



Diabète et démence : les liaisons dangereuses ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 2090-6

S. Nguyen
K. Major
J.-F. Démonet
M. Egli
C. Smith
E. Rubli
M. Humbert
C. Büla

Diabetes and dementia: the dangerous liaisons?

As population ages, a growing number of older patients present the constellation of diabetes and dementia. Numerous recent studies highlight that diabetes may increase the risk for Alzheimer and vascular dementia. Among patients with previous severe hypoglycemia, that risk may even double. Inversely demented patients have about three times higher risk of hypoglycemia. Given that spiral link between hypoglycemia and dementia, the latter should be considered as a possible complication of diabetes and consistently be screened for among older diabetic patients. Furthermore, the American Diabetes Association and American Geriatric Society consensus recommends a more flexible glycemic treatment goal of A1C among demented patients, with a target range between 8 and 9%.

Au vu du vieillissement de la population, un nombre croissant de patients âgés présente la constellation spécifique diabète et démence. Plusieurs études récentes démontrent que le diabète augmenterait fortement le risque de démence de types Alzheimer et vasculaires. Chez les patients avec antécédents d'hypoglycémie sévère, ce risque serait doublé, alors que chez les patients déments le risque d'hypoglycémies sévères serait triplé. Au vu de cet enchaînement en spirale associant hypoglycémie et démence, cette dernière doit être considérée comme une des complications possibles du diabète et faire l'objet d'un dépistage systématique chez les patients diabétiques. De plus, le consensus des sociétés américaines de gériatrie et de diabétologie recommande un assouplissement des objectifs de l'HbA1c entre 8 et 9% chez les patients déments.

INTRODUCTION

Bien que le diabète concerne tous les groupes d'âge, c'est chez les patients âgés (≥ 65 ans) que sa prévalence est la plus élevée: 12 à 25% dans les pays développés et spécifiquement 13% à Lausanne. Les projections suggèrent que ces taux doubleront au cours des vingt prochaines années.¹ Parallèlement, la prévalence de la démence, toutes étiologies confondues, augmente de manière exponentielle avec l'âge et représente un problème de santé publique majeur.² Elle est estimée entre 2 et 5% chez les 65-74 ans et atteint 30 à 40% chez les plus de 85 ans. Là aussi, les projections suggèrent que le nombre total de patients diagnostiqués au niveau mondial devrait croître massivement, passant de 24 millions (2001) à plus de 80 millions en 2040.³

Chez les patients diabétiques âgés, l'association spécifique diabète et démence est fréquente et augmente avec l'âge: elle touche 8% des patients entre 65 et 74 ans et 18,3% des plus de 75 ans. Ces chiffres devraient eux aussi croître avec le vieillissement progressif de la population.⁴ En cumulant les risques liés au diabète et au syndrome démentiel, ces patients présentent un risque particulièrement accru de mortalité, de dépendance fonctionnelle et d'institutionnalisation au cours de leur avancée en âge.¹ Ces effets néfastes résultent non seulement des répercussions négatives de chacune de ces pathologies sur l'autre, mais aussi des interactions entre elles et leurs traitements respectifs.

Cet article fait le point sur les connaissances actuelles concernant le couple diabète-démence, et illustre, à l'aide d'une vignette, les adaptations de traitement nécessaires préconisées par les recommandations de prise en charge les plus récentes.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur D.M. est un patient de 85 ans, connu pour un syndrome métabolique complet, avec un diabète de type 2 que vous traitez par schéma basal-



bolus (insuline glargine (Lantus) et insuline asparte (NovoRapid)). Le dernier taux d'HbA1c à votre consultation est de 7,1%. Il présente également une cardiopathie hypertensive, une bronchopneumopathie chronique obstructive de stade 3 (selon GOLD), une insuffisance rénale chronique stade III (Cockcroft: 36 ml/min). Lors de son dernier séjour en réadaptation au centre de traitement et de réadaptation (CTR), des troubles de la marche et de l'équilibre avec chutes, une polymédication, ainsi que des troubles cognitifs modérés sont constatés.

Sur le plan social, il est veuf sans enfant et vit seul à domicile. Il est autonome pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) de base (faire sa toilette, s'habiller, aller aux WC, faire ses transferts, s'alimenter, continence) et bénéficie de l'aide du centre médico-social (CMS) pour la préparation de son semainier. Il prend ses repas de midi au restaurant.

Vous l'hospitalisez pour une dermo-hypodermite du membre inférieur droit sur ulcère chronique, dans le contexte d'une insuffisance artérielle et veineuse chronique. Durant son hospitalisation, il présente un état d'agitation et un discours incohérent inhabituel pour lequel un diagnostic d'état confusionnel aigu (ECA) est retenu, notamment dans le cadre d'hypoglycémies sévères documentées.

LE DIABÈTE ACCROÎT-IL LE RISQUE DE DÉVELOPPER UNE DÉMENCE?

Un nombre croissant d'études indiquent que les patients adultes souffrant d'un diabète de type 2 ont entre 1,5 et 3 fois plus de risques de développer une démence de type Alzheimer (risque relatif (RR) 1,5; IC 95%: 1,2-1,8) ou vasculaire (RR: 2,5; IC 95%: 2,1-3).^{2,5} Ce risque semble particulièrement accru dans le groupe de patients diabétiques âgés qui ont une histoire d'hypoglycémie sévère lors d'un séjour hospitalier (RR: 2; 34,4% vs 17,6%)⁵ ou au cours de leur prise en charge ambulatoire (RR: 2,04),⁶ en particulier lors de multiples épisodes hypoglycémiques (figure 1). Mais ce risque accru de développer une démence en présence d'un diabète résulte-t-il d'un lien causal? La neuro-imagerie nous fournit quelques indices importants.

En effet, les études transversales et longitudinales par IRM cérébrales démontrent une association entre diabète et développement d'une atrophie cérébrale, notamment au niveau hippocampique et amygdalien.⁴ Ces études révèlent également un lien entre diabète et accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, ainsi que micro-infarctus corticaux et sous-corticaux.^{2,7} De plus, les hypoglycémies sévères entraînent des lésions cérébrales, en particulier au niveau du cortex et des hippocampes.⁸ Les hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer le risque accru de démence en présence d'un diabète sont diverses. Des micro-infarctus peuvent résulter d'hypoglycémies ou de modifications microvasculaires secondaires à l'hyperglycémie. Cette dernière peut également entraîner des modifications des protéines-clés par glycosylation. De plus, les altérations des voies de signalisation intracérébrales de

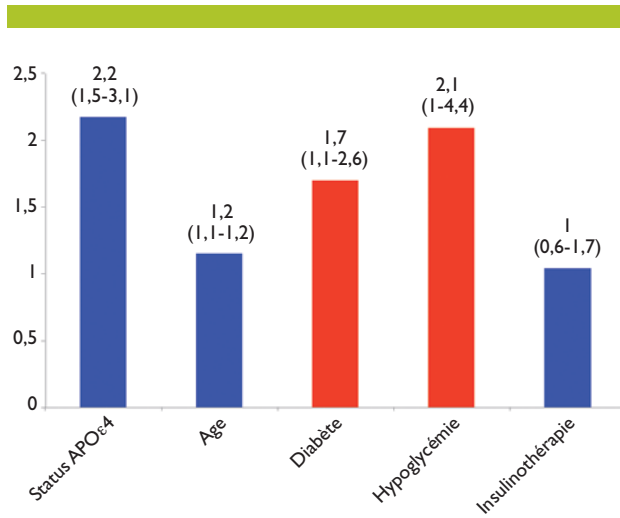


Figure 1. Risque relatif de développer une démence dans une cohorte prospective de patients diabétiques en âge gériatrique, analyse multivariée, risque relatif avec intervalles de confiance

(Adaptée de réf.⁵).

APOε4 : status homozygote ou hétérozygote pour l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E.

l'insuline pourraient provoquer une perte de l'homéostasie ionique cellulaire, un stress oxydatif, une augmentation des dépôts β-amyloïde (accélération du trafic de précurseurs β-amyloïde depuis l'appareil de Golgi, de leur excréation et inhibition de leur accumulation et de leur dégradation intracellulaire) et de la phosphorylation des protéines *Tau*.^{2,5-7} Ce dernier mécanisme est celui qui est le plus souvent évoqué pour expliquer le risque accru de démence, y compris en présence d'une pathologie compatible avec une atteinte de type Alzheimer. Le diabète reste un facteur de risque cardiovasculaire important qui augmente le risque d'AVC et, *in fine*, de démence vasculaire ou mixte.^{1,2,5} Un résumé de ces mécanismes physiopathologiques, pour la plupart communs aux démences vasculaires et de type Alzheimer, est présenté dans le tableau 1. Ce tableau souligne l'observation clinique d'un continuum entre ces deux types de démence, une présentation mixte étant fréquente (15 à 20% des démences).

QUELLES CONSÉQUENCES POUR LE CLINICIEN?

Ces altérations cérébrales nécessitent probablement des décennies pour devenir cliniquement manifestes, ce qui pourrait expliquer que les patients souffrant de diabète depuis de nombreuses années ont davantage de risques de développer une démence. Une conséquence pratique chez les patients diabétiques âgés (à partir de 75 ans) est d'incorporer systématiquement dans leur suivi une évaluation des performances cognitives, par exemple à l'aide d'un instrument de dépistage comme le Mini-Cog, le *Mini Mental State Examination* (MMSE), ou le *Montréal Cognitive Assessment* (MoCA). En cas de résultat suspect, une évaluation cognitive approfondie devrait être effectuée, par exemple dans un centre de la mémoire.

Tableau 1. Mécanismes physiopathologiques postulés expliquant le risque accru de développer un syndrome démentiel en présence d'un diabète
(Adapté de réf. 3).

Démence de type Alzheimer		↔	Démence vasculaire	
Résistance à l'insuline	Hyperglycémie		Microvasculaire	Macrovasculaire
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ dépôts bêta-amyloïde • ↑ phosphorylation des protéines <i>Tau</i> • Inflammation • ↓ production acétylcholine 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucotoxicité avec glycosylation des protéines • Dysfonction mitochondriale • Stress oxydatif 		<ul style="list-style-type: none"> • Micro-infarctus infracliniques entraînant une atrophie cérébrale globale et/ou hippocampique 	<ul style="list-style-type: none"> • AVC

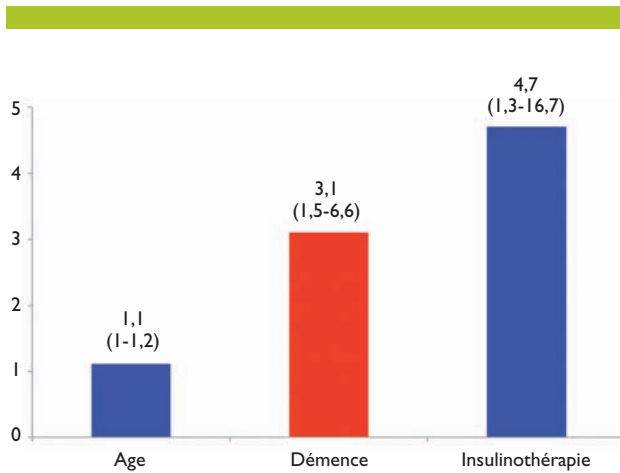


Figure 2. Risque relatif de présenter une hypoglycémie dans une cohorte prospective de patients diabétiques âgés

Risque relatif avec intervalles de confiance à 95% résultant de l'analyse multivariée.
(Adaptée de réf. 5).

GESTION DU DIABÈTE CHEZ LES PATIENTS DÉMENTIS

L'autonomisation du patient est habituellement un élément essentiel de la prise en charge du diabète. Chez le patient souffrant d'une pathologie démentielle, l'autogestion du diabète – notamment les injections d'insuline, les autocontrôles glycémiques, mais aussi la gestion d'une polymédication orale, l'activité physique et l'alimentation – devient progressivement problématique.⁹ Les atteintes cognitives observées le plus fréquemment chez les patients diabétiques âgés (troubles de la mémoire antérograde, de l'attention et des fonctions exécutives)⁴ interfèrent toutes avec la prise en charge du diabète. Pour les patients diabétiques déments, une des conséquences est un risque trois fois plus élevé, comparés aux patients cognitivement intacts, de présenter des hypoglycémies sévères^{5,6} (figure 2). Ce facteur est un des éléments qui explique les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) abaissés, observés chez les patients diabétiques âgés et très âgés qui souffrent d'une pathologie démentielle.¹⁰

Il existerait donc une association bidirectionnelle entre hypoglycémies sévères et démences, chacune augmentant le risque d'observer l'autre. La figure 3 décrit les différents

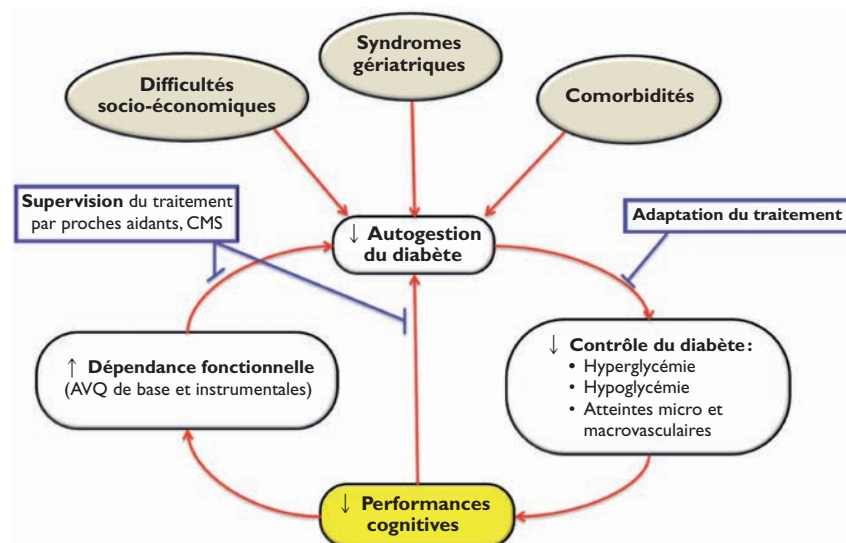


Figure 3. Spirale diabète-démence décrivant la relation réciproque entre diabète et performances cognitives, ses déterminants (→) et les possibilités d'intervention (↔) susceptibles de modifier ce cercle vicieux
CMS: centre médico-social; AVQ: activités de la vie quotidienne.



éléments qui influencent cette relation réciproque entre diabète et performances cognitives ainsi que les niveaux auxquels des interventions sont susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients diabétiques déments. Afin de réduire le risque d'hypoglycémies, particulièrement délétères chez les patients déments, le consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'American Geriatrics Society (AGS) (2012) préconise un contrôle glycémique moins sévère et un objectif d'HbA1c <8,5% (comparé à une cible d'HbA1c <7,5% chez les patients sans trouble cognitif).¹ Il s'agit de proposer une prise en charge personnalisée et adaptée à la situation spécifique de chaque patient.

Chez les patients diabétiques et déments vivant à domicile, comme chez ceux institutionnalisés en long séjour, on observe fréquemment une diminution de la fréquence à laquelle les contrôles périodiques recommandés (HbA1c, fond d'œil, micro-albuminurie) sont effectivement réalisés.¹¹ De nombreux obstacles (troubles mnésiques, pratiques et sensoriels, accessibilité, communication entre patients et soignants, etc.) expliquent cette observation. Cette diminution du monitoring du diabète peut également résulter d'une décision partagée entre le patient, sa famille et les soignants.

AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT LA GESTION DU DIABÈTE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS

Outre les troubles cognitifs, de nombreux facteurs supplémentaires peuvent empêcher une prise en charge optimale du diabète chez les patients diabétiques âgés (tableau 2). Les syndromes gériatriques (troubles de la marche et de l'équilibre, troubles anxieux et dépressifs, dénutrition, polypharmacie), les comorbidités cardiaques, pulmonaires, cérébrales, rénales ou digestives, ainsi que les difficultés

socioéconomiques peuvent interférer avec la prise en charge.¹² Idéalement, l'ensemble de ces facteurs, ainsi que les attentes et préférences du patient, l'impact et le délai d'action des traitements envisagés devraient tous être pris en considération afin de définir en commun les objectifs et priorités de la prise en charge.

QUELS OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES RETENIR POUR CES PATIENTS ?

L'objectif prioritaire de toute prise en charge d'un patient diabétique âgé, en particulier celui souffrant d'une pathologie démentielle, est d'éviter strictement les hypoglycémies. Cet objectif se justifie autant en raison du risque élevé d'aggraver les manifestations d'un syndrome démentiel, que par le risque de séquelles graves, voire de décès. Le second objectif devrait être la prévention des complications liées à l'hyperglycémie (polyurie, rétinopathie, néphropathie, décompensations diabétiques hyperglycémiques). Cependant, certaines de ces complications ont peu de chance de se réaliser selon l'espérance de vie estimée du patient. Le consensus de l'ADA et de l'AGS est donc de proposer des objectifs thérapeutiques tenant spécifiquement compte de l'état de santé et fonctionnel du patient¹ (tableau 3). Les cibles d'HbA1c et de glycémies à jeun proposées varient donc en fonction de l'état robuste, vulnérable ou dépendant du patient. Parmi les classes thérapeutiques envisageables, seuls l'insuline, les sulfonylurées et les glinides entraînent un risque d'hypoglycémie. Lorsqu'il n'y a pas ou plus d'alternatives à leur emploi, il convient de privilégier les représentants les moins à risque (insulines: dégludec; sulfonylurées: gliclazide MR). Les combinaisons insuline-sulfonylurées/glinides sont à éviter.

Une étude observationnelle récente souligne l'intérêt

Tableau 2. Paramètres influençant la prise en charge du diabète
(Adapté de réf. 1,13).

Problèmes	Propositions de prise en charge
Syndromes gériatriques <i>Troubles cognitifs</i> <i>Troubles sensoriels</i> <ul style="list-style-type: none"> • Visuels: rétinopathie, glaucome, hypoacousie • Presbyacousie • Troubles de la motricité fine <i>Troubles de la marche et de l'équilibre</i> <i>Troubles anxieux et dépressifs</i> <i>Dénutrition</i> (dentition, troubles de la déglutition): <ul style="list-style-type: none"> • risque d'hypoglycémie, déconditionnement <i>Polypharmacie</i> : risque d'hypoglycémie Anorexie, nausées, altération du goût	<ul style="list-style-type: none"> • Informations écrites adaptées, répétées, supervision du traitement par les proches aidants, CMS • Contrôle ophtalmologique • Contrôle bouchons de cérumen, contrôle auditif et de l'appareillage • Adaptation matériel, ergothérapie, CMS • Activité physique, physiothérapie • Suivi diététicienne, livraison de repas à domicile • Révision des traitements, titration des doses
Comorbidités <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque, rénale, BPCO • Espérance de vie 	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation du traitement • Evaluation du pronostic (www.eprognosis.com)¹³
Socioéconomique <ul style="list-style-type: none"> • Isolement social, refus des aides à domicile • Difficultés financières • Décès ou hospitalisation de proches aidants 	<ul style="list-style-type: none"> • CMS, livraison de repas à domicile, CAT • Assistante sociale • CMS, autres aides à domicile, court séjour, établissement médico-social

CMS: centre médico-social, infirmières à domicile; CAT: centre d'accueil temporaire, activités journalières et prise de repas; EMS: établissement médico-social, résidence de long séjour.



Tableau 3. Objectifs de traitement selon l'état de santé du patient

(Adapté de réf. 1,10).

Etat de santé	Caractéristiques	Cible HbA1c	Glycémie à jeun (mmol/l) (ordres de grandeur)
Robuste	<ul style="list-style-type: none">• Pas de troubles cognitifs• Pas de limitation fonctionnelle• Peu de maladies chroniques• Espérance de vie estimée plus longue (> 10 ans)	< 7,5%	5-8
Vulnérable	<ul style="list-style-type: none">• Troubles cognitifs légers• Dépendance fonctionnelle éventuelle dans activités instrumentales *• Espérance de vie estimée intermédiaire (5-10 ans)	< 8%	5,5-9
Dépendant	<ul style="list-style-type: none">• Démence• Dépendance fonctionnelle importante• Maladie chronique terminale• Patient institutionnalisé• Espérance de vie limitée (< 5 ans)	8-9%	6-10

* Activités instrumentales ou intermédiaires de la vie quotidienne: gestion médicaments, des finances, utilisation des transports publics, du téléphone, faire les commissions, la lessive, le ménage, préparer les repas.

potentiel de cette approche différenciée. Dans cette étude, les patients dont l'HbA1c se situait entre 8 et 8,9% déclinaient significativement moins du point de vue fonctionnel au cours du suivi de deux ans en comparaison avec les patients ayant une thérapie plus intensive (HbA1c < 7%).¹⁰ Même si la nature observationnelle de cette étude impose une certaine prudence quant à l'interprétation de ces résultats, elle suggère néanmoins qu'un traitement intensif n'est pas si anodin chez les patients âgés et fragiles. Chez les patients diabétiques plus jeunes, les dernières études interventionnelles n'ont pas démontré de bénéfice à viser un contrôle glycémique très strict (HbA1c < 6,5%), voire une mortalité accrue, comparativement à un contrôle moins strict (HbA1c < 7,5%).^{14,15}

VIGNETTE CLINIQUE: POINTS-CLÉS

- Le patient souffre d'un diabète insulino-traité depuis de nombreuses années, caractérisé par plusieurs épisodes hypoglycémiques sévères avec des troubles cognitifs, ainsi que plusieurs antécédents d'ECA. Durant l'hospitalisation, un examen neuropsychologique met en évidence des troubles de la mémoire antérograde verbale et visuelle, un dysfonctionnement exécutif, un manque du mot et des troubles des praxies gestuelles. Le CT cérébral effectué dans le cadre de l'ECA montre une atrophie cortico-sous-corticale et hippocampique. Sur la base de ces éléments, le diagnostic de démence d'origine neurodégénérative sur probable maladie d'Alzheimer est retenu.
- Titration de l'insulinothérapie à la baisse afin d'éviter strictement les hypoglycémies. Cela nécessite souvent une période de sous-dosage volontaire avec un suivi glycémique attentif, afin de confirmer une hyperglycémie modérée, avant de réaugmenter éventuellement les doses. Réexamen critique du schéma d'insuline et de sa faisabilité en situation, particulièrement en cas de doses d'insuline rapide aux repas. Evaluer les possibilités d'une simplification du schéma dans le sens du meilleur compromis entre sécurité et efficacité. En cas

de difficultés pratiques, proposer un avis spécialisé (diabétologue, infirmière, diététicienne).

- Assouplissement des objectifs glycémiques au vu de la démence: HbA1c cible 8-9%, ce qui correspond à une moyenne des glycémies mesurées de 10 à 12 mmol/l.
- Obstacles à la prise en charge optimale du diabète: démence, polypharmacie, troubles de la marche et de l'équilibre, isolement social, précarité financière, anxiété.
- Ressources: CMS.
- Proposition de prise en charge: pour ce patient fragile, une approche individualisée est préconisée avec maintien de l'aide du CMS pour la gestion de l'insulinothérapie, la préparation du semainier et les soins; introduction d'un traitement procognitif et reconditionnement global en CTR; physiothérapie à domicile; aide administrative par une assistante sociale; proposition d'activités en centre d'accueil temporaire (CAT).

CONCLUSION

La constellation spécifique diabète et démence est fréquente chez les patients âgés et complexifie la prise en charge de chacune de ces pathologies. En raison de l'importante association bidirectionnelle entre les hypoglycémies et la démence, les patients diabétiques devraient être considérés comme particulièrement à risque de développer une démence. Inversement, les patients déments souffrant d'un diabète devraient bénéficier d'un traitement diabétique spécifiquement adapté, avec des objectifs glycémiques moins stricts (HbA1c cible 8 à 9%), qui pourrait diminuer le risque de déclin fonctionnel.

Au même titre que l'infarctus du myocarde, la néphropathie ou la rétinopathie diabétique, la démence doit être considérée comme une complication chronique du diabète et un dépistage systématique est recommandé afin de permettre une prise en charge adaptée et personnalisée de ces patients. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



Implications pratiques

- > La démence est une complication chronique du diabète et doit être systématiquement dépistée
- > Le but principal de toute prise en charge doit être l'évitement des hypoglycémies
- > Chez les patients diabétiques déments, un assouplissement de la valeur de l'HbA1c cible (8-9%) semble un bon compromis permettant un contrôle suffisant tout en évitant la survenue d'hypoglycémies qui leur sont particulièrement délétères
- > Autant que possible, il convient de s'en tenir aux classes thérapeutiques sans risque hypoglycémique associé. Si l'insuline s'impose, privilégier un schéma basal avec une variabilité minimale (insuline dégludec)

Adresses

Drs Sylvain Nguyen, Kristof Major, Cindi Smith,
Eve Rubli et Marc Humbert
Pr Christophe Büla
Service de gériatrie et de réadaptation gériatrique
Pr Jean-François Démonet
Centre Leenaards de la Mémoire
CHUV, 1011 Lausanne
sylvain.nguyen@chuv.ch

Dr Marc Egli
Centre médical d'Epalinges
1066 Epalinges

Bibliographie

- 1 * Kirkman MS, Jobs Briscoe V, Clark N, et al. Diabetes in older adults: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2342-56.
- 2 * Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, et al. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2012;47:858-64.
- 3 Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
- 4 Feil DG, 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* 2011;59:2263-72.
- 5 ** Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-6.
- 6 Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014;37:507-15.
- 7 Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014;82:1132-41.
- 8 Warren RE, Frier BM. Hypoglycemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:493-503.
- 9 Feil DG, Zhu CW, Sultzer DL. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with type 2 diabetes. *J Behav Med* 2012;25:190-9.
- 10 Yau CK, Eng C, Stijacic Cenzer I, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-21.
- 11 Thorpe CT, Thorpe JM, Kind AJH, et al. Receipt of monitoring of diabetes mellitus in older adults with comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:644-51.
- 12 Munshi MN, Segal AR, Suhl E, et al. Assessment of barriers to improve diabetes management in older adults. *Diabetes Care* 2013;36:543-9.
- 13 Vaucher Y, Monod S, Büla C, et al. Evaluation de l'espérance de vie chez les personnes âgées, *Rev Med Suisse* 2012;8:2115-8.
- 14 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 15 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

* à lire

** à lire absolument