

# Particularités des complications microangiopathiques du diabète chez le sujet âgé

Martin Buyschaert<sup>1</sup>, Anne-Sophie Boureau<sup>2</sup>, Yasmin Dhane<sup>3</sup>, Bernard Bauduceau<sup>3</sup>

1. Service d'endocrinologie et de nutrition, cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique
2. Pôle de gérontologie clinique, Nantes Université, CHU Nantes, F44000 Nantes, France
3. Hôpital d'instruction des Armées BEGIN, F94160 Saint-Mandé, France

## Correspondance :

Martin Buyschaert, Service d'endocrinologie et de nutrition, cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique  
[martin.buyschaert@uclouvain.be](mailto:martin.buyschaert@uclouvain.be)

## Mots clés

Rétinopathie  
Néphropathie  
Gériatrie  
Étiopathogénie  
Traitement  
Personnalisation

## Keywords

Retinopathy  
Nephropathy  
Geriatrics  
Etiopathogenesis  
Treatment  
Personalization

## ■ Résumé

La rétinopathie et la néphropathie sont des complications vasculaires fréquentes chez le patient diabétique âgé. Leur étiopathogénie est plurifactorielle. Leur prise en charge thérapeutique – et les objectifs à atteindre – doivent être strictement individualisés en fonction du profil du sujet, sans « excessivisme » déraisonnable chez un patient fragile mais aussi sans laxisme chez une personne âgée « en bonne santé ». Le but de cet article est, d'une part, de décrire un état des lieux de ces complications chez la personne diabétique du « troisième âge » et, d'autre part, de proposer une démarche thérapeutique réfléchie.

## ■ Summary

### Particularities of microangiopathic complications of diabetes in the elderly

*Retinopathy and nephropathy are frequent vascular complications in third age diabetic patients. Pathogenesis is multifactorial. Medical care – and therapeutic goals – should be individualized, without overprocessing in frail subjects but also without therapeutic laxity in « good health » individuals. The aim of this article is to propose a state of the art in the field as well as a rational therapeutic approach.*

## Les points essentiels

- Les personnes diabétiques du troisième âge sont très concernées par la rétinopathie et la néphropathie – et leurs conséquences potentielles.
- Les mécanismes étiopathogéniques principaux amenant les lésions microvasculaires sont la durée du diabète, l'hyperglycémie chronique et l'hypertension artérielle, mais quelques singularités liées à la sénescence *per se* doivent aussi être prises en compte.
- D'autres complications oculaires que la rétinopathie sont également plus fréquentes chez les diabétiques par rapport à des sujets non diabétiques.
- La néphropathie diabétique est associée, par-delà le risque d'insuffisance rénale terminale, à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire. Le diagnostic est essentiel. La prévention et/ou le suivi sont donc aussi des objectifs dominants dans le champ de la gériatrie.
- Des thérapeutiques innovantes permettent de ralentir aussi chez le diabétique âgé le déclin de la fonction rénale.
- Le traitement de la rétinopathie et de la néphropathie doit être « personnalisé » et de « bon sens » en évitant certes l'excès mais en gommant une démarche qui serait trop laxiste.

## Introduction

La microangiopathie, dans ses expressions oculaire et rénale, reste en 2024 une complication fréquente et redoutable du diabète sucré. Sachant ses mécanismes étiopathogéniques, comme la durée du diabète, le déséquilibre glycémique chronique et/ou l'hypertension artérielle, les patients diabétiques âgés sont particulièrement concernés par ces lésions vasculaires et leurs conséquences potentielles. Les prévenir ou les traiter en intégrant une dimension gériatrique sera donc une mission essentielle pour les médecins en charge de ces sujets au profil parfois (souvent) fragile. Le but de cet article est d'abord de proposer un état des lieux sur les complications oculaires du diabète, en particulier sur la microangiopathie, puis de cibler les caractéristiques cliniques de la néphropathie dans le contexte spécifique de la gériatrie.

## Rétinopathie

La rétinopathie peut être responsable, à terme, chez les sujets diabétiques de type 1 ou 2 d'une baisse de l'acuité visuelle et, dans certains cas, d'une cécité. C'est ce que confirme une méta-analyse publiée en 2016 indiquant que 1,9 % des réductions sévères de la vision (soit 3,7 millions de cas) et 2,6 % des cécités (soit 833 000 cas) dans le monde, toutes causes confondues, sont la conséquence d'une rétinopathie diabétique. Le pourcentage est le plus élevé dans les pays nordiques – et concerne donc *a priori* une population plus âgée [1]. De plus, les prévalences de la malvoyance et de la cécité spécifiquement liées à ce type de rétinopathie tendent aujourd'hui encore à augmenter, sachant « l'épidémie » du diabète et l'allongement de l'espérance de

vie [1,2]. Dans ce contexte, les projections épidémiologiques indiquent que le nombre de patients diabétiques âgés de plus de 65 ans avec rétinopathie sera multiplié en 2050 par un facteur 4 [3]. La population âgée n'est donc guère épargnée par cette complication microangiopathique, ce que conforte aux États-Unis le Eye Diseases Prevalence Research Group qui rapporte, dans une population blanche de diabétiques âgée de 65 à 74 ans, une fréquence de 44,4 % de rétinopathie (en général) et de 7,6 % de rétinopathie menaçant la vision [4]. Doucet et al., dans l'étude GERODIAB rapportent pour une population âgée en moyenne de 77 ans une prévalence de rétinopathie de 26 % [5]. La durée du diabète et la qualité du contrôle glycémique chronique sont des éléments déterminants dans la genèse de la rétinopathie, comme le démontrent plusieurs auteurs [6-8]. Lee et al. observent une rétinopathie simple et proliférante respectivement chez 26,0 et 6,89 % de leurs patients après 2 à 5 années de diabète mais de 45,2 et 8,39 % si la durée du diabète est supérieure à 10 ans [7]. Ces résultats sont en phase avec d'autres données, comme celles plus anciennes de Kato et al. dans une population âgée de plus de 65 ans avec 23 et 45 % de rétinopathie en fonction d'une durée de diabète inférieure ou supérieure à 15 ans [9]. Des prévalences encore plus élevées ont été mentionnées comme celles (83 %) observées chez des patients âgés de plus de 65 ans avec une durée de diabète au-delà de 20 ans [10]. Il est néanmoins intéressant de mentionner que le risque de rétinopathie proliférante pour une durée équivalente de diabète est moindre chez les patients diabétiques âgés (> 65 ans) vs plus jeunes, eu égard entre autres à un taux moindre d'*Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) circulant [11]. En termes d'étiopathogénie, chez le sujet diabétique jeune ou âgé, c'est d'abord l'excès chronique du glucose sanguin qui conditionne les altérations biochimiques des capillaires rétinien conduisant progressivement à leur obstruction. Ces lésions « background » peuvent se compliquer à la suite de l'hypoxie par une multiplication de néovaisseaux fragiles susceptibles de saigner ou par une hyperperméabilité capillaire amenant un œdème du tissu rétinien [12]. Lorsqu'il se produit dans la région de la macula, cet œdème provoque une dégradation majeure de la fonction visuelle dont les conséquences, en particulier chez la personne âgée, sont potentiellement dramatiques [12,13].

L'hyperglycémie est lésionnelle en général *via* un ensemble de vices physiopathologiques dont une perturbation du cycle des polyols, avec accumulation du sorbitol, un excès de produits de glycation avancé (*Advanced Glycation Endproducts* [AGE]) et surtout une production débridée de *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) induisant une angiogenèse et initiant l'hyperperméabilité capillaire [12,13]. Cela étant, plusieurs anomalies aggravant le processus sont retrouvées spécifiquement chez la personne plus âgée : c'est le cas principalement, avec la sénescence, d'une réduction (20 %) du flux sanguin rétinien en particulier au niveau maculaire, d'un amincissement de la rétine, d'une moindre réactivité des microglies et d'une libération par les cellules gliales de cytokines proinflammatoires rendant, *in fine*, la rétine plus vulnérable en particulier au stress oxydatif [12]. Il existe également une diminution de production

de la mélanine par les cellules épithéliales pigmentaires et une accumulation d'autres produits plus toxiques comme la lipofuscine aggravant la situation *in loco* [12].

La rétinopathie diabétique reste donc en 2024, chez le sujet âgé, même si son évolutivité naturelle est relativement lente, un problème de santé préoccupant justifiant un dépistage et/ou un suivi régulier dans une perspective thérapeutique. En fonction du contexte clinique, un examen ophtalmologique complet, non invasif, avec fond d'œil après dilatation de la pupille, reste à programmer annuellement ou tous les 2 ans. Il est complété si nécessaire par un *Optical Coherence Tomography* (OCT) qui va mesurer avec précision l'œdème rétinien [12,13]. Le dépistage à distance par télé-ophtalmologie, dans le cadre de la télé-médecine, est une alternative intéressante, en particulier pour les patients âgés et peu autonomes [14]. La lecture des images numérisées peut cependant être difficile [13].

Le traitement de la rétinopathie diabétique reste basé, en gériatrie comme chez les diabétiques plus jeunes, sur la photocoagulation par laser (parfois entravée par une cataracte et/ou le mauvais état général du patient) et, depuis quelques années sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF en particulier dans l'œdème maculaire et la rétinopathie proliférante (par exemple, Aflibercept ou Bevacizumab) qui ont un puissant effet antiœdémateux [13,15]. Certes, l'approche doit être personnalisée. Cela étant, eu égard aux faibles risques et à l'absence d'effets secondaires de ces traitements – et sachant les conséquences potentielles de la malvoyance –, ils peuvent *a priori* être aussi proposés à des sujets âgés fragiles, même en présence d'une certaine dépendance. Par-delà, le contrôle du diabète et celui de la pression artérielle, couplé à un traitement éventuel d'une dyslipidémie, reste essentiel en adaptant les objectifs aux situations de chaque diabétique – et en gommant les stratégies intensives ou à risque, en particulier d'hypoglycémies, dépassant les bénéfiques [6,12]. Une optimisation glycémique trop rapide peut d'ailleurs être délétère et aggraver une rétinopathie préexistante [6]. Quoiqu'il en soit, cette approche thérapeutique, si elle est initiée à temps, permet à une grande majorité de personnes diabétiques âgées d'éviter ou de retarder une malvoyance grave ou la cécité.

La rétinopathie diabétique chez le sujet âgé est souvent associée à d'autres pathologies oculaires liées à la sénescence [16]. C'est le cas de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) qui reste la première cause de cécité chez les patients âgés dans les pays européens. Malgré certaines données contradictoires, il semble que le risque de DMLA ne soit pas significativement accru chez les personnes diabétiques vs une population non diabétique, comme rapporté entre autres, dans une étude taïwanaise en 2018 [17]. Le risque de DMLA exsudative et non exsudative est cependant augmenté chez les diabétiques avec rétinopathie par rapport à ceux indemnes de la lésion [18]. Certains auteurs postulent un effet « protecteur » de la metformine dans la genèse de la DMLA chez les diabétiques [19].

Parmi les autres pathologies oculaires éventuellement associées à la rétinopathie du diabétique âgé, il faut mentionner la cataracte dont le risque est doublé en cas de diabète vs une population

non diabétique, avec une prévalence maximale vers l'âge de 80 ans [20].

Le risque de glaucome ou de glaucome néovasculaire est également augmenté [21,22], de même que celui de thrombose de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, d'accident ischémique au niveau du nerf optique ou de paralysie d'un nerf oculomoteur [16].

L'ensemble de ces anomalies oculaires constitue pour le diabétique âgé un handicap majeur susceptible d'entraîner des conséquences graves comme les chutes ou d'autres complications comme le syndrome de Charles Bonnet caractérisé par des hallucinations visuelles. Elles impliquent éventuellement la participation d'un aidant dans la gestion quotidienne, en particulier lorsqu'il y a des troubles cognitifs [23]. Certaines publications indiquent d'ailleurs un risque d'aggravation de ces troubles cognitifs et de démence comme conséquence (indirecte) de la malvoyance ainsi que rapporté par Shang et al. en 2023 [24].

En conclusion, les atteintes oculaires du diabétique âgé justifient une prise en charge personnalisée et rigoureuse impliquant dans le suivi une approche plurielle par l'ophtalmologue, le diabétologue, le médecin généraliste et une équipe paramédicale spécialisée [25,26].

## Néphropathie

Le diabète est la cause principale dans le monde d'insuffisance rénale chronique et de nécessité de suppléance rénale [27]. Comme pour la rétinopathie, les patients âgés sont très concernés, qu'ils soient diabétiques de type 1 (avec une atteinte principalement glomérulaire) ou de type 2 (avec une atteinte plus multifactorielle et une éventuelle dominante macrovasculaire). Dans ce contexte, Gregg et al. ont d'ailleurs encore observé spécifiquement chez ces seniors (groupes de 65-74 ans et  $\geq 75$  ans), au cours d'un suivi entre 1990 et 2010, une augmentation d'incidence de la néphropathie [28]. Ce sont à nouveau, comme pour la microangiopathie rétinienne, l'épidémie du diabète et la plus longue espérance de vie qui rendent compte de ce constat préoccupant. Outre une évolution dans cette population âgée vers une défaillance rénale totale (avec recours éventuel à la dialyse et/ou à la transplantation), la néphropathie diabétique est habituellement associée à une augmentation dramatique de la morbidité cardiovasculaire [29,30]. Tancredi et al. ont montré que le risque de décès d'origine cardiovasculaire dans une population de diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans avec néphropathie était significativement augmenté par rapport à un groupe contrôle sans insuffisance rénale. À titre d'exemple, dans les groupes diabétiques (65-74 ans et  $\geq 75$  ans) au stade 5 d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), le risque de décès cardiovasculaire était multiplié respectivement par des facteurs 5,5 et 2,5 par rapport à une population de référence non diabétique de même âge indemne de néphropathie. Cette majoration du risque cardiovasculaire était corrélée au stade de gravité de l'insuffisance rénale ainsi qu'aux taux d'hémoglobine glyquées au cours du suivi (HbA<sub>1c</sub>) [30].

La définition de la néphropathie est identique chez les sujets diabétiques de types 1 et 2, qu'ils soient jeunes ou âgés. Elle requiert donc aussi chez le senior, comme recommandé par le *Kidney Disease Improved Global Outcomes* (KDIGO), l'intégration des deux paramètres biologiques que sont l'albuminurie, évaluée par le rapport albumine/créatinurie (RAC : valeur normale < 30 mg/g), et la filtration glomérulaire (DFGe) [31]. Il y a néphropathie « clinique » s'il y a une macro-albuminurie (RAC  $\geq$  300 mg/g de créatinine ou > 300 mg/24 h) ou une protéinurie et/ou une diminution du DFGe à < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (par l'équation CKD-EPI créatinine ou la formule MDRD ou, mieux chez le sujet âgé, par les équations [très récentes] de l'*European Kidney Function Consortium* [EKFC]) [32,33]. Une mesure de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault sous-estime la fonction rénale après l'âge de 75 ans. Ces anomalies biologiques sont habituellement couplées à une élévation de la pression artérielle et à la présence d'une rétinopathie. Cette néphropathie clinique peut être précédée d'une phase « préclinique » identifiée par la détection d'une microalbuminurie (RAC 30 à 300 mg/g de créatinine ou 30-300 mg/24 h) avec un DFGe encore normal. Elle constitue un signal d'alarme car potentiellement facteur de risque d'évolution vers la macro-albuminurie et la néphropathie clinique s'il n'y a pas mise en place d'une intervention thérapeutique adéquate [31,34,35].

Dans le contexte du troisième âge, il est intéressant de mentionner que la néphropathie du patient diabétique peut cependant ne se caractériser que par un déclin isolé du DFGe sans qu'il n'y ait d'albuminurie [36]. Par ailleurs, des lésions glomérulaires « non diabétiques » (par exemple, une vasculite systémique) ou une atteinte tubulo-interstitielle ou de type obstructif doivent aussi, le cas échéant, être considérés chez la personne diabétique âgée [34].

Cela étant, il y a consensus pour reconnaître que la néphropathie « diabétique » (à des stades de gravité divers) est fréquente chez le sujet âgé. Dans une population gériatrique (64-100 ans), une microalbuminurie et une élévation de la créatinine plasmatique ont été observées respectivement chez 29,7 et 15,0 % des individus [35]. Dans le même cadre, l'étude GERIODAB a rapporté une prévalence de néphropathie (DFGe < 60 ml/min) chez 37,3 % de sa cohorte [5]. Plus récemment, Russo et al., dans une population de 157 592 diabétiques de type 2, ont démontré que le pourcentage de malades avec néphropathie (albuminurie et/ou eGFR < 60 ml/min) augmentait avec l'âge (< 65 vs 65-75 ans et > 75 ans). Chez les patients (> 75 ans), une albuminurie et un DFGe < 60 ml/min ont été constatés chez 33,7 et 44,3 % des participants [37]. Dans cette étude, comme dans d'autres, la néphropathie était associée à une augmentation de morbidité cardiovasculaire [30,36-38].

L'étiopathogénie des lésions rénales chez le sujet diabétique âgé peut être plurielle. Cela étant, la néphropathie diabétique « conventionnelle » (vraie) est principalement la conséquence d'une hyperglycémie au long cours et d'une hypertension artérielle non maîtrisée couplée à la sénescence *per se* (qui amène spontanément une diminution du DFGe de 1 à 2 ml/min par année) [37].

Elle est classiquement caractérisée par des lésions histologiques des glomérules avec épaissement des membranes basales, expansion mésangiale et nodule(s) de glomérulosclérose auxquels se rajoutent, en particulier chez le diabétique de type 2 âgé, des stigmates de néphroangiosclérose combinant ainsi micro- et macroangiopathie [34].

Pour l'ensemble de ces raisons, comme pour la rétinopathie, le dépistage et/ou le suivi d'une néphropathie chez la personne diabétique âgée s'imposent [34]. Ils reposent sur un dosage annuel de l'albuminurie et d'une mesure du DFGe. L'approche se veut donc prioritairement « non invasive » dans un esprit thérapeutique. S'il y a équivoque diagnostique, surtout en l'absence de lésions rétinienues diabétiques, une biopsie rénale peut éventuellement être envisagée : elle doit néanmoins être réservée à des situations particulières comme une détérioration rapide et inexpliquée du DFGe et/ou au développement d'un syndrome néphrotique allant de pair avec une hypertension artérielle rebelle chez un patient dont l'espérance de vie reste raisonnable [39].

Ce dépistage-suivi conditionne une démarche thérapeutique basée sur l'équilibre glycémique et la maîtrise de la pression artérielle. Les objectifs, dans ces champs, doivent être individualisés en fonction du contexte du malade. Les recommandations 2023 de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) mentionnent une cible de HbA<sub>1c</sub> < 8 % pour un patient diabétique âgé atteint d'au moins deux complications (par exemple, une néphropathie associée à une pathologie cardiovasculaire) [26,27]. Ces objectifs peuvent néanmoins être tantôt plus ambitieux, tantôt plus laxistes, en fonction de la situation clinique personnelle du sujet. La prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) propose chez un diabétique âgé avec une espérance de vie supérieure à 5 ans sans insuffisance rénale sévère (stades 4-5) un objectif de HbA<sub>1c</sub> égal ou inférieur à 7 %. Par contre, s'il y a néphropathie terminale, une cible de HbA<sub>1c</sub> < 8 % est ici aussi recommandée sauf chez des patients dépendants avec polypathologie où l'exigence est alors – logiquement – moindre [40]. Quant à la pression artérielle, elle doit en principe être inférieure à 130/80 mmHg, avec à nouveau des « nuances » sur base individuelle comme aussi indiqué par le KDIGO [27,41].

Cette stratégie thérapeutique implique l'administration d'un ensemble de médicaments (avec les difficultés d'adhérence que ceci signifie !) dont la prescription doit aussi être individualisée chez le sujet âgé [42]. Le choix et la posologie des agents hypoglycémisants (metformine, sulfamides, glinides, glitazones, gliptines, insuline) doivent être adaptés entre autres à la fonction rénale, comme clairement mentionné par la SFD en 2021, en particulier dès lors que le DFGe se situe en dessous de 60 ml/min, avec l'objectif dominant d'éviter l'hypoglycémie [40]. Récemment, plusieurs études interventionnelles ont démontré avec force qu'au-delà de leurs bénéfices glycémiques, les agonistes du GLP-1 [43-44] et davantage encore les gliflozines (inhibiteurs des SGLT2 [45-46]) (à condition, au vu des données actuelles de la littérature, que le DFGe soit supérieure

à 20 ml/min) étaient néphroprotecteurs et cardioprotecteurs, y compris chez la personne (diabétique ou non) âgée [43-49]. Ces classes de médicaments font donc aujourd'hui partie à part entière de l'arsenal thérapeutique du patient diabétique, les agonistes du GLP-1 ayant surtout un effet favorable sur l'excrétion urinaire d'albumine et les gliflozines une capacité de néphroprotection également sur les événements rénaux « plus forts ». La prescription des agonistes du GLP-1 chez la personne diabétique âgée peut cependant être limitée par ses effets secondaires digestifs (et éventuellement sur le poids et la dénutrition) et celle des inhibiteurs des SGLT2 par les contre-indications de principe, en particulier les infections urinaires ou génitales récidivantes et/ou le risque potentiel de déshydratation. La finerenone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, est une alternative intéressante avec également un effet néphroprotecteur récemment mis en évidence chez le diabétique de type 2 [50]. Ces traitements complètent chez le patient âgé le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone dont l'intérêt avait été démontré par plusieurs essais plus anciens [51,52]. Un tel éventail thérapeutique couplé à un traitement (éventuel) d'une dyslipidémie, permet de réduire, y compris chez le sujet âgé, le déclin progressif de la fonction rénale (de l'ordre de 12 ml/min à 2-5 ml/min/an) [34].

La prise en charge d'un diabétique âgé avec néphropathie doit être holistique et donc tenir compte également de la néphrotoxicité de certains médicaments dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un suivi de l'hémogramme et des paramètres phosphocalciques fait aussi partie d'un bilan régulier [53].

La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale implique éventuellement le recours à une dialyse, l'âge n'étant pas un

obstacle de principe à l'épuration extrarénale lorsque le DFGe devient < à 15 ml/min. Cela étant, une décision d'abstention peut l'emporter eu égard à l'état général du malade, à son statut cognitif et à la présence de comorbidités. Une transplantation rénale est une option réservée à des patients sélectionnés [42]. La néphropathie diabétique du sujet âgé implique donc une approche rationnelle, proactive et personnalisée – de bon sens. Elle vise à préserver la fonction rénale tout en évitant un « excèsivisme » clinique et/ou thérapeutique délétère, « le mieux étant l'ennemi du bien ». Notre arsenal thérapeutique permet aujourd'hui à une équipe médicale pluridisciplinaire d'atteindre cet objectif, au service du patient [54].

## Conclusions générales

La microangiopathie chez le sujet diabétique âgé mérite une prise en charge réfléchie. Elle doit éviter d'une part une démarche thérapeutique trop intensive mais aussi, *a contrario*, une attitude trop peu exigeante. L'objectif final est d'éviter/limiter les drames oculaires et/ou rénaux tout en préservant une qualité de vie maximale. C'est une approche « à géométrie variable » qui intègre dans un cadre strictement individualisé une palette de paramètres cliniques, biologiques – et sociétaux. Cette matrice est garante de nos ambitions et objectifs dans le contexte du malade diabétique âgé.

**Déclaration de liens d'intérêts :** M. Buyschaert, A.-S. Boureau, Y. Dhane et B. Bauduceau n'ont aucun conflit d'intérêts dans le cadre de cet article.

Cet article fait partie du numéro supplément *Mise au point sur la prise en charge du diabète chez les personnes âgées* réalisé avec le soutien institutionnel de la Société Francophone du Diabète.

## Références

- [1] Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Vision loss expert group of the global burden of disease study. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016;39:1643-9.
- [2] Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Vision loss expert group of the global burden of disease study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1221-34.
- [3] Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: A growing concern in an aging population. *Geriatrics* 2009;64:16-20.
- [4] The Eye Diseases Prevalence Research Group\*. The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63.
- [5] Doucet J, Le Floch JP, Bauduceau B, et al., SFD/SFGG Intergroup. GERODIAB: Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab* 2012;38:523-30.
- [6] Massin P, Kaloustian E. The elderly diabetic's eyes. *Diabetes Metab* 2007;33:54-9.
- [7] Ka Man Carmen L, Wing Man Rita S. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with recently diagnosed diabetes mellitus. *Clin Exp Optom* 2011;94:371-5.
- [8] Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20:293-300.
- [9] Kato S, Takemori M, Kitano S, et al. Retinopathy in older patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:187-92.
- [10] Thapa R, Twyana SN, Paudyal G, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among an elderly population with diabetes in Nepal: The bhaktapur retina study. *Clin Ophthalmol* 2018;12:561-668.
- [11] Siqin Z, Jianglan W, Chenxi S, et al. Lower prevalence of proliferative diabetic retinopathy in elderly onset patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;125:47-52.
- [12] Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: A perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging* 2021;16:1367-78.
- [13] Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2020;382:1629-37.
- [14] Galiero R, Pafundi PC, Nevola R, et al. The importance of telemedicine during COVID-19 Pandemic: A focus on diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2020;2020:9036847.
- [15] Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, et al., DRCR Retina Network. Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2022;387:692-703.
- [16] Feldman-Billard S, Dupas B. Eye disorders other than diabetic retinopathy in patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2021;47:101279.

- [17] Chen X, Rong SS, Xu Q, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e108196.
- [18] He MS, Chang FL, Lin HZ, et al. The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan. *Diabetes Care* 2018;41:2202-11.
- [19] Chen YY, Shen YC, Lai YJ, et al. Association between metformin and a lower risk of age-related macular degeneration in patients with type 2 diabetes. *J Ophthalmol* 2019;2019:1649156.
- [20] Becker C, Schneider C, Aballéa S, et al. Cataract in patients with diabetes mellitus-incidence rates in the UK and risk factors. *Eye (Lond)* 2018;32:1028-35.
- [21] Jung Y, Han K, Park H-Y L, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of open-angle glaucoma development in Koreans: An 11-year nationwide propensity-score-matched study. *Diabetes Metab* 2018;44:328-32.
- [22] Lacharme T, Romanet JP, Halimi S. Diabète, hypertension oculaire et glaucome. *Med Mal Metab* 2009;3:165-68.
- [23] Buyschaert M, Bordier L, Bauduceau B, et al., intergroupe de Diabète-Gériatrie SFD/SFGG. La dysfonction cognitive chez le diabétique âgé et ses causes : que nous apprend en plus la littérature récente ? *Med Mal Metab* 2015;9:47-52.
- [24] Shang X, Zhu Z, Huang J, et al. Associations of ophthalmic and systemic conditions with incident dementia in the UK Biobank. *Br J Ophthalmol* 2023;107:275-82.
- [25] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S140-57.
- [26] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. On behalf of the American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S216-29.
- [27] Natesan V, Kim SJ. Diabetic Nephropathy – a Review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management. *Biomol Ther (Seoul)* 2021;29:365-72.
- [28] Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
- [29] Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302-8.
- [30] Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:1720-32.
- [31] Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J* 2020;41:4592-98.
- [32] Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: A cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Int Med* 2021;174:183-91.
- [33] Pottel H, Bjork J, Rule AD, et al. Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *New Engl J Med* 2023;388:333-43.
- [34] Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl (2011)* 2018;8:2-7.
- [35] Wasén E, Isoaho R, Mattila K, et al. Renal impairment associated with diabetes in the elderly. *Diabetes Care* 2004;27:2648-53.
- [36] Vischer UM, Giannelli SV, Weiss L, et al. The prevalence, characteristics and metabolic consequences of renal insufficiency in very old hospitalized diabetic patients. *Diabetes Metab* 2011;37:131-8.
- [37] Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al., AMD-Annals Study Group. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr* 2018;18:38.
- [38] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:3-15.
- [39] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
- [40] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al., Société Francophone du Diabète (SFD)Société. Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2 – 2021. *Med Mal Metab* 2021;15:781-801.
- [41] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1-S87.
- [42] Williams ME, Stanton RC. Geriatric Nephrology Curriculum, Chapter 8: Kidney disease in elderly diabetic patients. *American Society of Nephrology* 2009:1-4.
- [43] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al., LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.
- [44] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.
- [45] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- [46] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
- [47] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896-907.
- [48] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- [49] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- [50] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al., FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
- [51] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- [52] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al., RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- [53] Blicklé JF, Doucet J, Krummel T, et al. Diabetic nephropathy in the elderly. *Diabetes Metab* 2007;33:S40-55.
- [54] Abdelhafiz AH. Diabetic kidney disease in older people with type 2 diabetes mellitus: Improving prevention and treatment options. *Drugs Aging* 2020;37:567-84.