酸代謝に関与することも報告されてきている。2型糖尿病では α 細胞数の増加や α 細胞の機能異常（高血糖状態での分泌増加、低血糖時の分泌不全）があることが明らかになっており（第3章後述）、相対的なインスリン作用不全とともに2型糖尿病の病態形成に重要である（図6）。群馬大学の北村らは、2型糖尿病だけでなく境界型の患者も早朝空腹時グルカゴンの異常高値を呈していることを報告しており、糖尿病発症前からグルカゴン分泌異常が起こっていることを示唆している。また、2018年以前に一般的に行われていた血中グルカゴンの測定は、グルカゴン以外のペプチドに交差する抗体が使用されており測定結果が正しくなかったことが明らかになった。サンドイッチELISA法で行うようになったメルコディア社の新測定法の登場により血中グルカゴンの測定はかなりの改善がみられるようになったが、使用する抗体がまだ完全ではないとも言われている。最も正確に計測できるLC-MS/MS法はコストと時間の面で市販化はできていないため⁹⁾、メルコディア社の測定法を用いるしかないのが現状である。

4) 合併症、併発症を評価するための検査

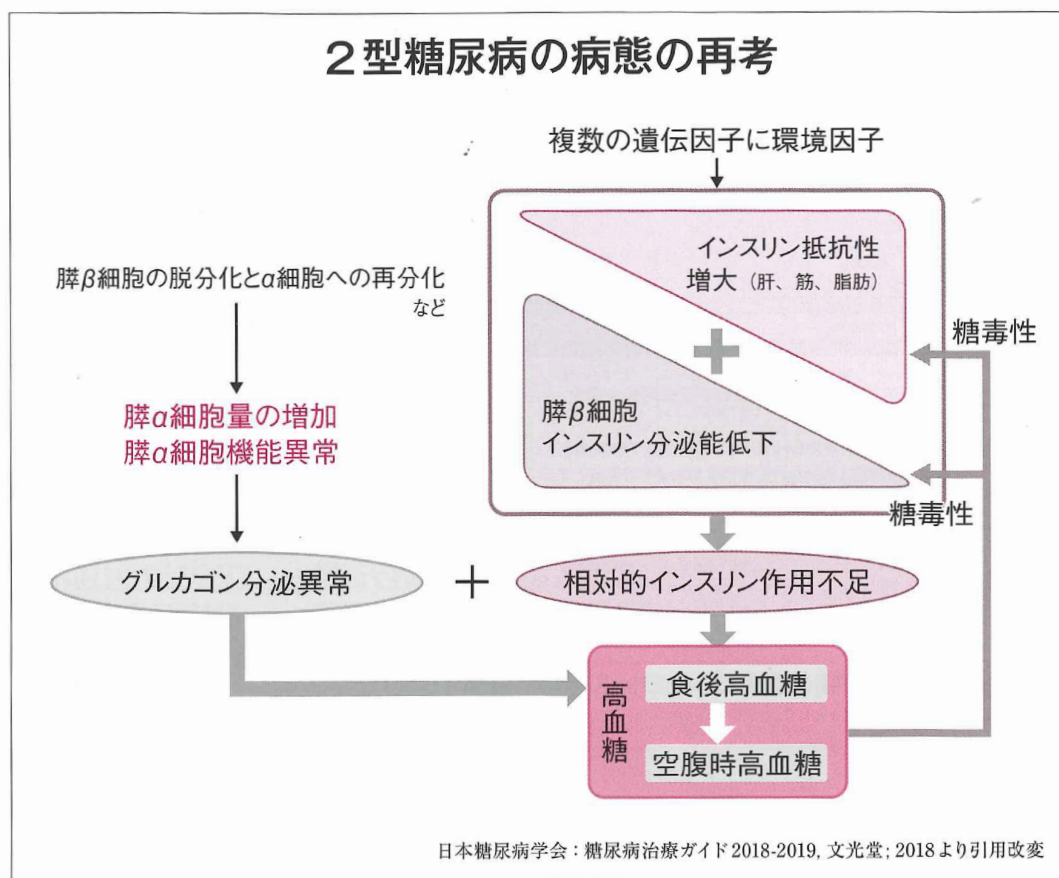
神経障害： 足症状問診、アキレス腱反射・膝蓋腱反射、振動覚

網膜症： 眼底検査

腎症： 尿中微量アルブミン/クレアチニン比（3ヵ月毎）、尿蛋白、eGFR

大血管合併症：胸部X線、心電図、CAVI/ABI、頸動脈エコー検査

そのほか、NAFLD/NASH（腹部エコー）、歯周病（歯科受診）、骨粗鬆症（骨密度、骨代謝マーカー）、など



5 管理目標

10年ほど前に欧米で相次いで報告された ACCORD 試験などの結果から、ある程度病期の進んだ患者において、インスリンなどで厳格な血糖管理をし過ぎることがかえって死亡リスクを上昇させることが明らかになった（第2章）。その結果、日常診療で必ず検査する HbA1c については、SU薬やインスリン製剤などの低血糖リスクのある薬剤を使用している患者に対しては、HbA1c 値を下げ過ぎないことが全世界的にひろく推奨されることとなった。わが国では、熊本宣言2013の中で、合併症予防のための HbA1c 管理目標値として7.0%未満、治療強化が困難な際には8.0%未満が推奨されることになった（図7）。特に高齢者は低血糖の自覚症状も出にくいことから、日本糖尿病学会と日本老年医学会から共同で出された高齢者糖尿病診療ガイドライン2017の中で、認知機能と ADL の状況に応じた HbA1c 管理目標値の変更がなされ、インスリンや SU薬などの低血糖リスクのある高齢者では HbA1c の 目標下限値も設定されることになった（図8）。さらに最近になって、日本老年医学会から DASC-21（地域包括ケアシステムのための認知

図7 血糖コントロール目標

コントロール目標値 ^{注4)}			
目 標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019、文光堂；2018：p29より引用

図8 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)

患者の特徴・ 健康状態 ^{注1)}		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
		①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度 認知症 または ②手段的ADL低下、 基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や 機能障害
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)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳未満 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

日本糖尿病学会・日本老年医学会：高齢者糖尿病治療ガイド2018、文光堂；2018：p103より引用

表3 認知・生活機能質問票 (DASC-8)

認知・生活機能質問票 (DASC-8)							
Assessment Sheet for Cognition and Daily Function-8 Items (i.e. the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-8 Items)							
(© 日本老年医学会 2018)							
記入日		年		月		日	
ご本人の氏名:		生年月日:		年		月	
本人以外の情報提供者氏名:		(本人との続柄:		記入者氏名:		(職種:	
		1点		2点		3点	
		4点		評価項目		備考欄	
A	もの忘れが多いと感じますか	1. 感じない	2. 少し感じる	3. 感じる	4. とても感じる	導入の質問 (評価せず)	
B	1年前と比べて、もの忘れが増えたと感じますか	1. 感じない	2. 少し感じる	3. 感じる	4. とても感じる		
1	財布や鍵など、物を置いた場所がわからなくなることがあります	1. まったくない	2. ときどきある	3. 頻繁にある	4. いつもそうだ	記憶	近時記憶
2	今日が何月何日かわからないときがあります	1. まったくない	2. ときどきある	3. 頻繁にある	4. いつもそうだ	見当識	時間
3	一人で買い物はできますか	1. 問題なくできる	2. だいたいできる	3. あまりできない	4. まったくできない	手段的 ADL	買い物
4	バスや電車、自家用車などを使って一人で外出できますか	1. 問題なくできる	2. だいたいできる	3. あまりできない	4. まったくできない		交通機関
5	貯金のお出し入れや、家賃や公共料金の支払いは一人でできますか	1. 問題なくできる	2. だいたいできる	3. あまりできない	4. まったくできない	基本的 ADL	金銭管理
6	トイレは一人でできますか	1. 問題なくできる	2. 見守りや声がけを要する	3. 一部介助を要する	4. 全介助を要する		排泄
7	食事は一人でできますか	1. 問題なくできる	2. 見守りや声がけを要する	3. 一部介助を要する	4. 全介助を要する	基本的 ADL	食事
8	家のなかでの移動は一人でできますか	1. 問題なくできる	2. 見守りや声がけを要する	3. 一部介助を要する	4. 全介助を要する		移動

DASC-8: (1~8項目まで) の合計点
点/32点

参考: 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c) におけるカテゴリ分類と DASC-8 の合計点の関係
 カテゴリ I (認知機能正常かつ ADL 自立): 10 点以下
 カテゴリ II (軽度認知障害 ~ 軽度認知症または手段的 ADL 低下、基本的 ADL 自立): 11-16 点
 カテゴリ III (中等度以上の認知症または基本的 ADL 低下または多くの併存疾患や機能障害): 17 点以上
 本ツールはスクリーニングツールのため、実際のカテゴリ分類には個別に評価が必要

注意点

- DASC-8は、原則的に、メディカルスタッフ、介護職、または医師が対象の方をよく知る家族や介護者に、対象者の日常生活の様子を聞きながら、認知機能障害や生活機能障害に関連する行動の変化を評価します。家族や介護者に質問することができない場合には、対象者本人に日常生活の様子を質問しながら、追加の質問をしたり、様子を観察したりして、調査担当者自身の判断で対象者の状態を評価します。
- 必ず、DASC-8の使用のためのマニュアルを読んでから、使用して下さい。
- DASC-8による認知機能やADLの評価はあくまでスクリーニングですので、認知機能、手段的ADL、基本的ADLなどの詳細な評価については個別に行うことを推奨いたします。

Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, et al: Geriatr Gerontol Int 2018; 18: 1458-62 より引用

症アセスメントシート)の短縮版であるDASC-8(認知・生活機能質問票)(表3)を用いて、この認知機能についてのカテゴリ分類ができることが発表された。DASC-8の合計点が10点以下でカテゴリI、11~16点でカテゴリII、17点以上でカテゴリIIIの可能性が高いと判定できるとのことで、今後このDASC-8が外来スクリーニング検査として汎用されることになると考えるが、聞き取りや評価の仕方にいくつか決まりがあるため、マニュアルの基に正しく実施することが重要である。

糖尿病患者における動脈硬化性疾患の最大リスク因子は脂質異常であり、単なる「血糖屋」にならないよう常に集学的なリスク管理(後述)を行っていくことが重要である。腎臓障害や脳卒中の予防のためには高血圧管理も重要である。喫煙患者には禁煙を繰り返し勧め、了承が得られた場合には禁煙外来への紹介を積極的に行うべきである。

HbA1cの管理目標値は達成が必須ではないが、2、3ヵ月を目安として目標に近づけないときには、薬物療法のステップアップを考慮する必要がある。昨今、問題となっているClinical Inertia（臨床的慣性）は、患者の治療強化の必要性があることを医師・患者・スタッフが認識していながら、そのままの治療を続けてしまうことである。治療強化の遅れにより合併症がより進行することも報告されており、患者の健康寿命を考えたときに無策で管理不良のまま、ただ待つことは患者のためにはならず許されることではない。治療のステップアップが困難であれば、専門医への紹介など策を講じるべきである。

1) HbA1cの限界とグリコアルブミン (GA) 測定

HbA1cは過去1～2ヵ月間の平均血糖値を反映する重要な指標であるが、ときにその値があるにならないことがある。最も正しいのは血糖値であり、血糖値とHbA1c値に乖離がみられるときにはHbA1c値が正しい値を示していないことを疑う必要があり、一度でよいのでHbA1cとグリコアルブミン (GA) を同時測定することをお薦めする（保険ではどちらか片方が査定される）。GAを3で割ると本来HbA1c値に近い値になるはずであるが、かけ離れている時にはHbA1cが正しい値を示していないということがより強く示唆される。そのような際は専門医へ相談するのがよい。HbA1c値と平均血糖値が乖離するときに予想される疾患や病態を表4に示した。

GAは過去2週間程度の平均血糖値を反映する指標であるが、アルブミンがヘモグロビンに比較して10倍糖化されやすいという性質からHbA1cよりも食後高血糖や血糖日内変動を鋭敏に反映するとも言われている。食後高血糖が著しい場合はGA/HbA1c値がやや大きくなることもあるが、HbA1c値の異常をマスクするほど3からかけ離れた値にはならない。GA/HbA1c値は2.8以上を血糖変動が大きいとする報告がある¹²⁾。

2) 集学的リスク管理

Steno-2 study¹³⁾やJ-DOIT3¹⁴⁾、JDCS¹⁵⁾といった欧米と日本での大規模臨床研究によって、脂質や血圧、肥満、喫煙などの動脈硬化リスク因子を集学的に管理することの重要性が示されている。動脈硬化性疾患の発症・進展予防には、高LDLコレステロール (LDL-C) 血症や高中性脂肪

表4 HbA1c値と平均血糖値の間に乖離があるとき

HbA1c値が高め	HbA1c値が低め	どちらにもなり得るもの
●急速に改善した糖尿病 ●鉄欠乏状態	●急激に発症・増悪した糖尿病 ●鉄欠乏性貧血の回復期 ●溶血 (赤血球寿命↓) ●失血後 (赤血球生成↑)、輸血後 ●エリスロポエチンで治療中の腎性貧血 ●肝硬変 ●透析	●異常ヘモグロビン症

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019, 文光堂; 2018: p11より引用

図9 2型糖尿病患者の冠動脈疾患リスク因子

JDCS(1998-2004) 日本			UKPDS 23(1991-1997) イギリス		
順位	リスク因子	p値	リスク因子	p値	
第1位	LDL-C	0.0001	LDL-C	<0.0001	脂質異常
第2位	TG	0.003	HDL	0.0001	
第3位	HbA1c	0.068	HbA1c	0.0022	糖尿病
第4位	sCPR	0.072	sBP	0.0065	
第5位	喫煙		喫煙	0.056	

脳卒中では、高血圧が第1位

Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3448-56
Turner RC, Millns H, Neil HA, et al: BMJ 1998; 316: 823-8より引用

血症の管理は、HbA1c管理よりむしろ重要であり（図9）、下記の目標設定がされている。脂質や血圧に関しては、生活習慣の影響よりも薬物療法の効果のほうが大きく、適切な投薬によりほとんどの患者は管理良好となる。糖尿病患者にこそ、これらの治療介入を遅らせてはいけない。

血圧管理¹⁶⁾

130/80mmHg未満（家庭血圧では125/75mmHg未満）

脂質管理¹⁷⁾

LDL-C 120mg/dL未満

（高リスク因子の重積があれば一次予防でも（*） 100mg/dL未満

冠動脈疾患の既往のある場合には 100mg/dL未満

冠動脈疾患の既往があり、高リスク病態の合併がある場合には70mg/dL未満）

（*）一次予防でも糖尿病患者で家族性高コレステロール血症（FH）または以下の特徴を複数合併する場合はLDL-C<120mg/dLを必須とし、LDL<100mg/dLを目標とする。（脳梗塞の既往、細小血管合併症、血糖管理不良状態の持続、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）

non HDL-C LDL-Cに+ 30mg/dL

中性脂肪 150mg/dL未満

HDL-C 40mg/dL以上

6 食事療法があつての糖尿病治療薬

2型糖尿病の診断後、ただちに開始になるのが食事療法である（表5）。薬物療法の開始もしくは強化前に、まず何があつても食事療法の徹底が必要になる。食事療法が実践できていないまま投薬しても治療効果はうまく出せない。糖尿病治療薬にはHbA1c低下作用が認められないものはなく、よく薬が効かないと話している医師のほとんどは食事指導が十分に実行できていないことが原因であると想像できる。

肥満患者こそ食事療法が必要であるが、肥満患者こそできないのが現状である。栄養指導を繰り返したり、糖尿病教育入院に参加してもらったりすることが大事だが、時には短時間作用型のGLP-1受容体作動薬（後述）などで無理やり食欲を抑えることも必要になってくる。最近では肥満外科手術も保険適応になり有効な治療方法になっている（後述）。

逆に痩せ型の糖尿病患者や高齢者ではサルコペニアやフレイルも問題になってくる。図10に示す通り、最近のデータではむしろ高齢者ではBMI 25kg/m²程度の方が死亡率が少ないことが明らかになってきた。従来、標準体重BMI 22kg/m²を基準に、身体活動量を乗じて一律にエネルギー摂取量を設定してきたが、我が国の糖尿病患者の病態の多様化と高齢化に伴って、栄養指導も個別化を目指した柔軟な対応が必要となっており、高齢者ではフレイル予防の観点から摂取エネルギー目標を上げ、病態や喫食状況を加味した弾力的な対処が必要になってきた。痩せている高齢者ではもともと食べてはしくても多く食べられない患者も多く、2019年の糖尿病学会において、高齢者糖尿病患者における食事療法の見直しをしていくことと暫定案が発表された。しかし、より慎重な検討が必要であるとの結論に至り、本暫定案は取り下げられ、その後改定案が発表された（表6）。

また、痩せている患者では、骨格筋の維持・増量のため肉などに含まれるロイシンなどの良質なアミノ酸を十分に取り入れること、歩行などの有酸素運動だけではなく、スクワットやかかと

表5 栄養指導の基本

初診時の食事指導のポイント

これまでの食習慣を聞きだし、明らかな問題点がある場合はまずその是正から進める。

1. 腹八分目とする。
2. 食品の種類はできるだけ多くする。
3. 脂質は控えめに。
4. 食物繊維を多く含む食品（野菜、海藻、きのこなど）を摂る。
5. 朝食、昼食、夕食を規則正しく。
6. ゆっくりよくかんで食べる。
7. 単純糖質を多く含む食品の間食を避ける。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019、文光堂、2018；p44より引用

図10 年齢別の総死亡とBMIの関係

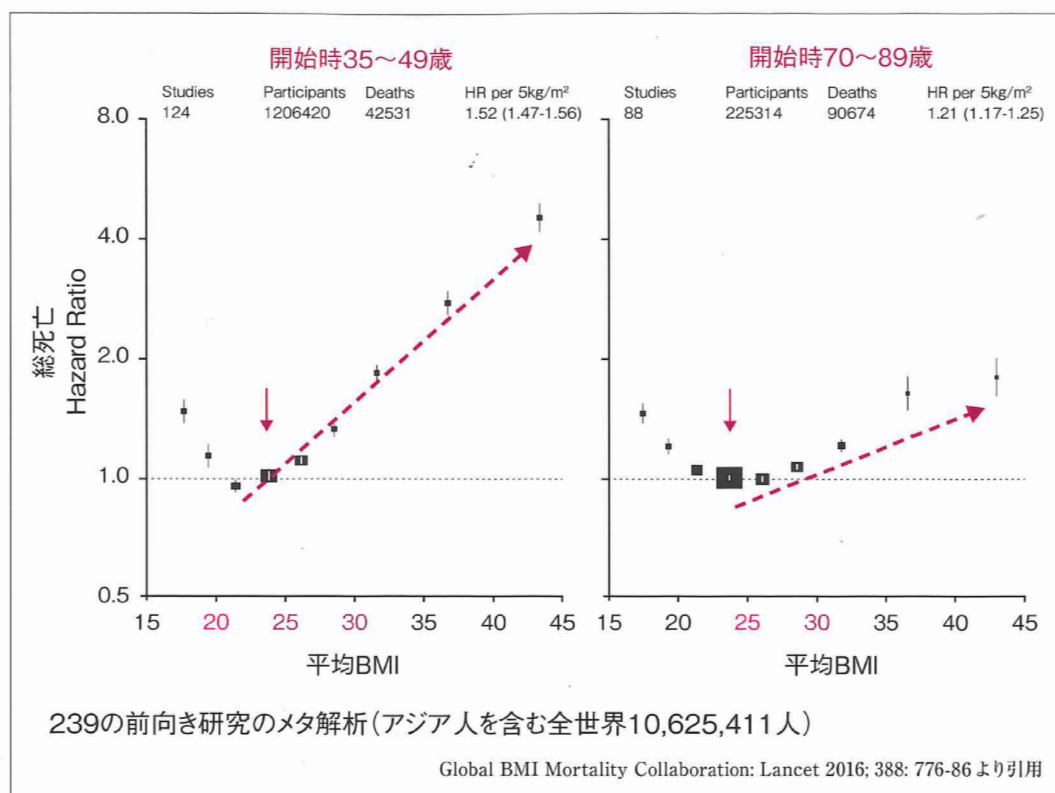


表6 カロリー設定方法(暫定案→改定案)

〈総エネルギー摂取量の目安〉

総エネルギー摂取量 (kcal/日) = 目標体重 (kg) × エネルギー係数 (kcal/kg)

※原則として年齢を考慮に入れた目標体重を用いる。

〈目標体重 (kg) の目安〉

65歳未満: [身長 (m)]² × 22

65歳から74歳: [身長 (m)]² × 22 ~ 25

75歳以上: [身長 (m)]² × 22 ~ 25

〈身体活動レベルと病態によるエネルギー係数 (kcal/kg)〉

①軽い労作 (大部分が座位の静的活動) : 25 ~ 30

②普通の労作 (座位中心だが通勤・家事、軽い運動を含む) : 30 ~ 35

③重い労作 (力仕事、活発な運動習慣がある) : 35 ~

日本糖尿病学会年次学術集会2019より引用改変

表7 運動療法を禁止あるいは制限したほうがよい場合^{注1)}

- ①糖尿病の代謝コントロールが極端に悪い場合（空腹時血糖値 250mg/dL 以上、または尿ケトン体中等度以上陽性）。
- ②増殖網膜症による新鮮な眼底出血がある場合（眼科医と相談する）。
- ③腎不全の状態にある場合（専門の医師の意見を求める）。
- ④虚血性心疾患^{注2)}や心肺機能に障害のある場合（専門の医師の意見を求める）。
- ⑤骨・関節疾患がある場合（専門の医師の意見を求める）。
- ⑥急性感染症
- ⑦糖尿病壊疽
- ⑧高度の糖尿病自律神経障害

注1) これらの場合でも日常生活における体動が制限されることはまれであり、安静臥床を必要とすることはない。

注2) 糖尿病の場合には、とくに無症候性（無痛性）心筋虚血への注意が必要である。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019, 文光堂; 2018: p51より引用

上げ、ラバーバンドなどを利用したレジスタンス運動も同時に行っていくように指導することも大切である。対して、肥満患者では有酸素運動がとても効果的であり、少しずつからでも良いので開始してもらうのがよい。有酸素運動の場合、血糖が使われ、骨格筋内のグリコーゲンが使われ、そして脂肪組織が燃焼して減っていくまでには15分程度は時間がかかるといわれており、汗ばむ程度の運動（歩行や水泳、自転車など）を、できるだけ毎日で週3回以上、1日20～60分間、週に150分以上を目標に指導を続けることが重要である。レジスタンス運動も血糖コントロールに有効であり、週に2～3回でも有酸素運動と併用すると相乗効果がある。これら有酸素運動やレジスタンス運動でなくても、日常生活において身体活動量を増やすだけでも長期間継続すれば効果がある。しかし、運動療法実施の際に若干ではあるが制限あるいは禁止した方がよいケースがあり、**表7**にまとめる。反対にここに入らない患者にはできるだけ運動療法の実践を薦め指導していくことが重要になる。

これらの栄養指導や運動指導は1回やって終わりではなく、毎回の診察の際に、どのように取り組んでいるのかを確認し継続していくことが重要である。特に、冬期間の運動不足や、年末年始と春先の宴会シーズン、秋の果物シーズン、正月の餅を食べてゴロゴロする時期は血糖コントロールが乱れやすいので、投薬を考える前にこれらへの対策がより重要になってくる。

患者個々で生活習慣や取り巻く環境がまったく異なるので、薬物療法だけではなく、食事・運動療法の個別化指導、教育もさらに重要であり、ふだんから患者と話し合いコミュニケーションをとって治療方針を一緒に考えていくことで治療効果はあがってくる。何ができるか、今の環境の中で何からならとりかかれるか一緒に考えてあげることが糖尿病の日常診療として大切である。

7 糖尿病教育とチーム医療

糖尿病治療は患者の日常生活の中で実施され、主体は患者である。患者が糖尿病を理解して、糖尿病のコントロールの個別的目標達成の意欲を持つこと、療養継続の自信を持ってもらうことが糖尿病教育の目的である。医療者側は、個々に違った問題や障壁を持つ患者との対話の中で、糖尿病のコントロールにむけた問題解決の糸口を見つけ、治療にむかう動機づけや行動変容がおこるように、個々に違う効果的な教育や指導を行っていく必要がある。多くの患者が通い忙しい糖尿病外来の限られた時間の中で、十分に時間をかけて医師一人で行っていくには限界があり、やはり糖尿病治療にはチーム医療が必要である。看護師、栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士、施設によっては臨床心理士、ソーシャルワーカー、CDEJ（日本糖尿病療養指導士）、LCDE（地域糖尿病療養指導士）の手助けが、患者の良好な糖尿病のコントロール、QOLや健康寿命延長に、とても効果的であり、可能な限りチーム医療の構築に努めるのが好ましい。筆者も、効果的な生活の取り組みの提案をいただくだけでなく、薬の余りをチェックいただいたり、外来診療中には気づけなかった患者の認知機能低下を外来前の対話の中で気づいていただいたり、生活環境が変わったことやインスリン注射による皮下硬結が悪化の原因であることを見つけていただいたり、日々助けていただいている。

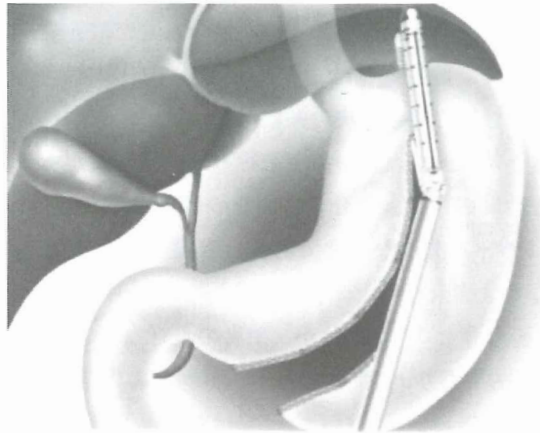
8 肥満外科手術

世界的には年間65万件以上行われている肥満外科手術だが、とく2型糖尿病を著しく改善し(95.2%)、「糖尿病を治す」ことができうる治療としても注目を浴びている。日本では2014年4月に腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険収載されて以来実施件数が急増し、2017年の調査では年間471件が行われた。日本での適応は、肥満関連健康障害のうち2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群のどれか1つ以上を合併する18～65歳の原因性肥満で、6ヵ月以上の内科治療によっても有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が認められないBMI 35kg/m²以上の高度肥満患者となっており、保険診療には日本肥満症治療学会の認定施設で手術をうけることが条件となっている。

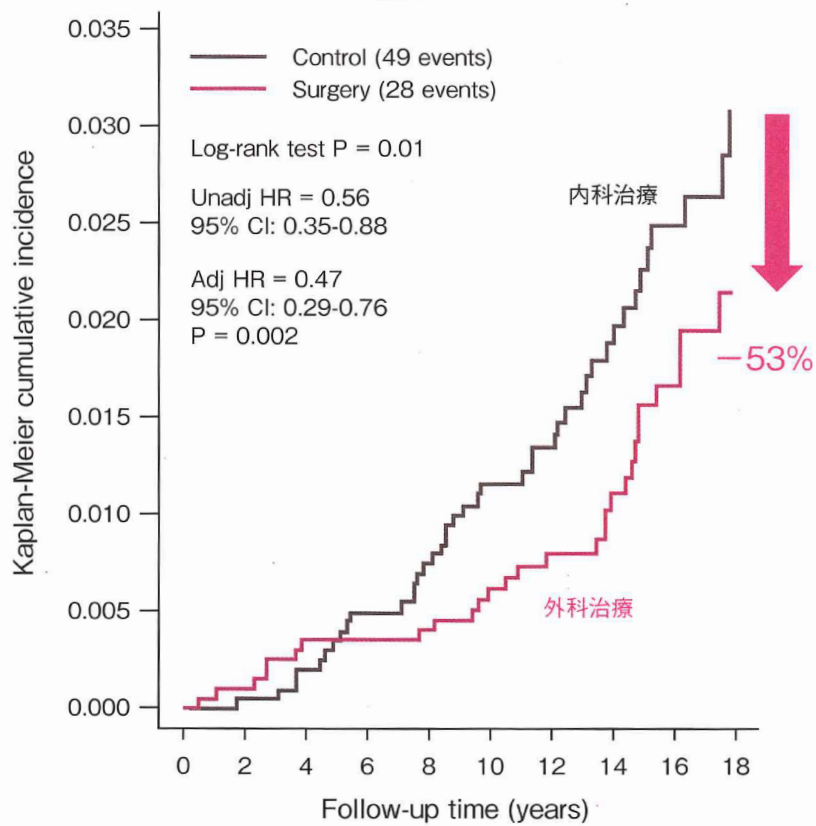
手術後の減量効果は、海外の報告では-20%ほどで10年以上減量が維持されることが報告されているが、日本での最近の報告では、手術5年後の平均体重減少は約-30%であった²²⁾。しかし、筆者らの施設でも今年30件ほどの腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が実施されたが、その中でも1年くらいで体重がリバウンドしてくるケースもあり、手術をやって終わりではなく、術後の内科での減量指導もとても重要な治療法である。糖尿病以外にも脂質異常や高血圧などの肥満症関連疾患も同時に改善するが、海外で行われた2010人の15年間の前向き観察研究の結果では、内科治療対照群と比べ、心血管イベントを33%減少、心血管死を53%減少させ(図11)、総死亡や発がんなども減少したことが報告されており、生涯総医療費の減少(術後5年で同じになる)、食費・被服費減少による経済的負担軽減、就業可能となることで生活保護脱却・労働人口増加といった

図11 心血管イベントと心血管死比較

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術



心血管死



Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al: N Engl J Med 2007; 357: 741-52 より引用

社会的利点なども挙げられている。

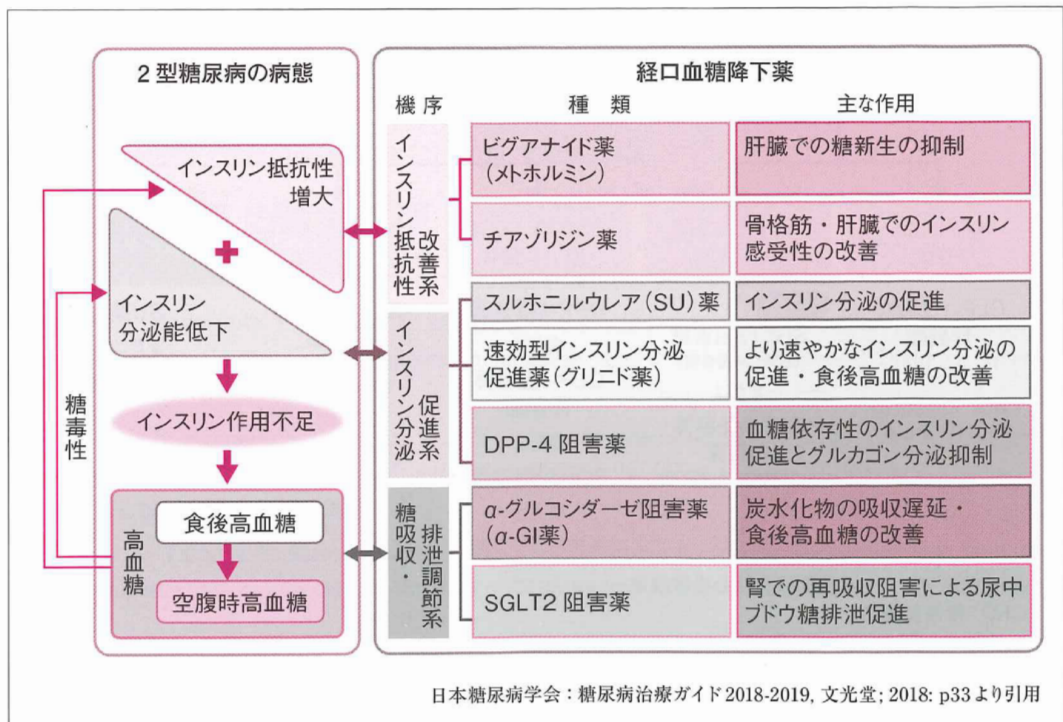
アメリカ糖尿病学会から毎年更新され発表される治療ガイドでは、2016年から肥満外科手術の適応BMIが引き下げられ、アジア人の場合は、BMI 32.5kg/m²以上で血糖コントロール不良の場合は手術を選択すべき、BMI 27.5kg/m²以上で血糖コントロール不良の場合は手術を検討すべき、となっており、現在、日本ではBMI 35kg/m²以上となっている基準が今後引き下げられる可能性もあり、術式も海外と同様に腸管のバイパス術も保険収載される可能性も示唆されている。

9 薬物療法

1) 糖尿病治療薬の種類

本邦で使用可能な糖尿病治療薬は、最も古くからあるインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の2種類の注射製剤、そして、7種類の経口薬がある（図12）。経口薬はインスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸収・排泄調節系の3種類に分けられる。投与にあたってはそれぞれの作用機序・特徴をよく把握して用いる必要がある。患者の病態、合併症、併発疾患、患者特性（年齢、体組成、認知度・自立度、服薬アドヒアランス、サポート体制）、薬剤の作用特性などを考慮して最適な薬剤選択が推奨されている。できるだけ低血糖をおこさないよう、体脂肪量を増やさないように留意して、一剤ずつ追加していく。特に高齢者では低血糖（交感神経）症状を自

図12 薬の種類一覧:病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



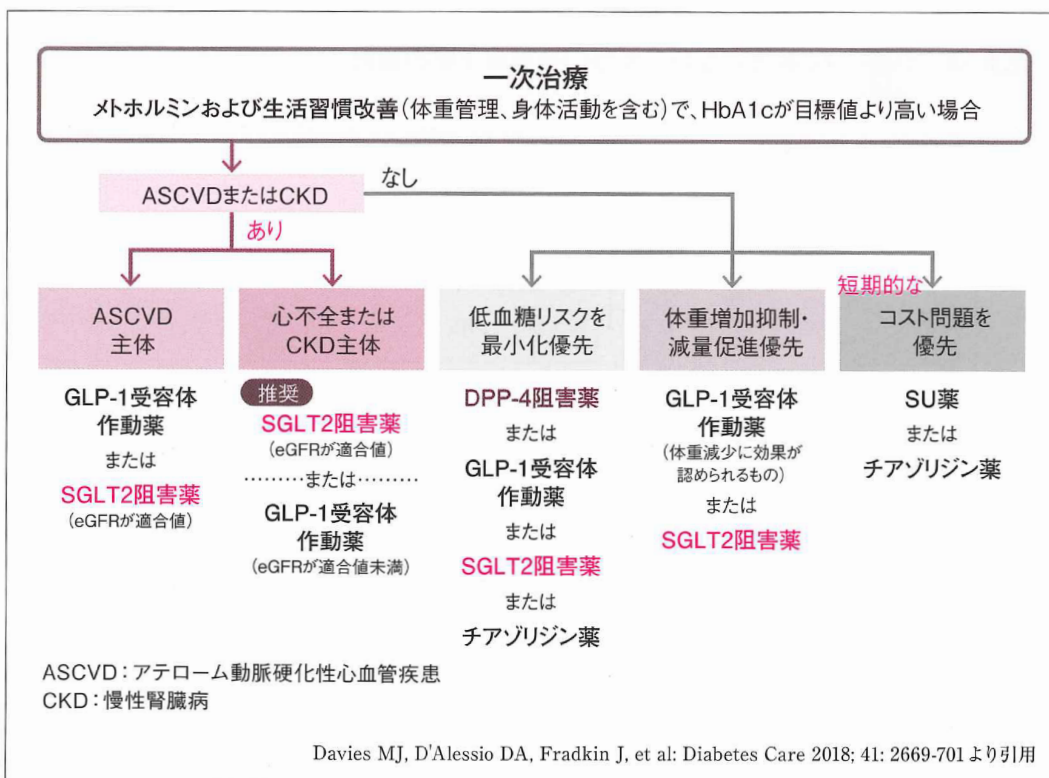
覚しにくいいため、低血糖のリスクが高い薬剤はできるだけ避けるべきであり、やむを得ず用いる場合も少量にとどめ、シックデイなどの患者教育をキーパーソン含め十分に行っておく必要がある。

作用機序の異なる薬剤については併用が可能であり、また併用することで相乗効果が期待できる組み合わせも存在する。2種類の薬剤を組み合わせた配合錠も数種類上市されており、服薬アドヒアランスの向上といった点から上手く用いることで治療効果ならびに患者満足度が高まる可能性がある。また逆に、併用することで低血糖などの副作用のリスクが高まる組み合わせ（特にSU薬と他剤の組み合わせ）が存在することにも留意する必要がある。詳細は第3章を参照いただきたい。

2) 経口薬の使用順番（日本と海外）

日本糖尿病学会では、患者個々の病態・病期に合わせた、薬物選択を推奨しているため、どの薬物から入らなければいけない、こういった順番で使用するべき、などの決まりやガイドラインはない。しかし、その分、糖尿病を専門にしていない医師においては治療が難しくなっているケースも少なくないと考える。日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会では、ガイドラインや治療ガイドといったものではないが、それらの橋渡しを目的とした一般診療所・クリニック向け

図13 2型糖尿病における血糖降下薬:全般的なアプローチ
(EASD/ADAコンセンサス・ガイドライン2018)



の糖尿病標準診療マニュアルを公表している。欧米の指標（図13）と異なる点は、DPP-4阻害薬の優先順位が高く、メトホルミンの次はDPP-4阻害薬となっており、この2剤を基本2剤に据え、SGLT2阻害薬をふくめ他の薬剤は第3選択としている。しかし、最近のエビデンスや安全性評価などの報告をみても、SGLT2阻害薬の多面的有効性に疑いの余地はなく高齢者での安全性も担保されてきている。また注意事項を守り使い慣れてくるととても便利な薬剤でもある。現在はこのメトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬を基本3剤と考え、これらの忍容性を考慮しながら、患者の病態・病期にあわせて、ほかの薬剤を切り替え、追加など検討していくのが一般的な方策と考える。そして、血糖コントロール改善に伴うブドウ糖毒性の解除や、体重減量、生活習慣の改善などにより、経口薬も注射薬も減量や中止が可能となることはよくあることで、常に減量・中止の可能性を考慮しつつ投与することが重要である。基本3剤にもそれぞれ適さない患者像があるため、第3章で確認していただきたい。

欧米では毎年、アメリカ糖尿病学会 ADA と欧州糖尿病学会 EASD から合同ステートメントが発表されるが、第2章で詳記する最近の多くのエビデンスに基づき、2018年暮れに大幅な改定が行われた。欧米では保険審査にも関わるため、ほとんどがこの基準に則り順番についてもその通りに行われていると考えられる。しかし、痩せ型の2型糖尿病患者では必ずしもこの通りではない方がよいことも多い。このコンセンサスステートメントを十分に理解しながらも、やはり患者個々に応じた薬物治療を実践していくべきであると考える。

（三好秀明）

引用文献

- 1) Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, et al: Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. Ann N Y Acad Sci 2003; 1005: 362-9
- 2) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2018-2019, 文光堂; 2018
- 3) 日本糖尿病学会：糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版, 診断と治療社; 2017
- 4) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM: Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. Am J Med 2009; 122: S37-50
- 5) Iwata M, Matsushita Y, Fukuda K, et al: Secretory units of islets in transplantation index is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. J Diabetes Investig 2014; 5: 570-80
- 6) Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, et al: Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2011; 2: 297-303
- 7) Takeno K, Tamura Y, Kawaguchi M, et al: Relation Between Insulin Sensitivity and Metabolic Abnormalities in Japanese Men With BMI of 23-25 kg/m². J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3676-84
- 8) Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing:

- comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70
- 9) Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, et al: Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 2017; 409: 5911-8
 - 10) 日本糖尿病学会・日本老年医学会：高齢者糖尿病治療ガイド2018, 文光堂; 2018
 - 11) 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* 2018; 18: 1458-62
 - 12) Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E, et al: New indices for predicting glycaemic variability. *PLoS One* 2012; 7: e46517
 - 13) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91
 - 14) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951-64
 - 15) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, et al: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 145-7
 - 16) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2019, ライフサイエンス出版; 2019
 - 17) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版, 日本動脈硬化学会; 2017
 - 18) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3448-56
 - 19) Turner RC, Millns H, Neil HA, et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8
 - 20) Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, et al: Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776-86
 - 21) 日本糖尿病学会年次学術集会2019
 - 22) Haruta H, Kasama K, Ohta M, et al: Long-Term Outcomes of Bariatric and Metabolic Surgery in Japan: Results of a Multi-Institutional Survey. *Obes Surg* 2017; 27: 754-62
 - 23) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52
 - 24) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-701