



HAL
open science

Autofluorescence cutanée prédictive de macroangiopathie dans le diabète de type 1 après 7 ans de suivi d'une cohorte de 243 patients

Christèle Blanc-Bisson

► **To cite this version:**

Christèle Blanc-Bisson. Autofluorescence cutanée prédictive de macroangiopathie dans le diabète de type 1 après 7 ans de suivi d'une cohorte de 243 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01970425

HAL Id: dumas-01970425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01970425>

Submitted on 5 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 N° 128

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par Madame Christèle BLANC-BISSON, PhD

Né(e) le 19 Aout 1972 à Tours

Le 18 octobre 2018

Titre de la thèse

Autofluorescence cutanée prédictive de macroangiopathie dans le diabète de type 1

Après 7 ans de suivi d'une cohorte de 243 patients

Directeur de thèse

Professeur Vincent RIGALLEAU

Jury

M. Dr Christophe ADAM, MCA Médecine Générale, juge

M. Pr Pascal BARAT, PU-PH Endocrinologie pédiatrique, rapporteur

M. Pr Thierry COUFFINHAL, PU-PH Cardiologie, président, juge

M. Pr François PETREGNE, PA Médecine Générale, juge

M. Pr Vincent RIGALLEAU, PU-PH Diabétologie, directeur de thèse

Remerciements

Je remercie en premier lieu le Pr RIGALLEAU qui m'a fait confiance lorsque je suis venue le solliciter pour un sujet de thèse, de sa disponibilité, de sa méthode, de sa rigueur, de sa motivation communicative et de son entrain pour la recherche. Ça a été un luxe de travailler dans de telles conditions et je vous suis très reconnaissante, j'ai beaucoup apprécié.

Je remercie le Pr BARAT d'avoir accepté spontanément d'être le rapporteur de cette thèse. C'est avec beaucoup d'intérêt et d'attention que j'ai intégré les critiques et commentaires pertinents découlant de votre expertise.

Je remercie le Dr ADAM d'avoir accepté de juger ce travail. Coordonnateur de ma CPL d'enseignements durant l'internat, il a éveillé notre intérêt pour la Médecine Générale par son dynamisme et son approche pluriculturelle.

Je remercie le Pr COUFFINHAL d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter son point de vue de cardiologue sur la problématique posée.

Je remercie le Pr PETREGNE de faire partie de ce jury, il a su développer notre réflexion lors des séances de GEAP et nous donner les outils pour nous orienter en situation difficile.

Je remercie mes différents maitres de stage qui au cours de cet internat m'ont transmis leur connaissances de la médecine souvent avec passion. J'ai beaucoup appris.

Je remercie les équipes paramédicales avec qui j'ai pu travailler au cours de ces stages pour les bons comme pour les moments plus compliqués.

Je remercie mes co-internes pour leur bonne humeur, leur soutien, leur cohésion, la liste est longue, ils se reconnaîtront...

Je remercie mes parents qui m'ont soutenue de leur mieux tout au long de mes études

Je remercie Jean-Frédéric mon époux pour son soutien indéfectible et sa compréhension au cours de ses dernières années

Je remercie mes enfants Mathieu et Emma d'être ceux qu'ils sont.

Sommaire

Introduction.....	P5
1-Métabolisme des AGE.....	P5
2- Les sources de AGE.....	P8
3- Le concept de mémoire métabolique.....	P9
4- Les mécanismes moléculaires des complications du diabète.....	P14
5-AGE et complications du diabète.....	P16
6- Complications macrovasculaires.....	P16
7- Autofluorescence cutanée des AGE.....	P17
Article riginal.....	P20
Discussion	P28
Conclusion.....	P30
Bibliographie.....	P31
Résumé.....	P37

Liste des abréviations

AF : autofluorescence

AGE : produits de glycation avancée

CEL : N(Carboxyethyl)lysine

CML : carboxymethyllysine

DCCT : Diabetes Complication and Control trial

DFG :débit de filtration glomérulaire

EDIC : Epidemiology of Diabetes Intervention and complication trial

HbA1c : hémoglobine glyquée

NF- κ B : Facteur nucléaire Kappa-B

OMS : Organisation mondiale de la santé

RAGE : récepteur de produits de glycation avancée

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

Introduction

Le diabète est un enjeu majeur de santé publique, c'est actuellement une épidémie mondiale. Il est défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant un état d'hyperglycémie chronique exposant à des complications chroniques à long-terme (1). Cette maladie a un coût sociétal important, elle entraîne une perte de productivité à long terme du fait de ses complications, la majorité des pays consacre 5 à 20 % de leurs dépenses totales de santé (2). En 2017, 425 millions d'adultes étaient porteurs du diabète dans le monde, contre 108 millions en 1980. La prévalence (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte. Cette prévalence devrait augmenter d'ici 2045 pour atteindre 629 millions d'adultes soit +48% selon la Fédération Internationale du Diabète (2). Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés comme le surpoids et l'obésité. Cette dernière décennie, la prévalence du diabète a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Le diabète a provoqué 1,5 million de morts en 2012. Une glycémie supérieure à la normale, qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres pathologies, a été la cause de 2,2 millions de décès supplémentaires (3).

L'hyperglycémie chronique contribue à l'accumulation de produits de glycation avancée (AGE)

dans le mécanisme physiopathologique du diabète et avec l'âge.

1-Métabolisme des AGE

Les AGE sont des molécules complexes et hétérogènes (figure 1) issues de la réaction de glycation. Parmi les AGE caractérisés in-vivo et dans l'alimentation, les plus connus sont notamment la carboxyméthyllysine (CML), la pentosidine ou la N(Carboxyethyl)lysine (CEL) (4). Certains sont dotés de propriété autofluorescente.

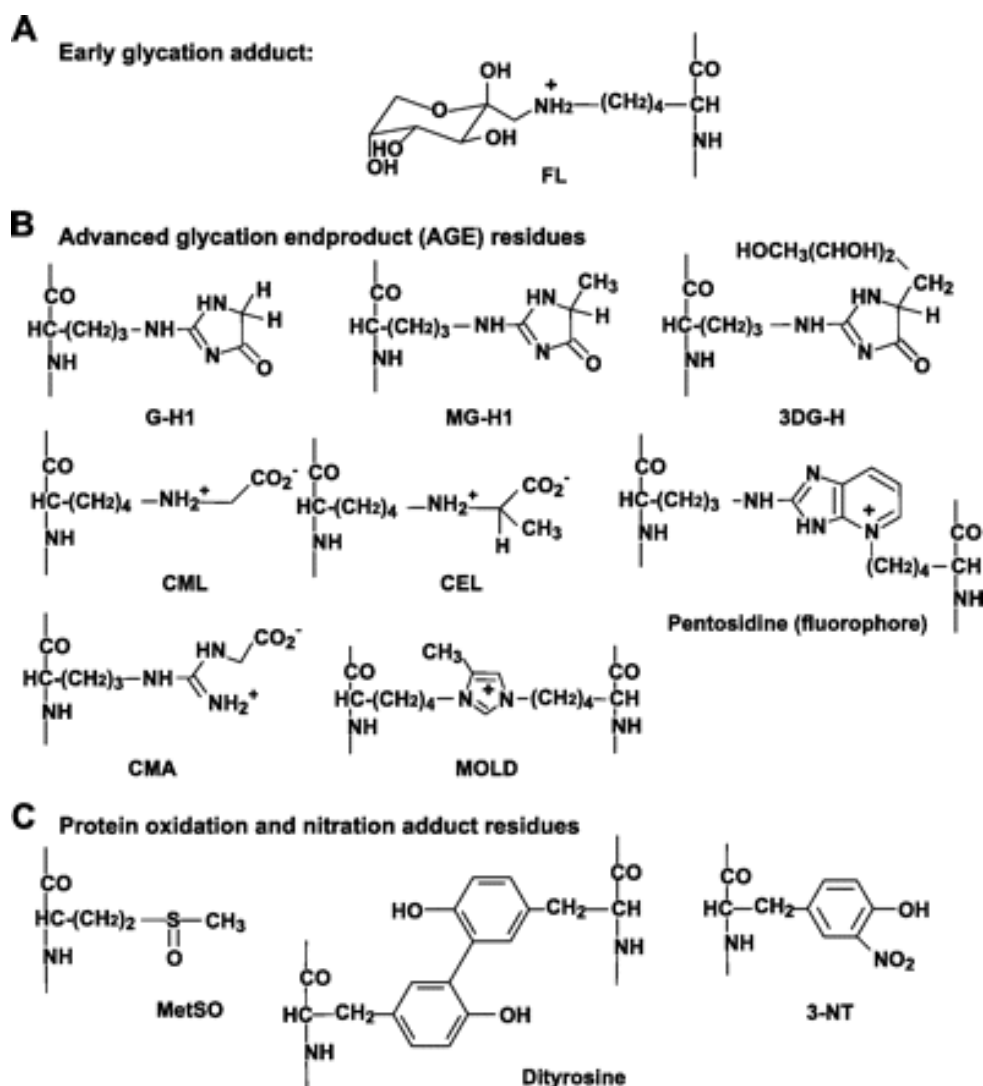


Figure 1 : Les AGE sont des molécules complexes et hétérogènes :

A : les précurseurs des AGE

B : Les groupements caractérisant les AGE : CML (carboxyméthyllysine), pentosidine, CEL (N(Carboxyéthyl)lysine).....

C : Les réactions de nitration et oxydation parmi les AGE

Les AGE sont le résultat de la modification d'une protéine, d'un acide nucléique ou d'un lipide par des sucres réduits au niveau de leur groupement amino terminal (5). La glycation est irréversible et non-enzymatique (6). La réaction de glycation est composée de trois grandes étapes (figure 2) : la phase initiale, la propagation et la phase avancée.

La phase initiale est dépendante de la concentration en sucre, c'est pourquoi elle est augmentée chez les personnes ayant une hyperglycémie chronique au cours du diabète(7, 8).

La phase de propagation conduit à des produits intermédiaires hautement réactifs ; ce sont des composés carbonylés, précurseurs des AGE: Glyoxal, méthylglyoxal et 3-Deoxyglucosone (9, 10).

Enfin, au cours de la phase avancée, les composés carbonyles donnent des produits irréversibles, complexes, très stables et résistants à la digestion protéolytique (6, 7, 11).

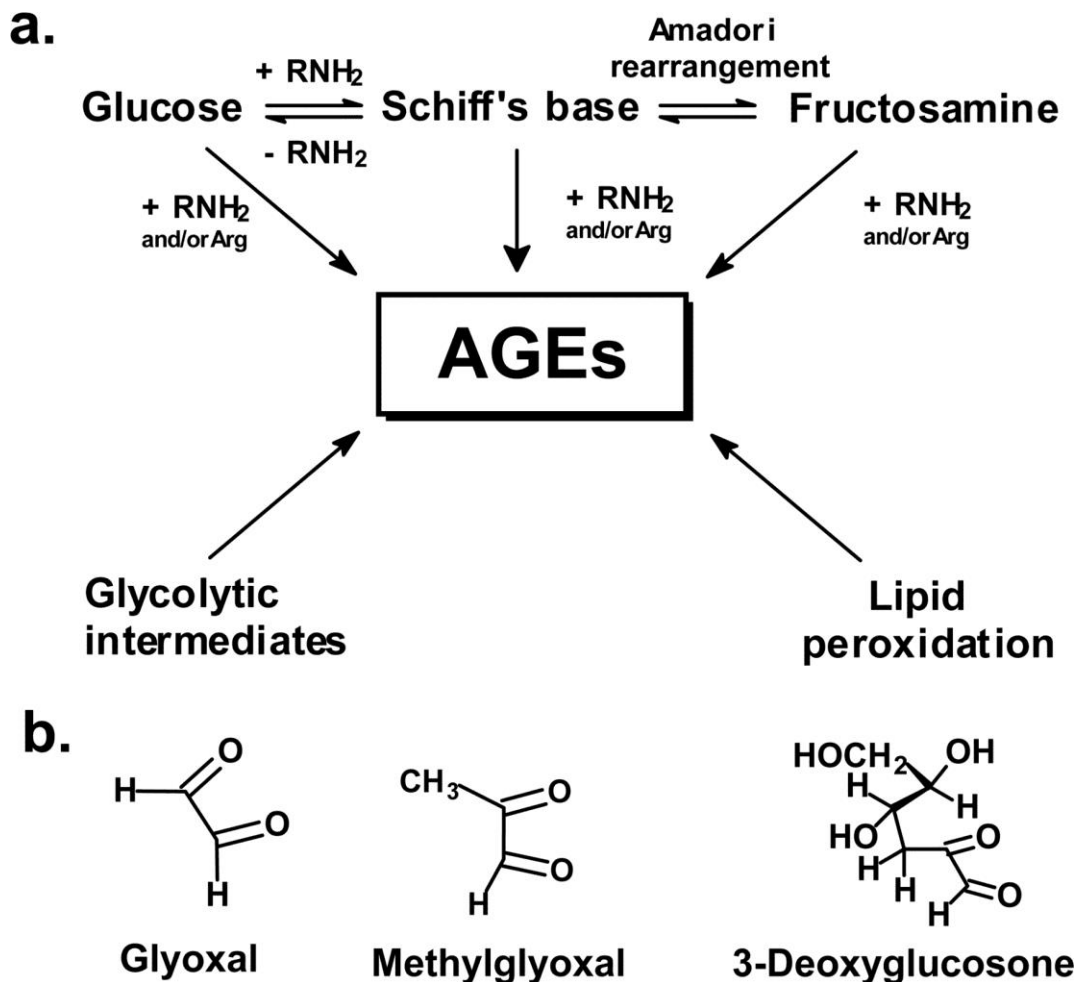


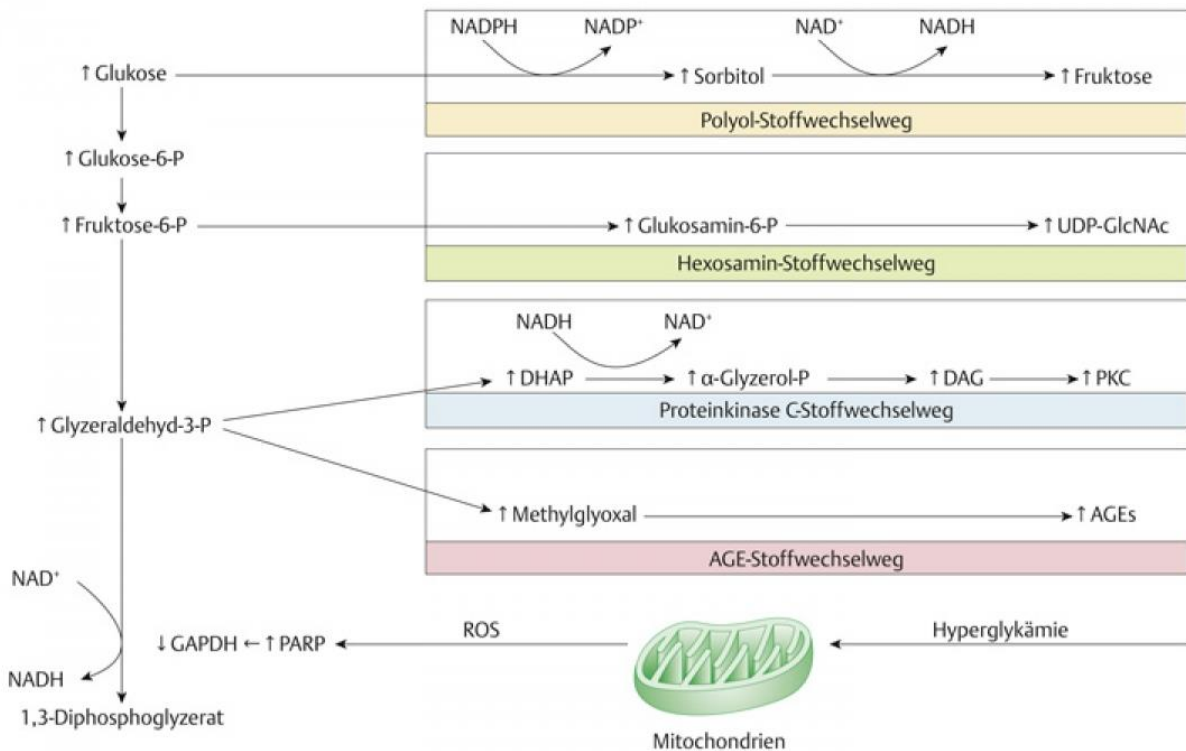
Figure 2 : La formation des AGE

a- les étapes de formations des AGE ; b- exemples de composés carbonyles précurseurs

Néanmoins, en plus des étapes classiques de formation des AGE, les précurseurs des AGE que sont les composés carbonyles (Glyoxal, méthylglyoxal et 3-Deoxyglucosone) peuvent aussi être générés à chaque étape de la réaction de glycation par des réactions chimiques annexes. Les précurseurs des AGE peuvent aussi provenir de l'auto-oxydation du sucre ou de la peroxydation des lipides (5, 12).

La réaction de glycation est un processus lent, le stade avancé de la glycation survient après une période de quelques semaines. De ce fait, les protéines ayant une longue demi-vie et donc un turnover lent sont les plus sensibles aux modifications par les AGE (13-16). C'est le cas des protéines qui constituent les matrices et les protéines de structure dans les tissus comme le collagène ou l'élastine (5). La réaction de glycation est accélérée avec le processus de vieillissement mais elle l'est d'autant plus dans des conditions d'hyperglycémie, d'inflammation et de stress oxydant (17). Dans le diabète, une hypothèse menant de l'hyperglycémie aux complications du diabète est celle du stress oxydant, c'est-à-dire la production d'ions superoxydes par les mitochondries. La plupart des étapes de la

glycation conduisent à la production de molécules contribuant au stress oxydant et notamment la voie de formation des AGE (5, 18-20) (figure 3). Il a été montré que les modifications induites par la glycation et le stress oxydant sont comparables (11, 21, 22). Les trois principaux processus par lesquels les AGE induisent des dommages sont la liaison à leur récepteur spécifique (RAGE) (16), la formation de croisements covalents entre les protéines lors de la formation des AGE et la modification des matrices extracellulaires (6, 18, 23).



Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York · 2011
G. Spinas, S. Fischli: Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt · 2. Auflage

Figure 3 : les différentes voies métaboliques impliquées dans la formation des AGE. (24)

L'hyperglycémie active la voie des polyols, la voie de la protéine kinase C, la voie du méthylglyoxal qui conduit à la production des AGE et stimule le stress oxydant.

2- Les sources de AGE

Le niveau d'AGE augmente avec l'âge même en l'absence de maladie (22, 25, 26). En effet, il a été montré que le vieillissement est associé à des taux élevés de formation et d'accumulation des AGE (27). Les AGE sont des molécules toxiques pour l'organisme et leur accumulation a été montrée dans une grande variété de tissus comme le cortex rénal, les plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (28), le cartilage dans la polyarthrite rhumatoïde (29), le système cardiovasculaire (30), le foie (31), les yeux (32) dans le cartilage et dans la peau (33-35). L'âge de cadavres humains a pu être estimé par la mesure des AGE dans l'hippocampe (36). Enfin, le niveau d'AGE est un prédicteur du décès chez la souris (26, 37). Dans le diabète, la première étape de la réaction de glycation est

dépendante de la concentration en glucose. L'état d'hyperglycémie chronique au cours d'un diabète entraîne donc l'accélération de l'accumulation des AGE (18).

Les AGE peuvent se former dans l'organisme mais peuvent aussi provenir de sources environnementales. Il existe des facteurs d'accumulation exogènes des AGE comme l'alimentation ou le tabac (6).

Ainsi des groupes d'aliments riches en AGE ont pu être constitués après l'étude de la teneur en AGE. Certains modes de préparation dont le mode de cuisson favorisent leur formation. A l'état brut, les aliments les plus riches en AGE (CML et méthylglyoxal) sont aussi les plus riches en graisses et en protéines. La viande est l'aliment le plus riche, probablement du fait de la présence d' amino-lipides hautement réactifs et de sucres réduits. Au contraire, les aliments riches en glucides, ayant une plus forte teneur en eau, en sucres non réduits et en antioxydants comme les légumes, les fruits et le lait frais contiennent le moins d'AGE (38, 39). Au cours du processus de transformation, la température favorise la formation de nouveaux AGE dans les aliments. Les modes de cuisson à haute température sont les plus favorisants : friture (180-230°C), grillades (225°C), rôtissage (177°C). La teneur en AGE peut être fortement augmentée au cours de la cuisson de certains aliments habituellement identifiés comme "sains". Par exemple, la viande grillée est parmi les aliments transformés les plus riches en AGE (CML) (38-41), les aliments à base de céréales raffinées comme le pain grillé, certaines céréales de petits déjeuner et les biscuits (38-40). Parmi les produits laitiers, le lait en poudre pour enfant peut contenir jusqu'à 70 fois plus d'AGE que le lait maternel (38, 39, 42). Des temps de cuisson plus courts, des températures plus basses, un degré d'humidité plus élevé et l'utilisation de condiments acides ont été identifiés comme des facteurs limitant la formation des AGE. La consommation d'aliments ultra-transformés a explosé ces dernières années en raison de mesures d'hygiène plus importantes et d'offre culinaire issue de la recherche agroalimentaire plus développée (apparence, saveur, couleur des aliments) (39). Ces changements favorisent la concentration en AGE dans les aliments. Après un seul repas riche en AGE, il a été estimé qu'environ 10% des AGE sont absorbés et deux-tiers seront retenus dans les tissus (43). Ainsi, une alimentation riche en AGE pourrait contribuer au développement des maladies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires), et accélérer le processus de vieillissement (17). Ces dernières années, plusieurs études ont montré qu'une consommation régulière d'AGE, ou un seul repas riche en AGE pourrait favoriser le stress oxydant, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et la perturbation du métabolisme dès la période post prandiale, chez des patients diabétiques (44), mais aussi chez des personnes non diabétiques. Des études suggèrent que les AGE alimentaires pourraient être impliqués dans la résistance à l'insuline inaugurale dans le diabète de type 2 (45-47). Une alimentation pauvre en AGE a été associée à la diminution de la résistance à l'insuline chez des femmes en surpoids en comparaison d'une alimentation usuelle (47).

Concernant le tabac, Il existe très peu d'études, certaines ont montré qu'il peut être une source exogène d'AGE (48, 49). Des AGE dérivés du tabac ont pu être observés sur le cristallin et sur les parois artérielles (48). Le mécanisme de formation des AGE issus du tabac a été peu étudié, et ces types d'AGE sont peu connus (49).

3- Le concept de mémoire métabolique

La mémoire métabolique est un phénomène clé, impliquant l'accumulation des AGE identifiée dans les complications du diabète. Elle reflète les effets à long terme d'un statut glycémique initial sur le développement et la progression des complications vasculaires. Le concept de mémoire métabolique suggère le besoin d'un traitement agressif et précoce pour contrôler ces complications (50). Au niveau moléculaire, le stress oxydant serait un élément central. Initié par l'hyperglycémie, le stress oxydant conduit à un cercle vicieux favorisant l'accumulation des AGE dans les tissus organiques, cette accumulation agissant ensuite indépendamment de l'hyperglycémie. Les AGE tissulaires seraient alors un marqueur de la mémoire métabolique (18, 51).

Le phénomène de mémoire métabolique a été observé dans des études expérimentales chez l'animal mais aussi dans plusieurs études d'intervention chez l'homme. Chez le chien diabétique les effets d'un contrôle glycémique précoce ou différé ont été évalués. Ainsi, un bon contrôle glycémique a été réalisé soit d'emblée, soit après 2 mois soit après 2,5 ans de mauvais contrôle glycémique soit pas de contrôle du tout, la rétine a ensuite été observée après 5 ans de suivi. Chez les chiens qui avaient eu un bon contrôle glycémique au bout de 2 mois, le taux de rétinopathie était faible et ne différait pas de ceux qui avaient eu un bon contrôle glycémique tout au long du suivi. Au contraire, les chiens pour lesquels un bon contrôle glycémique avait été instauré seulement après 2,5 ans de diabète avait un taux plus élevé de rétinopathie, similaire à celui des chiens pour lesquels le diabète n'avait pas été contrôlé tout au long du suivi (52). Chez le rat, la transplantation d'îlots de Langerhans après quelques semaines de diabète ralentissait plus efficacement la progression de la rétinopathie en comparaison d'une intervention après plusieurs mois de diabète (53). Chez l'homme, l'étude Diabetes Complication and Control trial (DCCT) menée chez des patients atteints de diabète de type 1 est une étude majeure dans l'observation du phénomène de mémoire métabolique. L'objectif de cette étude était d'évaluer si un traitement intensif maintenant la glycémie proche de la normale, diminuait la fréquence et la sévérité des complications en comparaison avec un traitement standard prévenant les symptômes de l'hyperglycémie. Le traitement intensif était une mise sous pompe à insuline ou au moins trois injections d'insuline par jour accompagnées d'une surveillance glycémique régulière. Le traitement standard comportait une ou deux injections d'insuline journalière. Le risque de complications était fortement diminué chez les patients ayant reçu le traitement intensif. De ce fait, l'étude a été arrêtée prématurément après 6,5 ans de suivi, tous les patients ont reçu le traitement intensif et ont été suivis dans l'étude Epidemiology of Diabetes Intervention and complication trial (EDIC). L'effet du traitement intensif initial dans l'étude DCCT s'est confirmé dans l'étude EDIC. Après une dizaine d'années, une incidence plus élevée des complications micro et macro vasculaires persistait chez les patients initialement mis sous traitement standard dans l'étude DCCT (54). Le traitement intensif initial diminuait le risque d'évènements cardiovasculaires de 42% après 12 ans de suivi dans l'étude EDIC (55) (figure 4), le risque de progression de la rétinopathie était réduit de 53% après 10 ans de suivi (56), le risque de neuropathie était diminué de 64% après 13 ans de suivi (57). Le risque de développer une diminution du débit de filtration glomérulaire était réduit de 50% après 22 ans de suivi dans l'étude DCCT (58). Néanmoins, le taux d'HbA1c, un marqueur de l'équilibre glycémique sur les 3 derniers mois, ne différait pas (8,1% vs 8,0%) entre les deux groupes après 10 ans de suivi dans l'étude EDIC (56).

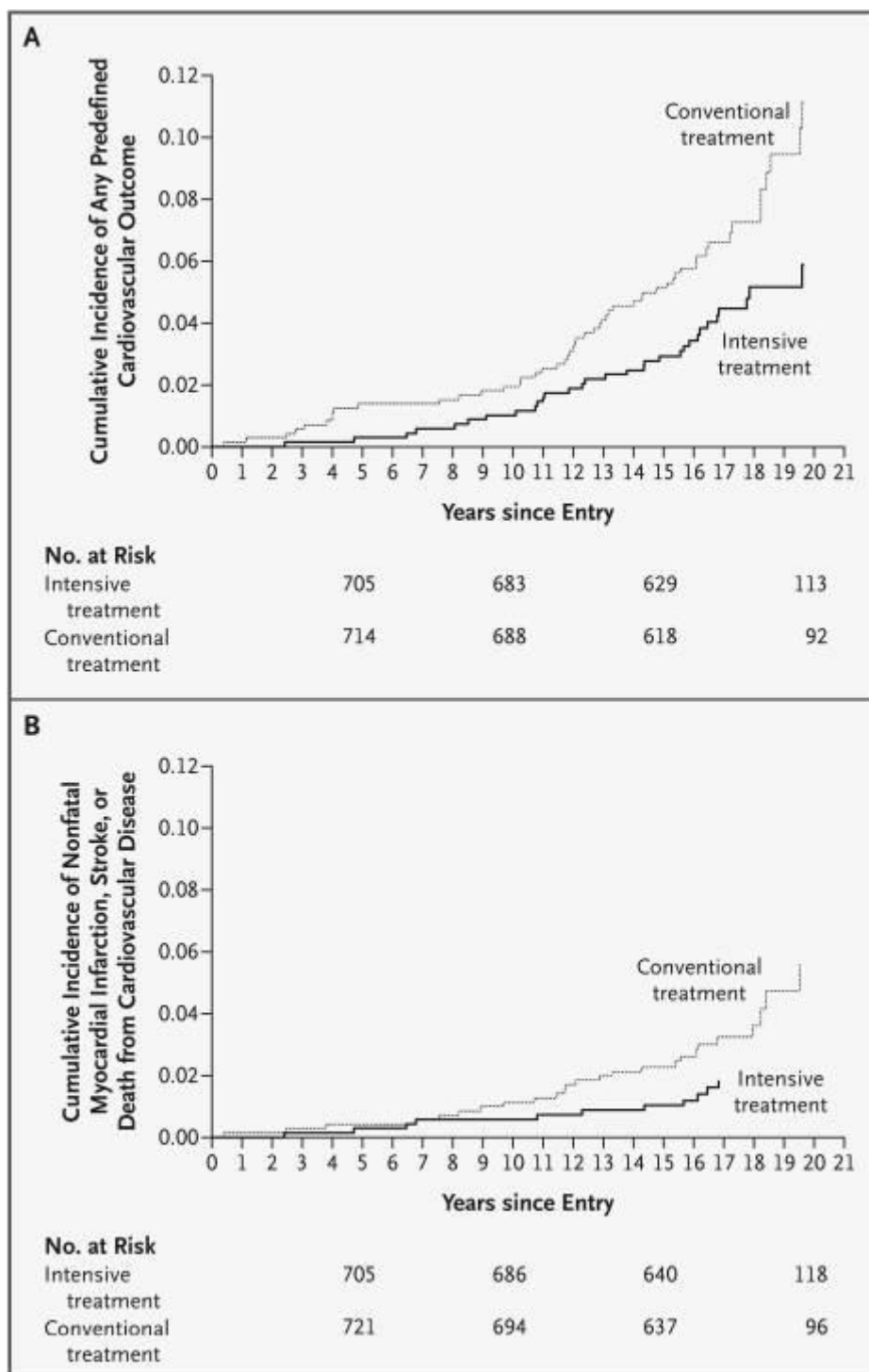


Figure 4: Incidence des complications cardiovasculaires totales (A) et non fatales (B) en fonction du traitement conventionnel ou traitement intensif du diabète de type 1, étude EDIC (54). Le traitement intensif réduit significativement l'incidence des événements en comparaison avec le traitement conventionnel.

Les résultats de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) menée sur des sujets atteints de diabète de type 2 sont similaires à ceux trouvés dans l'étude précédente menée chez des sujets atteints de diabète de type 1. Les patients qui étaient sous traitement intensif présentaient

moins de complications vasculaires comparés aux patients sous traitement standard, alors que le taux d'HbA1c était similaire dans les deux groupes tout au long du suivi (59)(80) (figures 5 et 6).

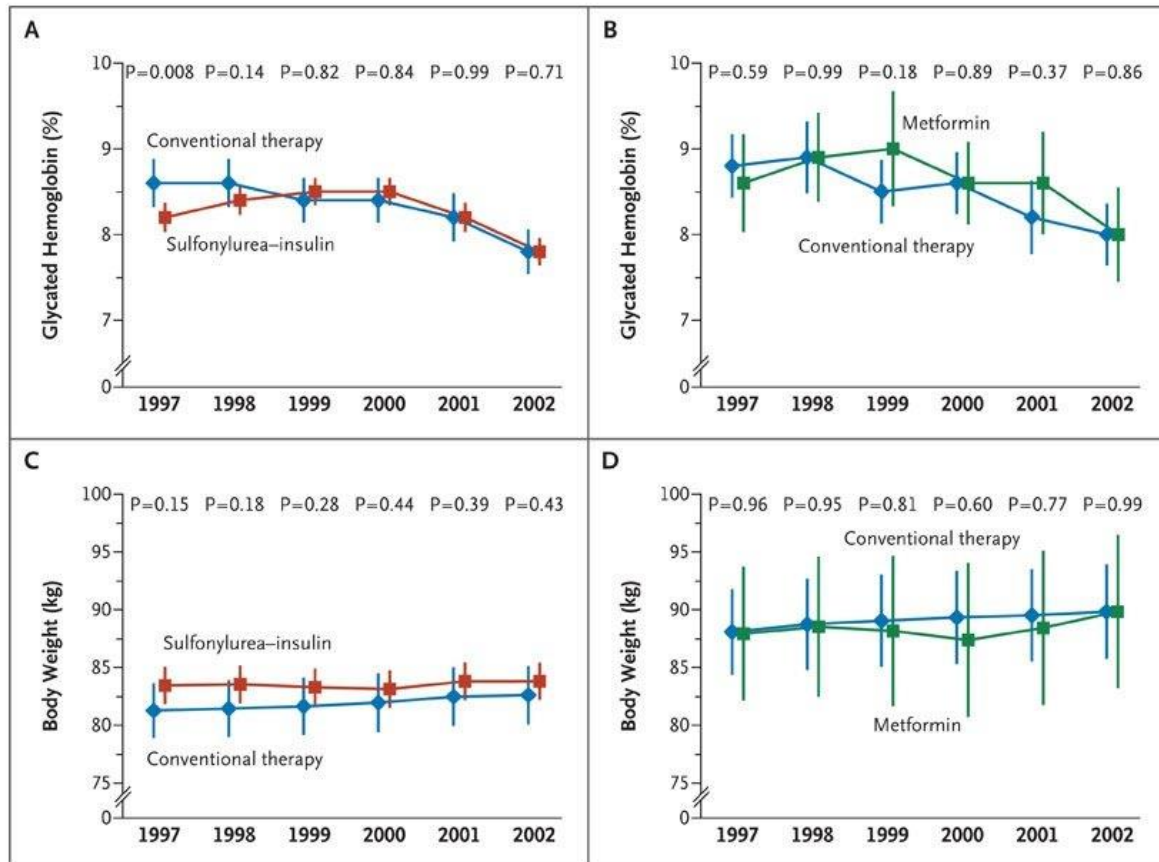


Figure 5 : Taux moyen d'hémoglobine glyquée et poids chez les patients diabétiques de type 2 dans l'étude UKPDS (59).

Les taux d'hémoglobine glyquée pour les patients recevant de l'insuline sulfono-urée versus traitement conventionnel (schéma A) ou metformine versus thérapie conventionnelle (schéma B) sont représentés, il n'existe pas de différence significative entre les groupes. Les schémas C et D représentent le poids moyen correspondant dans les 2 groupes. Les données cliniques n'étaient pas disponibles des années 6 à 10, des questionnaires ont été utilisés. Les barres d'erreurs représentent un intervalle de confiance à 95%. Il n'existe pas de différence significative de poids entre les groupes de traitements 2 à 2.

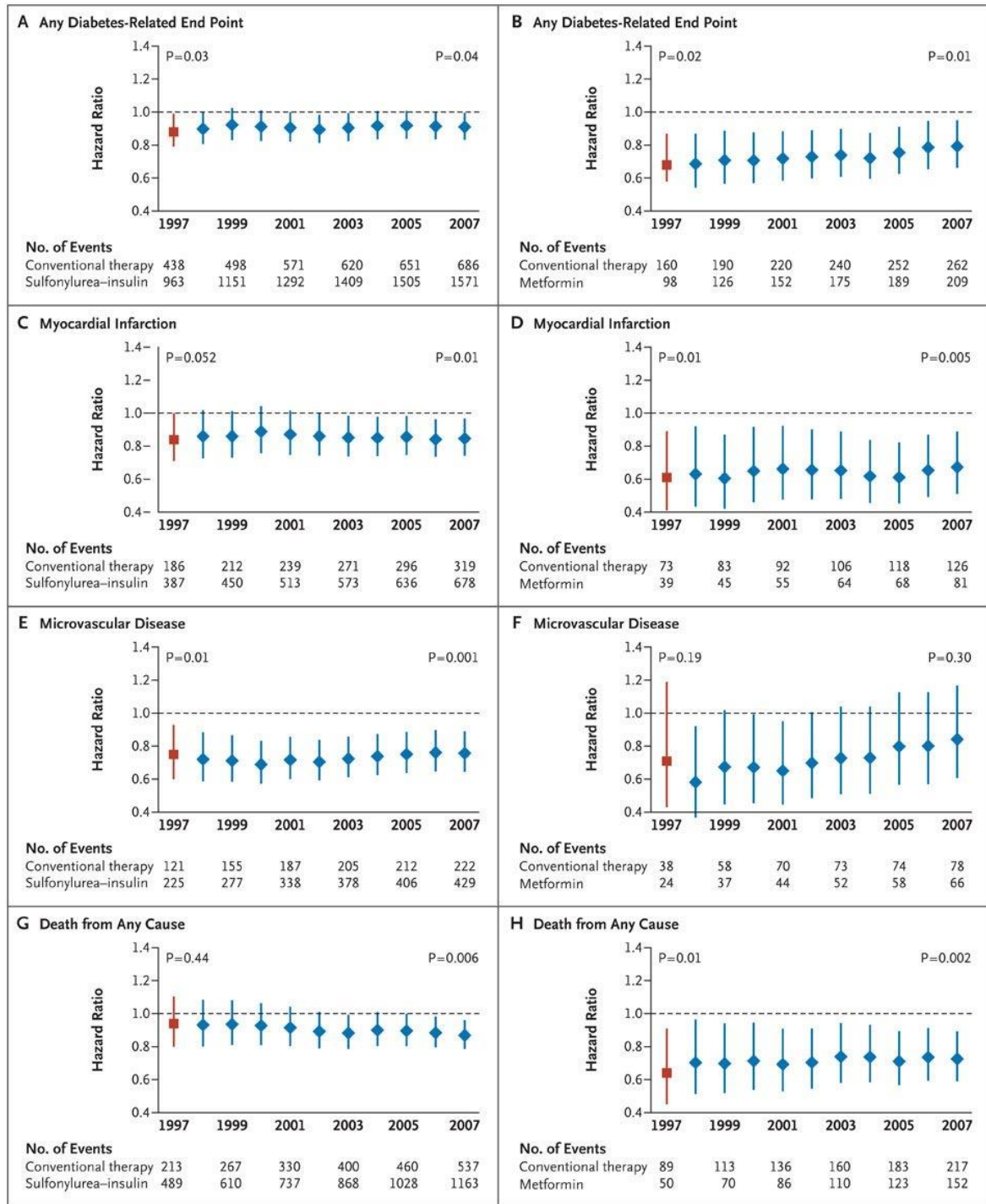


Figure 6 : Hazard Ratios pour les événements en lien avec le diabète, les infarctus du myocarde, les pathologies microvasculaires, les décès toutes causes confondues (59).

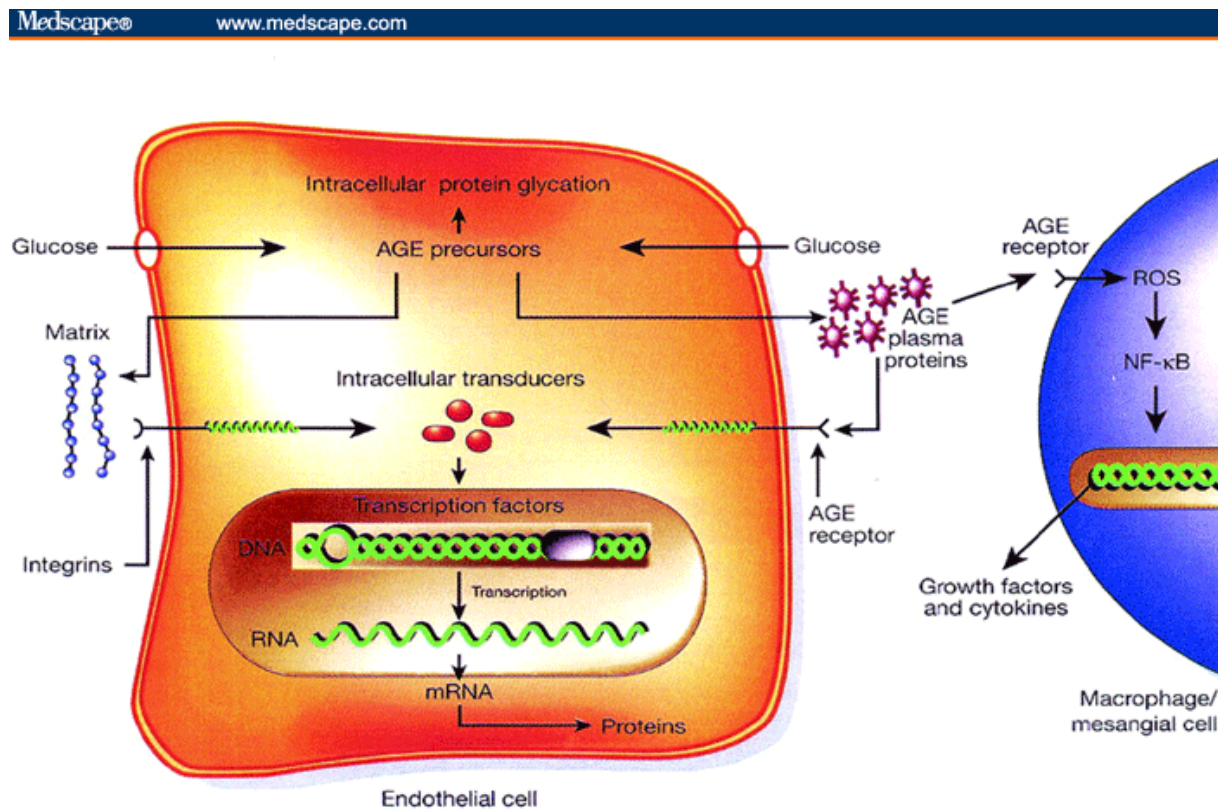
Les Hazard ratios pour les patients dans l'étude prospective United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS) qui ont eu des événements en lien avec le diabète (schémas A et B), infarctus du myocarde (schémas C et D), ou pathologies microvasculaires (schémas E et F) ou qui sont décédés de toutes causes confondues (schémas G et H) sont représentés pour les groupes insuline sulfono-urée versus traitement conventionnel et pour les groupes metformine versus traitement conventionnel. Les

écarts-type à la fin de l'étude en 1997 sont en rouge, et les valeurs annuelles durant le suivi pendant 10 ans sont en bleu. Les Hazard ratios en dessous de la valeur unitaire sont en faveur d'un devenir favorable pour les traitements par sulfono-urée ou metformine. Le nombre de premiers événements cumulés sont mentionnés pour chaque groupe à un intervalle de 2 ans. Les barres d'erreur représentent des intervalles de confiance à 95%. Tous les résultats sont en défaveur du traitement conventionnel hormis pour les événements microvasculaires il n'existait pas de différence entre la metformine et le traitement conventionnel.

4- Les mécanismes moléculaires des complications du diabète

Comme nous l'avons décrit plus haut, l'hyperglycémie favorise le stress oxydant et l'inflammation mais le phénomène de mémoire métabolique est aussi impliqué. En effet, une étude in vitro a montré que la culture de cellules endothéliales en hyperglycémie pendant 14 jours suivis de 7 jours en normoglycémie maintenait la surproduction de radicaux libres malgré la normalisation de la concentration en glucose (60). Chez des rats diabétiques exposés à un mauvais contrôle glycémique pendant 2 versus 6 mois puis à une glycémie contrôlée pendant 7 mois, les marqueurs du stress oxydant étaient réduits de 50% chez ceux dont le mauvais contrôle glycémique a été appliqué pendant seulement 2 mois alors qu'il n'y a pas eu d'effet sur le niveau de stress oxydant pour le groupe non contrôlé pendant 6 mois (61). Dans une étude similaire, l'activité du facteur nucléaire Kappa B (NF- κ B), marqueur de l'inflammation, était 2,5 fois plus élevée chez le rat diabétique sous mauvais contrôle glycémique par rapport à des rats normaux. L'inflammation diminuait partiellement chez ceux dont le mauvais contrôle glycémique a été appliqué pendant seulement 2 mois tandis qu'il n'avait pas d'effet sur le niveau d'inflammation pour le groupe non contrôlé pendant 6 mois même si ils avaient replacés en normoglycémie pendant plusieurs mois à l'issue (62). Dans une autre étude s'intéressant plus particulièrement à la fonction rénale, des rats ont été maintenus sous un bon contrôle glycémique juste après l'induction de l'hyperglycémie ou 6 mois après. A 13 mois de suivi, les taux de marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation dans les urines et le cortex rénal ne différaient pas entre les rats contrôlés normaux et les rats ayant subi l'induction hyperglycémique. Par contre, le stress oxydant et l'inflammation étaient plus élevés dans les urines et le cortex rénal chez les rats ayant subi 6 mois d'hyperglycémie avant contrôle (63). Dans une étude chez les diabétiques de type 1, l'hyperglycémie induit des dysfonctions endothéliales impliquant le stress oxydant, Cerriello et al ont montré que malgré la normalisation de la glycémie, le dysfonctionnement endothélial persistait. Néanmoins, la fonction endothéliale est améliorée en utilisant un antioxydant, notamment la vitamine C (64). Le contrôle glycémique réduit la dysfonction endothéliale et le stress oxydant lorsque le diabète est de courte durée ou d'une durée inférieure à 5 ans. En revanche, dans le cas d'un diabète mal contrôlé pendant au moins 5 ans, la diminution du dysfonctionnement endothélial et du stress oxydant nécessite l'utilisation de la vitamine C en plus de la normalisation de la glycémie (65). Brownlee et al ont émis l'hypothèse que l'hyperglycémie conduit aux complications du diabète par l'excès de production d'anions superoxydes impliqués dans le stress oxydant. Ans le modèle proposé, l'hyperglycémie intracellulaire induirait la production d'ions superoxydes par les

mitochondries qui activerait plusieurs voies, dont la voie des polyols, l'activation de la protéine kinase C, la voie des hexosamines et en particulier la voie de la production des AGE jusqu'aux complications du diabète (18). Dans le diabète, un précurseur des AGE, le méthylglyoxal réagit avec les protéines mitochondriales puis leur glycation entraîne de nouveau une production d'anions superoxydes indépendamment du taux de glycémie. Ce cercle vicieux contribuerait à entretenir le phénomène de mémoire métabolique (20) (figure 5). Par ailleurs, des études ont suggéré que des modifications épigénétiques durables participaient au phénomène de mémoire métabolique. Dans des cellules endothéliales aortiques in vitro, des souris non diabétiques ou chez le patient diabétique, une hyperglycémie transitoire peut induire une méthylation préférentielle de certains histones (66-68)(87-89) induisant elle-même des changements de la structure de la chromatine et de l'expression de gènes (augmentation de la transcription du gène p65 de NFκB), et ce, malgré la restauration d'une normoglycémie (69). Ces modifications contribueraient à un état proinflammatoire dans lequel l'activité du facteur NF-κB est augmentée et participerait ainsi au développement des complications du diabète via l'expression de vcam-1 et mcp-1 (69, 70).



Source: Diabetes © 2005 American Diabetes Association, Inc.

Figure 7 : Modèle proposé par Brownlee : Mécanismes moléculaires des complications du diabète (18, 20) . Le glucose rentre dans la cellule et active la voie de synthèse des AGE notamment dans la cellule endothéliale. Ils sont libérés dans le stroma et vont se fixer aux Récepteurs aux AGE (RAGE) sur la cellule endothéliale et sur les cellules musculaires lisses ou cellules de l'immunité. Ils stimulent ainsi les voies d'activation cytoplasmique (NF-kappaB) pour induire la transcription de molécules d'adhésion et d'interleukine.

L'âge, l'alimentation et l'hyperglycémie favorisent la production des AGE qui entretiennent le phénomène de mémoire métabolique. Leur accumulation au cours du temps induit des dommages tissulaires, favorise le stress oxydant et participe à l'installation d'un état proinflammatoire dans les différents organes. Les AGE semblent jouer un rôle important dans des maladies chroniques comme le diabète et ses complications, ces molécules pourraient être considérées comme des marqueurs infracliniques tout au long de la vie (figure 7)

5-AGE et complications du diabète

L'hyperglycémie aboutit aux complications du diabète notamment via la voie métabolique des AGE (18). Les précurseurs des AGE synthétisés dans les cellules contribuent au développement des lésions retrouvées par trois mécanismes : la modification et l'altération des protéines intracellulaires, la modification des protéines de structure dans les matrices extracellulaires et la modification des protéines plasmatiques qui vont se fixer sur le récepteur RAGE des AGE activant la voie du stress oxydant et l'inflammation (18). Par exemple, la formation de liaisons covalentes lors de la synthèse des AGE sur le collagène de type I va contribuer à altérer l'élasticité des vaisseaux (71). Les AGE vont modifier l'adhésion des cellules endothéliales sur leur matrice (72). Le lien entre les AGE et les complications du diabète a été confirmé sur des modèles animaux en utilisant des inhibiteurs de AGE qui limitaient les modifications structurelles ou fonctionnelles (73, 74).

6- Complications macrovasculaires

Les complications associées au diabète sont dites macrovasculaires et microvasculaires : elles affectent les macro-vaisseaux (les artères larges, dont l'aorte, les artères fémorales et les artères coronaires) et les micro-vaisseaux (les vaisseaux sanguins de petite taille comme les capillaires des yeux, des reins ou des nerfs) (75-79). Les complications macro-vasculaires accélèrent le développement de maladies cardiovasculaires et de maladies vasculaires périphériques pouvant conduire notamment à un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une amputation sur artériopathie. Les complications micro-vasculaires comprennent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique(80). Les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 ont un risque plus élevé de développer ces complications (75, 81). La durée du diabète est corrélée au risque et à la sévérité de ces complications (82, 83).

Le patient diabétique a un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs (84). Il a un risque trois à dix fois plus élevé de manifester un événement cardiovasculaire comparé à une personne non diabétique (85). Les maladies cardiovasculaires seraient responsables de plus de la moitié des décès chez les patients diabétiques. L'athérosclérose, caractéristique physiopathologique des maladies cardiovasculaires, est un processus qui implique tous les éléments structurels du vaisseau : les cellules endothéliales de l'intima, les cellules musculaires lisses de la média, les plaquettes et les cellules immunitaires qui interagissent pour former les plaques d'athéromes (80).

Les AGE se forment et s'accumulent dans la matrice extracellulaire de l'intima et contribuent à une perte d'élasticité des vaisseaux sanguins (86). Les lipoprotéines de basse densité modifiées par les AGE sont moins bien éliminées et restent dans le sang ce qui participe au phénomène d'athérosclérose (87). L'activation des récepteurs RAGE suite à la fixation des AGE induit l'expression du facteur NF- κ B et la voie du stress oxydant par la production de réactifs oxygénés dans la paroi vasculaire, ce qui promeut l'expression de gènes de protéines associées impliquées dans l'athérosclérose (88).

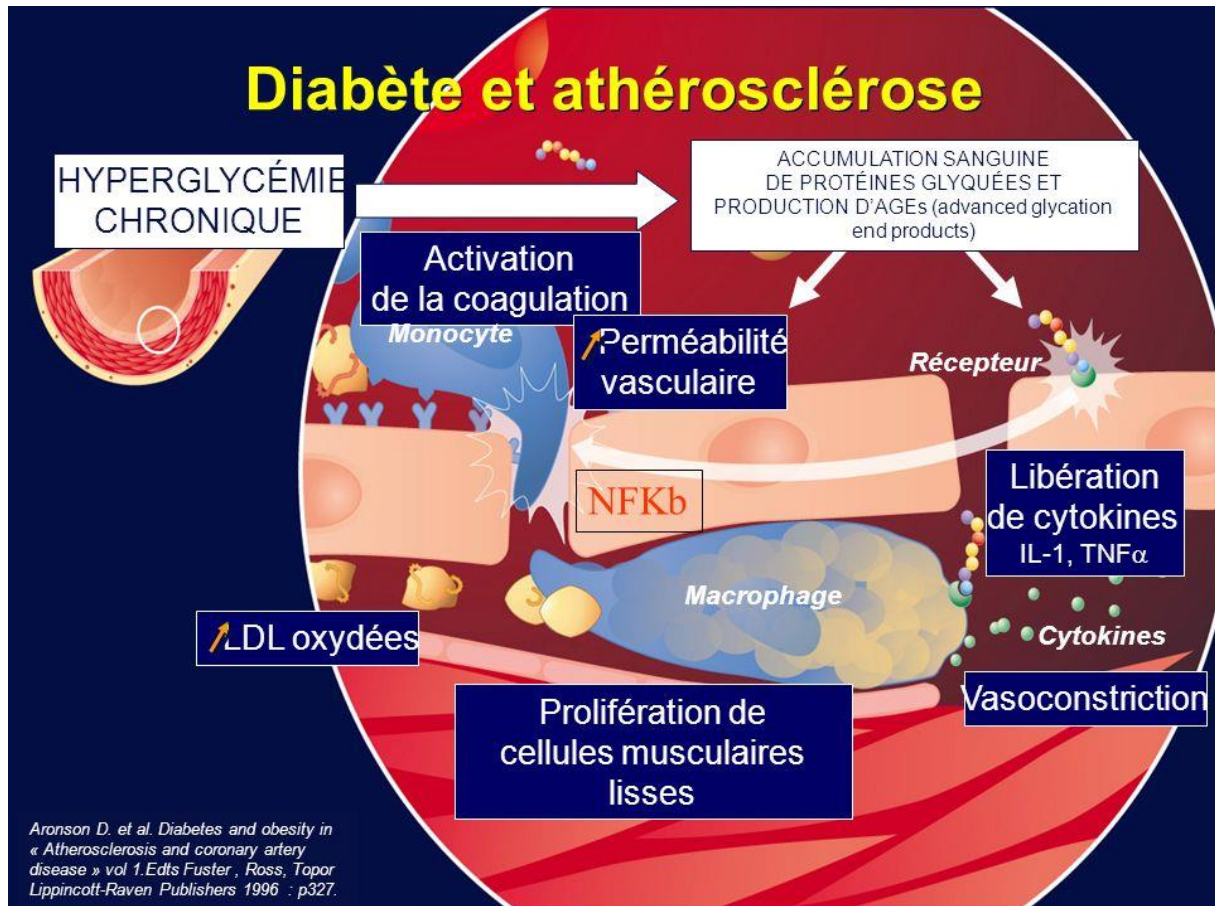


Figure 8 : Processus de développement de la plaque athéroscléreuse sous l'influence de l'hyperglycémie (89). L'hyperglycémie chronique conduit à la production des AGE qui favorisent la perméabilité vasculaire, ils vont stimuler via la voie du NF-kappaB, la production de cytokines et de molécules d'adhésions pour le recrutement cellulaire et diapédèse. Les macrophages vont phagocytter les LDL oxydés au sein de l'intima, former les cellules spumeuses et participer à la formation de la plaque d'athérome, les cytokines produites vont contribuer à l'activation des cellules musculaire lisses du stroma et leur prolifération.

7- Autofluorescence cutanée des AGE

Les AGE comme la pentosidine ou le collagène glyqué ont des propriétés naturelles d'autofluorescence. Depuis quelques années, l'étude des AGE est facilitée par la mesure de

l'autofluorescence (AF) cutanée au moyen d'un lecteur "l'AGE READER", elle a l'avantage d'être non invasive, rapide et peu coûteuse (figure 8), ce qui la rend utile en pratique clinique (34). L'AF est exprimée en unité arbitraire et représente le ratio entre la lumière d'excitation à des longueurs d'ondes comprises entre 300 et 420 nanomètres et la lumière émise par les AGE à des longueurs d'ondes comprises entre 420 et 600 nanomètres (8). La mesure des AGE tissulaires a l'avantage d'être plus stable que celle des AGE sanguins circulants qui varient et présentent de fortes fluctuations en fonction de la période de jeun et la période post-prandiale par exemple (90). En effet, les tissus à turnover plus lent comme la peau ou les cristallins présentent une forte accumulation des AGE et varient peu sont en faveur d'une mesure plus fiable des AGE (91). Les valeurs de l'AF cutanée des AGE augmentent linéairement avec l'âge jusqu'à 70 ans (25). Il a été mis en évidence que ces valeurs sont corrélées aux concentrations de collagène glyqué, de pentosidine et de CML mesurées à partir de biopsies cutanées qui constituent le gold standard. La mesure de l'AF a été validée dans différentes populations chez des sujets en bonne santé, chez des sujets atteints de diabète de type 1, de diabète de type 2, chez des sujets avec une fonction rénale normale (34) et des sujets sous hémodialyse (92, 93). Chez les personnes atteintes d'un diabète, l'AF a une variabilité intra-individuelle de 4,2 à 5,0% et une variabilité saisonnière de 5,9% (34, 94, 95). La valeur d'AF peut aussi être influencée par le tabac, la couleur de la peau, la fonction rénale et la moyenne des HbA1c (94).

 Diagnoptics

Measurement principle

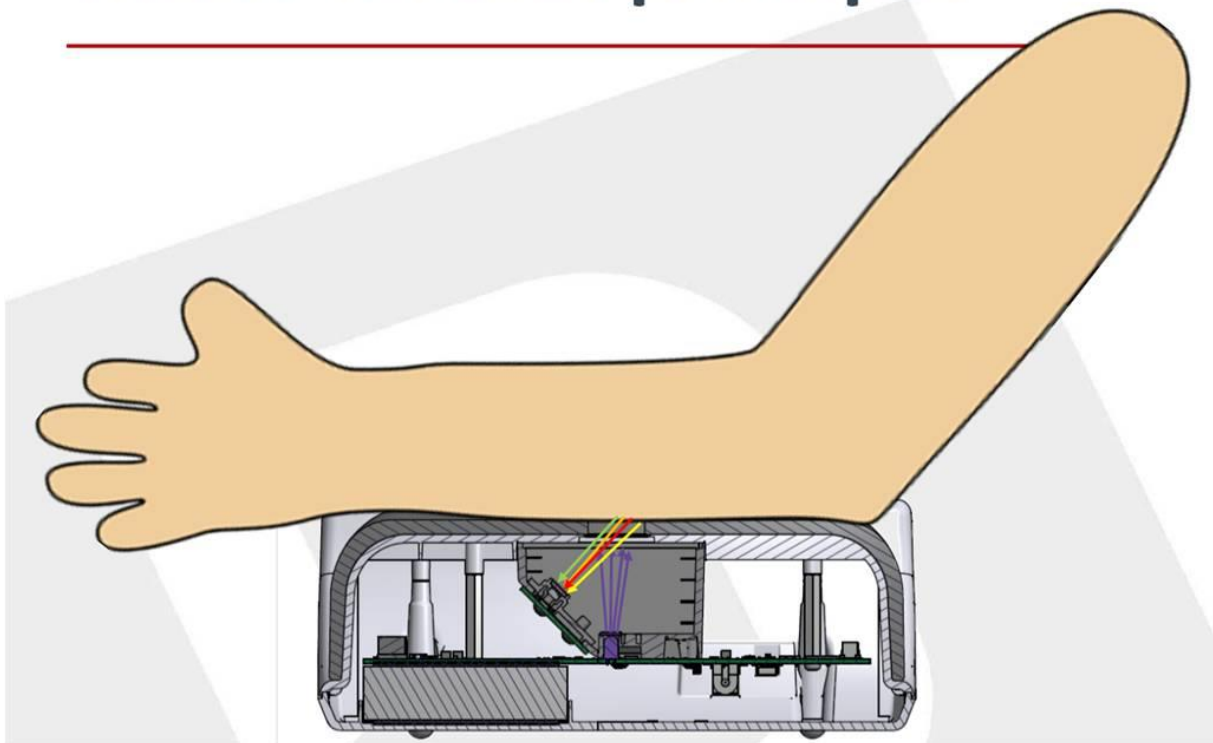


Figure 9 : Fonctionnement de l'AGE READER (96). Le patient pose l'avant-bras sur le lecteur, une source émet des rayonnements à une longueur d'onde entre 300 et 420nm, les rayonnements réfléchis entre 420 et 600nm sont recaptés et analysés.

La "mémoire métabolique" glycémique correspond aux effets soutenus du contrôle glycémique sur le risque de survenue de complications de macroangiopathies, exprimés après le retour à un niveau glycémique usuel. Les mécanismes potentiels sont variés: accumulation d'AGE (produits de glycation avancés révélés par l'autofluorescence), modifications épigénétiques.

Les résultats de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) menée sur des sujets atteints de diabète de type 2 montrent une meilleure survie lorsque le score UKPDS est à faible risque mais de façon plus marquée lorsque l'autofluorescence est inférieure à la médiane.

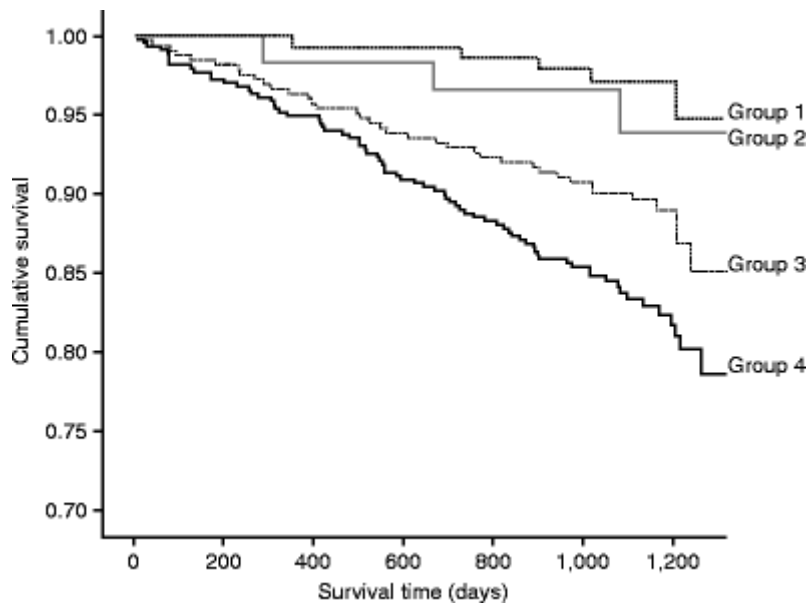


Figure 10 : Courbes de survie selon Kaplan–Meier: La survie était significativement différente entre le groupe 4 et les autres groupes et entre le groupe 3 et le groupe 1. Groupe 1, AF < median and UKPDS risk score <10% ($n = 144$); groupe 2, AF > median and UKPDS risk score <10% ($n = 59$); groupe 3, AF < median and UKPDS risk score >10% ($n = 328$) et groupe 4, AF > median and UKPDS risk score >10% ($n = 436$) (97).

Dans une cohorte de patients diabétique de type 1 constituée en 2009, une première analyse a mis en évidence que l'autofluorescence était liée au contrôle glycémique et aux microangiopathies (rétinopathie diabétique, microalbuminurie et réduction du débit de filtration glomérulaire). A 4 ans de suivi, l'autofluorescence cutanée est associée à l'incidence de l'altération du DFG et à l'incidence de macroangiopathie mais non confirmée après ajustement à l'existence d'une macroangiopathie initiale. L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux des macroangiopathies après sept ans de suivi.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study

C. Blanc-Bisson^{1*}, F. L. Velayoudom-Cephise¹, A. Cougnard-Gregoire², C. Helmer², K. Rajaobelina², C. Delcourt², L. Alexandre¹, L. Blanco¹, K. Mohammedi¹, M. Monlun¹ and V. Rigalleau¹

Abstract

Background: Advanced glycation end-products play a role in diabetic vascular complications. Their optical properties allow to estimate their accumulation in tissues by measuring the skin autofluorescence (SAF). We searched for an association between SAF and major adverse cardiovascular events (MACE) incidence in subjects with Type 1 Diabetes (T1D) during a 7 year follow-up.

Methods: During year 2009, 232 subjects with T1D were included. SAF measurement, clinical [age, sex, body mass index (BMI), comorbidities] and biological data (HbA1C, blood lipids, renal parameters) were recorded. MACE (myocardial infarction, stroke, lower extremity amputation or a revascularization procedure) were registered at visits in the center or by phone call to general practitioners until 2016.

Results: The participants were mainly men (59.5%), 51.5 ± 16.7 years old, with BMI 25.0 ± 4.1 kg/m², diabetes duration 21.5 ± 13.6 years, HbA1C 7.6 ± 1.1%. LDL cholesterol was 1.04 ± 0.29 g/L, estimated Glomerular Filtration Rates (CKD-EPI): 86.3 ± 26.6 ml/min/1.73 m². Among these subjects, 25.1% were smokers, 45.3% had arterial hypertension, 15.9% had elevated AER (≥ 30 mg/24 h), and 9.9% subjects had a history of previous MACE. From 2009 to 2016, 22 patients had at least one new MACE: 6 myocardial infarctions, 1 lower limb amputation, 15 revascularization procedures. Their SAF was 2.63 ± 0.73 arbitrary units (AU) vs 2.08 ± 0.54 for other patients (p = 0.002). Using Cox-model, after adjustment for age (as the scale time), sex, diabetes duration, BMI, hypertension, smoking status, albumin excretion rates, statin treatment and a previous history of MACE, higher baseline levels of SAF were significantly associated with an increased risk of MACE during follow-up (HR = 4.13 [1.30–13.07]; p = 0.02 for 1 AU of SAF) and Kaplan–Meier curve follow-up showed significantly more frequent MACE in group with SAF upper the median (p = 0.001).

Conclusion: A high SAF predicts MACE in patients with T1D.

Keywords: Skin autofluorescence, Macroangiopathy, Advanced glycation end-products, Type 1 diabetes

Introduction

Despite the decline of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes (T1D) [1], it remains by far the first cause of mortality, as recently reported in patients with long duration of diabetes [2], and a major concern even in children who often present features of subclinical

cardiovascular disease [3]. The cardiovascular risk of subjects with T1D is influenced by modifiable conventional risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia, and smoking, [4], and is strongly higher in the presence of diabetic nephropathy [5], but hyperglycaemia by itself is thought to play an important role.

Long-term hyperglycaemia promotes cardiovascular mortality, with a gradual increase of hazard ratios for death among patients with T1D compared to non diabetic subjects according to the HbA1C levels [6]. However a risk persists for well-controlled subjects with HbA1C ≤ 6.9%.

*Correspondence: cblancbisson@free.fr

¹ Nutrition Diabetology Unit, CHU Bordeaux, Haut-Levêque Hospital, Avenue Magellan, 33600 Pessac Cedex, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

The effect of intensive glucose control on cardiovascular events was significant only 11 years after the intensive glucose control intervention in the Diabetes Control and Complications Trial, owing to a “glucose memory” effect [7]. A recent detailed analysis of cardiovascular risk factors of the DCCT-EDIC participants emphasized the importance of the mean time-weighted HbA1C [8].

Advanced glycation end-products (AGEs) generated from excess glucose have deleterious effects on endothelial cells [9]. They are thought to contribute to the memory of hyperglycaemia [10]. The skin concentrations of AGEs have been related to the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes [11]. Due to their fluorescent properties, the accumulation of AGEs in tissues can be simply estimated by measuring the skin autofluorescence (SAF) [12]. SAF predicted later cardiovascular events in patients with type 2 diabetes [13]. We have related it to later impaired renal function [14] and neuropathy [15] in patients with T1D. However, the relation between SAF and later cardiovascular events has not been reported yet in T1D. We aimed to test the association between SAF and future occurrence of major adverse cardiovascular event (MACE) in patients with T1D followed-up over 7 years.

Subjects and methods

Design and patients

Two hundred and thirty-two patients with T1D were included consecutively in 2009 after consent during annual visit in University Hospital of Bordeaux. The only exclusion criterion was ultraviolet reflectance < 10% that precluded the measurement of SAF. The patients with skin phototypes V and VI were therefore not included. The following data were recorded at inclusion on the day of SAF measurement: age, sex, body mass index, duration of diabetes, treatment by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, arterial hypertension (blood pressure \geq 140/90 mmHg and/or treatment with antihypertensive drug), treatment by statins, previous macrovascular events, and smoking history. The biological data recorded included HbA1c levels, blood lipids, the Albumin Excretion Rates (AER), and serum creatinine to estimate the Glomerular Filtration Rates calculated with the CKD-EPI formula [16]. Participants were prospectively followed-up until the occurrence of new cases of major adverse cardiovascular events (MACE) till March 2017. Number of patients was mentioned when data were missing.

Skin autofluorescence (SAF)

The accumulation of AGEs was evaluated at inclusion [12], using the AGE-Reader (diagnOptics BV, Groningen, The Netherlands). The device illuminated 1 cm² of

the forearm skin. SAF values were calculated by dividing the mean emitted light intensity (excitation light source ranging from 300 to 420 nm) by the mean reflected excitation light intensity from the skin (over 300–420 nm). The patients with Fitzpatrick phototypes V and VI were not included due to their skin pigmentation, which had ultraviolet reflectance of < 10%. The results were the mean of three consecutive measurements of SAF and were expressed in arbitrary units (AU).

Outcomes

MACE were defined as myocardial infarction, stroke, lower limb amputation, or a revascularization procedure for coronary, carotid or lower limb arteries. Every year, patients came in visit at hospital, MACE was collected by physician if occurred since previous visit and recorded in the informatic medical folder of each patient. If we had no recent news we called practitioner to ask if MACE or death occurred.

Statistical methods

The results are presented as mean \pm SD for continuous variables, or median (IQR) for those with skewed distribution. Categorical variables are presented as numbers (percentages). A Cox model with delayed entry (taking age as the scale-time) was used to investigate the association between SAF and MACE. R² of the model has been calculated by the following formula: $R^2 = 1 - e^{-(LRT/n)}$, where LRT is the likelihood-ratio statistic. Log-linearity of the model has been tested using SAF as a continuous variable and in quartile. Risk proportionality has been verified both by testing the interaction between SAF and time and by using Schoenfeld residuals. In a first step, analyses were performed to test the association between each co-variable and MACE in order to select variables for the multivariate analysis. Then, all the variables associated with MACE with a p value \leq 0.10 were retained in the multivariate Cox model. All statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC) and results were considered significant when p < 0.05. Follow-up was analysed using Kaplan–Meier curve.

Results

Characteristics of the population at inclusion

Participants were mainly men (59.5%), 51.5 \pm 16.7 years old, with a 21.5 \pm 13.6 years diabetes duration. Their BMI was 25.0 \pm 4.1 kg/m², HbA1c 7.6 \pm 1.1%, eGFR was 86.0 \pm 26.3 ml/min/1.73 m². Among them, 25.1% were smokers, 45.3% had arterial hypertension, 15.9% had elevated AER (\geq 30 mg/24H), and 9.9% had a history of previous macrovascular event. Their SAF was 2.13 \pm 0.58

AU. The scatterplot for SAF over age is presented as a Additional file 1: Figure S1.

Subjects with new major adverse cardiovascular events during the follow-up

Twenty-two patients presented MACE during a median (IQR) duration of follow-up of 7.8 [7.6–8.0] years: 6 myocardial infarctions, 1 gangrene and 15 revascularization procedures. As compared to subjects without MACE, they were significantly more men, 10 years older, with 9 more years of diabetes duration, but similar HbA1c (Table 1). The lipid profiles did not significantly differ, but subjects with MACE were more likely to be treated by statins in comparison with subjects without MACE. Arterial hypertension, abnormal eGFR (<60 ml/min/1.73 m²) and abnormal (>30 mg/24 h) AER were significantly more frequent.

SAF and new major adverse cardiovascular events (Table 2, Fig. 1)

At inclusion, the SAF was 2.63 ± 0.73 AU in patients who presented MACE during the follow-up, vs 2.08 ± 0.54

Table 1 Characteristics of participants at baseline according to the incidence of major adverse cardiovascular event over the 7-year follow-up

	Major cardiovascular event		
	No (N = 210)	Yes (N = 22)	p
Age (years)	50.54 ± 16.76	60.56 ± 13.30	0.007
Sex men	121 (57.6)	17 (77.2)	0.07
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 3.7	27.1 ± 6.3	0.09
Diabetes duration (years)	20.6 ± 12.8	29.6 ± 17.8	0.03
HbA1c (mmol/ml) in 2009 (%)	7.6 ± 1.0	7.5 ± 1.0	0.74
Insulin pump	40 (19.0)	5 (22.7)	0.77
Smoking habits (n = 219)	51 (25.8)	4 (18.1)	0.43
HDL (g/l) (n = 222)	0.64 ± 0.19	0.58 ± 0.17	0.17
LDL (g/l) (n = 221)	1.03 ± 0.29	1.04 ± 0.33	0.88
Triglycerides (g/l) (n = 205)	0.89 ± 0.63	1.11 ± 0.53	0.13
Statin at baseline (n = 222)	45 (22.5)	13 (59.0)	0.0002
Hypertension	87 (41.43)	18 (81.82)	0.0003
Previous history of MACE	13 (6.19)	10 (45.45)	<0.0001
eGFR (mL/min) (n = 225)			
≥ 60	179 (88.18)	13 (59.09)	0.001
< 60	24 (11.82)	9 (40.91)	
Albumin excretion rate (mg/24 h) (n = 227)			
< 30	179 (86.89)	12 (57.14)	0.002
≥ 30	27 (13.11)	9 (42.86)	
SAF (AU)	2.08 (0.54)	2.63 (0.73)	0.002

Data presented in N (%) and mean ± standard deviation
p value: COX test for qualitative variables and quantitative variables

Table 2 Risk of major adverse cardiovascular event over the follow-up according to SAF at baseline

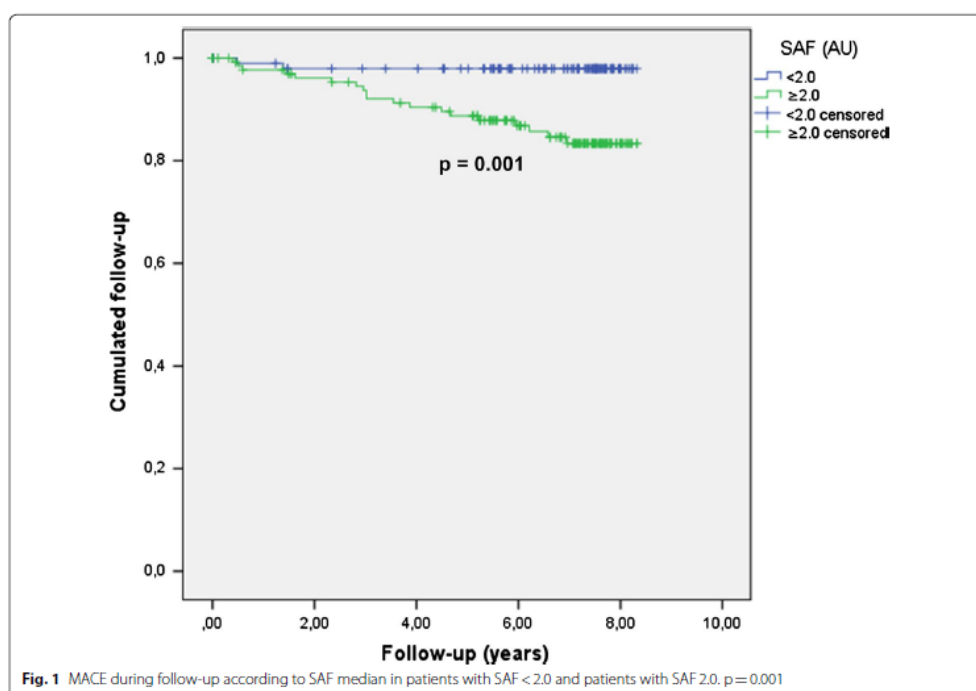
	HR	95% Confidence interval	p
SAF (per 1 AU)	4.13	1.30; 13.07	0.02
Sex			
Men	4.15	0.87; 19.77	0.07
BMI (per 1 kg/m ²)	1.11	0.96; 1.27	0.16
MACE at baseline			
Yes	3.01	0.99; 9.08	0.05
Statins baseline			
Yes	2.55	0.77; 8.47	0.13
eGFR (mL/min)			
< 60	1.54	0.32; 7.31	0.59
Albumin excretion rate (mg/24 h)			
≥ 30	1.92	0.54; 6.88	0.32
Hypertension			
Yes	2.70	0.61; 11.98	0.19
Diabetes duration in 2009 (per 1 year)	1.02	0.98; 1.06	0.38

Cox multivariate analysis (n = 205, 21 events)

for the others (p = 0.002). In addition to SAF, gender, duration of diabetes, BMI, hypertension, use of statins, smoking, renal parameters, and previous MACE were associated with MACE during the follow-up at a p value ≤ 0.10 and were retained in the multivariate analysis. SAF high level in 2009 was associated with significant increased risk of MACE during the 7 next years: HR = 4.13 [1.30;13.07] for increasing of +1 SAF AU (p = 0.02). Elevated hazard ratio for sex, MACE at baseline, BMI, statins treatment, abnormal eGFR, albumin excretion rates, hypertension and diabetes duration were not significantly associated with MACE. Using Kaplan–Meier curve, the follow-up of patients categorized in two groups according to SAF median (<2.0 vs ≥ 2.0) showed that patients with high SAF more frequently developed MACE than those with SAF lower than median (p = 0.001). R² of the model was estimated at 19%.

Discussion

Higher SAF measured in 2009 was associated with increased risk of later cardiovascular events (HR: 4.13, CI 95%: 1.30–13.07) after adjusting for diabetes duration, arterial hypertension, treatment by statins, renal parameters and previous cardiovascular events. SAF therefore appears as a significant predictor of cardiovascular events in Type 1 Diabetes. Participants with DT1 who experienced a cardiovascular event during the 7 years follow-up were older, with a 9 years longer diabetes duration, but similar HbA1C as compared to the others. They had



more arterial hypertension, more dyslipidemia according to similar blood lipids despite twice more treated by statins, more frequent abnormal albumin excretion and estimated glomerular filtration rates, and more previous cardiovascular events. Their SAF were +30% higher.

SAF to predict MACE

The prediction of cardiovascular events by SAF has already been reported in other diseases, as HIV infection [16] and Chronic Kidney Diseases although significance was lost ($p = 0.09$) after multivariate adjustments [17]. In type 2 diabetes, Lutgers et al. have shown that a high SAF (upper than median) was related to the 3 years cardiovascular prognosis, adjusted to the UKPDS risk score [13]. For Type 1 Diabetes, cross-sectional studies have reported relationship between SAF or skin intrinsic fluorescence and coronary calcifications [18], and clinical history of coronary heart disease [19]. But no prospective study had shown that SAF could predict cardiovascular events. In our previous analysis on the same cohort with a shorter follow-up of only 4 years [14], SAF predicted later eGFR impairment and later MACE:

OR 4.84 (1.31–17.89), but the relation with later MACE did not reach significance with adjustment for previous MACE: OR 2.98 (0.77–11.47). However, this previous analysis was based on lower cases of cardio-vascular events. Three years later, the relation between SAF keeps significant after this adjustment: OR 4.13 (1.30–13.07). The longer follow-up with higher numbers of events now allows to reach significance for the prediction of macro-vascular events in our patients independently from classical risk factors.

The role of AGEs

The main mechanism underlying this prediction is the deleterious effect of AGEs on the vascular system [9]. Previous studies found that serum levels of advanced glycation end-products-modified LDL [20], and Methylglyoxal [21] were related to later cardiovascular events or to the progression of atherosclerosis as reflected by the carotid intima-media thickness, in type 1 diabetes. AGEs are generated inside peripheral cells before they are liberated in the extracellular space [9]. Their accumulation in tissues as estimated by SAF is expected to better reflect their influence, than their circulating levels. SAF has been

related to cardiac tissue glycation [22], inappropriate left ventricular mass and diastolic dysfunction [23], long wavelength-1 and subclinical markers as the intima-media thickness [24] and it is increased in patients with an abdominal aortic aneurysm [25]. The skin concentrations of AGEs have been related to coronary calcifications, left ventricular masses and progression of intima-media thickness in the DCCT-EDIC study [11]. SAF was related to the age of the participants ($\beta = +0.397$; $p < 0.001$) which is very similar to reports from other groups in participants with T1D [26–28]. Although an indirect estimation of the accumulation of AGEs, SAF has some advantages on skin biopsies: low cost, simplicity, non-invasiveness, and repeatability.

SAF and metabolic memory

The SAF may predict macrovascular events because it is a marker of the metabolic memory of hyperglycaemia, which seems critical for macroangiopathy in T1D. The cardiovascular benefits of the intensive glucose control during the DCCT came apparent only later, 11 years after the end of its active phase [7], which led to propose the concept of glucose memory. This concept is also supported by the long-term results of the UKPDS for type 2 diabetes. A recent analysis of the risk factors for cardiovascular disease in the DCCT-EDIC participants has emphasized the major role of their mean time-weighted HbA1C, second only to age [8]. Previous studies have reported that SAF relates to the HbA1C of the previous years, better than to the present HbA1C in T1D [27, 29–31]. In elderly participants of the 3-City cohort study from the general population, we have shown that SAF relates to glycaemia and HbA1C measured ten years before, rather than to their values measured at the same time as SAF [32]. Most of the associations between skin intrinsic fluorescence and T1D complications lost significance after adjustment to the mean HbA1C over time for the DCCT participants [33]. The association between skin fluorescence and coronary arterial calcifications was however still significant after this adjustment, arguing for an additional value of the fluorescence measurement. But no prospective study had shown that SAF could predict cardiovascular events. In our previous analysis on the same cohort with a shorter follow-up of only 4 years [14], SAF predicted later eGFR impairment and later MACE: OR 4.84 (1.31–17.89), but the relation with later MACE did not reach significance with adjustment for previous MACE: OR 2.98 (0.77–11.47). Three years later, the relation between SAF keeps significant after this adjustment: OR 4.13 (1.30–13.07). In the real life, the history of HbA1C is often not complete for many T1D patients, and death from cardiovascular causes are thrice more frequent even for the best controlled ($HbA1C \leq 6.9\%$)

according to the Swedish register [6]. This underlines the interest of a metabolic memory marker that predicts cardiac events.

Others factors

Hyperglycaemia-related mechanisms may not be the only explanation for the relationship between SAF and macrovascular diseases. SAF increases with age, the strongest risk factor for cardiovascular events in T1D [8]. SAF has recently been related to the components of the metabolic syndrome [34], especially low HDL-cholesterol and arterial hypertension [35], that increasingly mediate the effect of glucose control on cardiovascular risk in aging T1D [5]. The progression of SAF in our patients with T1D highly depends on their glomerular filtration rates [15], as expected because renal insufficiency reduces the clearance of AGEs. This effect probably worsens as SAF predicts the impairment of GFR in T1D [14]. Diabetic nephropathy is a well-known, major contributor to cardiovascular disease in T1D [36]. But the relation between SAF and cardiovascular events reported in our study, was still significant after adjusting for age, arterial hypertension, blood lipids and renal parameters.

Limitations

Some other hypothesis can however not be excluded on the basis of our study, which can be considered as limitations. We have recently shown that SAF quickly rises during acute renal failure [37]. That is a powerful predictor of major cardiovascular events in type 2 diabetes [38], but to our knowledge this has not been reported for T1D. We also found that SAF progressed less in our patients whose T1D was treated by continuous subcutaneous insulin infusion CSII [15], which has been related to less cardiovascular mortality [39]. This suggests that glycaemic variability may play a role in the accumulation of AGEs: even transient pikes of hyperglycaemia may have deleterious effects on vascular cells [10]. Long-term glycaemic variability has been related to a twice-higher risk of cardiovascular events in T1D [40]. Skin autofluorescence is however not influenced by short-term glycaemic variations [41]. Finally, some reports have related SAF to physical activity indexes: aerobic exercise capacity, muscle strength [42], and regular performance of physical activities [43, 44], which has been related to less cardiovascular events in the FinnDiane cohort [45]. Some practical limitations must also be mentioned. According to French law, we did not categorize the participants according to their ethnicity, but some subjects were excluded due to their skin pigmentation as already mentioned. The measurement of SAF were performed on intact skin, but we can not rule out that some subjects might have applied some body lotions locally. Draelos et al. applied a topical AGE

inhibitor (blueberry extract) on the skin of 20 women with diabetes during three months, and they did not report any change of their SAF on this time interval [46]. An important proportion of the variability of SAF is not explained by age and usual covariates, some studies have suggested that genetic [47] or dietary factors may play a role, as diet is a source of AGEs [48]. Smoking has been related to SAF [35] and the relation between SAF and MACE was adjusted for tobacco use in our study, but we did not collect detailed dietary informations, so we can not exclude the role of some specific diet components, like coffee [35].

Conclusion

SAF seems to be a good mean to predict MACE in T1D. Further works are now required to explore these hypothesis with more long term follow-up because fortunately only a few MACE occurred, a multicentric study with more patients is required to find strategies to slower the progression of SAF in T1D.

Additional file

Additional file 1. Scatterplot for SAF over age.

Abbreviations

AER: albumin excretion rate; AGE: advanced glycation end-products; AU: arbitrary unit; BMI: body mass index; CSI: continuous subcutaneous insulin infusion; DCCCT: diabetes control and complications trial; eGFR: estimated glomerular filtration rates; HbA1c: glycated haemoglobin; HIV: human immunodeficiency virus; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; MACE: major adverse cardiovascular event; SAF: skin autofluorescence; SD: standard deviation; T1D: type 1 diabetes; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Authors' contributions

Writing: CBB and VR, Patients' inclusion and follow-up: FLC, LB, LA, MM, KM, data analyses: ACG, CH, CD, Review before submission: all authors. All authors read and approved the final manuscript

Author details

¹ Nutrition Diabetology Unit, CHU Bordeaux, Haut-Levêque Hospital, Avenue Magellan, 33600 Pessac Cedex, France. ² INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team LEHA, UMR 1219, Univ Bordeaux, 33000 Bordeaux, France.

Acknowledgements

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

Yes.

Consent for publication

Not applicable.

Funding

Not applicable.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 8 March 2018 Accepted: 17 May 2018

Published online: 08 June 2018

References

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407–18.
2. Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, Pober D, Sun JK, King GL, et al. Association of glycemic control with reduced risk for large-vessel disease after more than 50 years of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3704–11.
3. Gourgari E, Dabelea D, Rother K. Modifiable risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes: can early intervention prevent future cardiovascular events? *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):134.
4. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843–63.
5. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41(7):784–90.
6. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972–82.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53.
8. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370–9.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813–20.
10. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Pocal A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008;205(10):2409–17.
11. Monnier VM, Sun W, Gao X, Sell DR, Cleary PA, Lachin JM, et al. Skin collagen advanced glycation endproducts (AGEs) and the long-term progression of sub-clinical cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:118.
12. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004;47(7):1324–30.
13. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52(5):789–97.
14. Velayoudom-Cepheise FL, Rajaobelina K, Helmer C, Nov S, Pupier E, Blanco L, et al. Skin autofluorescence predicts cardio-renal outcome in type 1 diabetes: a longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):127.
15. Rajaobelina K, Farges B, Nov S, Maury E, Cepheise-Velayoudom FL, Gin H, et al. Skin autofluorescence and peripheral neuropathy four years later in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2):e2832.
16. Sprenger HG, Bierman WF, Martes MI, Graaff R, van der Werf TS, Smit AJ. Skin advanced glycation end products in HIV infection are increased and predictive of development of cardiovascular events. *AIDS*. 2017;31(2):241–6.
17. Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1361–8.

18. Conway B, Edmundowicz D, Matter N, Maynard J, Orchard T. Skin fluorescence correlates strongly with coronary artery calcification severity in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(5):339–45.
19. Conway BN, Aroda VR, Maynard JD, Matter N, Fernandez S, Ratner RE, et al. Skin intrinsic fluorescence is associated with coronary artery disease in individuals with long duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2331–6.
20. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella G, et al. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):582–9.
21. Hanssen NMJ, Scheijen J, Jorsal A, Parving HH, Tarnow L, Rossing P, et al. Higher plasma methylglyoxal levels are associated with incident cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes*. 2017;66(8):2278–83.
22. Hofmann B, Jacobs K, Navarrete Santos A, Wienke A, Silber RE, Simm A. Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab*. 2015;41(5):410–5.
23. Wang CC, Wang YC, Wang GJ, Shen MY, Chang YL, Liou SY, et al. Skin autofluorescence is associated with inappropriate left ventricular mass and diastolic dysfunction in subjects at risk for cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):15.
24. Sell DR, Sun W, Gao X, Strauch C, Lachin JM, Cleary PA, et al. Skin collagen fluorophore LW-1 versus skin fluorescence as markers for the long-term progression of subclinical macrovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:30.
25. Boersma J, de Vos LC, Links TP, Mulder DJ, Smit AJ, Zeebregts CJ, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products is increased in patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2017;66(6):1696–703.
26. Cho YH, Craig ME, Januszewski AS, Benitez-Aguirre P, Hing S, Jenkins AJ, et al. Higher skin autofluorescence in young people with Type 1 diabetes and microvascular complications. *Diabet Med*. 2017;34(4):543–50.
27. Sugisawa E, Miura J, Iwamoto Y, Uchigata Y. Skin autofluorescence reflects integration of past long-term glycaemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2339–45.
28. Duda-Sobczak A, Falkowski B, Arszkiewicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Association between self-reported physical activity and skin autofluorescence, a marker of tissue accumulation of advanced glycation end products in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Clin Ther*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.02.016>.
29. Genevieve M, Vivot A, Gonzalez C, Raffaitin C, Barberger-Gateau P, Gin H, et al. Skin autofluorescence is associated with past glycaemic control and complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2013;39(4):349–54.
30. Arszkiewicz A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Pilacinski S, Uruska A, Grzelka A, et al. Skin autofluorescence is associated with carotid intima-media thickness, diabetic microangiopathy, and long-lasting metabolic control in type 1 diabetic patients. Results from Poznan Prospective Study. *Microvasc Res*. 2015;98:62–7.
31. Banser A, Naafs JC, Hoorweg-Nijman JJ, van de Garde EM, van der Vorst MM. Advanced glycation end products, measured in skin, vs. HbA1c in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(6):426–32.
32. Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V. Autofluorescence of skin advanced glycation end products: marker of metabolic memory in elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(7):841–6.
33. Orchard TJ, Lyons TJ, Cleary PA, Braffett BH, Maynard J, Cowie C, et al. The association of skin intrinsic fluorescence with type 1 diabetes complications in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3146–53.
34. van Waateringe RP, Slagter SN, van Beek AP, van der Klauw MM, van Vliet-Ostapchouk JV, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a non-invasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with the metabolic syndrome and its individual components. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:42.
35. Botros N, Sliuk D, van Waateringe RP, de Vries JHM, Geelen A, Feskens EJM. Advanced glycation end-products (AGEs) and associations with cardio-metabolic, lifestyle, and dietary factors in a general population: the NQplus study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5):e2892.
36. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987;30(3):144–8.
37. Lavielle A, Rubin S, Boyer A, Moreau K, Rajaobelina K, Combe C, et al. Skin autofluorescence in acute kidney injury. *Crit Care*. 2017;21(1):24.
38. Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, Ragot S, Piguel X, Zaoui P, et al. Acute kidney injury predicts major adverse outcomes in diabetes: synergic impact with low glomerular filtration rate and albuminuria. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2333–40.
39. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015;350:h3234.
40. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycaemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354–69.
41. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ. Skin autofluorescence and glycaemic variability. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(7):581–5.
42. Momma H, Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Sato M, Guo H, et al. Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(7):1545–52.
43. Simon Klenovics K, Kollarova R, Hodosy J, Celec P, Sebekova K. Reference values of skin autofluorescence as an estimation of tissue accumulation of advanced glycation end products in a general Slovak population. *Diabet Med*. 2014;31(5):581–5.
44. Pilleron S, Rajaobelina K, Tabue Tegu M, Dartigues JF, Helmer C, Delcourt C, et al. Accumulation of advanced glycation end products evaluated by skin autofluorescence and incident frailty in older adults from the Bordeaux Three-City cohort. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186087.
45. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Frequent and intensive physical activity reduces risk of cardiovascular events in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):574–80.
46. Draelos ZD, Yatskayer M, Raab S, Oresajo C. An evaluation of the effect of a topical product containing C-xyloside and blueberry extract on the appearance of type II diabetic skin. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(2):147–51.
47. Barat P, Cammas B, Lacoste A, Harambat J, Vautier V, Nacka F, et al. Advanced glycation end products in children with type 1 diabetes: family matters? *Diabetes Care*. 2012;35(1):e1.
48. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911–6.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Ce travail a également fait l'objet de communications en congrès nationaux et internationaux :

-Présentation orale aux journées francophones de nutrition, Nantes, décembre 2017

-Poster commenté à la société française de diabétologie, Nantes Mars 2018

-Poster à l'association américaine du Diabète, Orlando Juin 2018

-Poster à la nouvelle société française d'athérosclérose, Biarritz juin 2018

Discussion

L'autofluorescence cutanée est le reflet de l'accumulation des AGE témoins de la mémoire métabolique impliquée dans le développement des macroangiopathies chez les patients diabétiques de type 1. Il conviendrait de confirmer ces résultats à plus grande échelle et sur du plus long terme. Ce pose la question de quand pratiquer la mesure et faut-il la répéter ? Dans notre étude la durée moyenne de diabète était intermédiaire à 22 ans. Une mesure précoce à la découverte de la maladie ne va pas apporter beaucoup d'information car peu d'AGE se seront accumulés et une mesure tardive à l'apparition des complications cardiovasculaires ne permettra pas d'enrayer ses conséquences. Faut-il répéter les mesures au cours du temps ? On pourrait envisager une étude cinétique à 10 ans, 15 ans et 20 ans du diagnostic. Chez le patient diabétique, le phénomène de mémoire métabolique nous incite à être très vigilant et exigeant sur les marqueurs glycémiques : taux de glycémie, HbA1c et ce très précocement. Le contrôle glycémie paraît primordial dès les premières années, les premiers mois de la maladie chez le diabétique de type 1 et dans la variation glycémique au cours du temps. Pour les diabétiques de type 2 et les personnes prédisposées, le dépistage et le contrôle glycémique sont des éléments clés. Les sources de AGE sont l'hyperglycémie mais aussi des sources exogènes comme l'alimentation, les procédés de transformation et le tabac. Ce sont aussi des marqueurs de risque et facteurs de risque des macroangiopathies qu'il convient de contrôler. Des études à grande échelle comme NUTRINET Santé (98, 99) sur ces sources de AGE, l'étude de l'autofluorescence dans ces différentes populations pourraient être des éléments pertinents à la compréhension du développement de ces pathologies, à l'identification de facteurs préventifs. L'éducation thérapeutique semble un autre point important à développer et à soutenir pour sensibiliser et placer le patient au centre de sa prise en charge aussi bien chez le spécialiste que chez le médecin généraliste dans le cadre de la prévention primaire et secondaire. La mise en place des réseaux comme le PRADO dans l'insuffisance cardiaque (100), SOFIA (101) et ASALEE (102, 103) en diabétologie sont soutenus par la CPAM et l'ARS.

L'intérêt de cette thèse pour la médecine générale a été de montrer que le suivi du patient diabétique de type 1 est important car l'hyperglycémie est l'anomalie majeure de cette pathologie et donc la mémoire glycémique, reflétée par l'autofluorescence, y est particulièrement impliquée, alors que dans le diabète de type 2 les cofacteurs liés à l'insulino-résistance (dyslipémie, hypertension artérielle) sont très importants pour le risque macrovasculaire. L'originalité de notre travail est aussi qu'il s'agit d'une étude longitudinale, avec un suivi qui n'avait pas été rapporté jusqu'à maintenant.

Dans le diabète de type 1, le risque cardiovasculaire est majeur, il est la première cause de mortalité. Les trois types de facteurs qui conditionnent fortement ce risque sont la présence d'une néphropathie, les co-facteurs de risque (HTA, dyslipémie), et l'exposition chronique à l'hyperglycémie.

Le risque cardiovasculaire du Diabète de type 1 est lié à la néphropathie. Dans l'étude FinnDiane basée sur le registre de la population finlandaise de plus de 10 000 patients diabétiques de type 1 comparés à la population générale, le taux de mortalité standardisé était significativement augmenté dans les 10 premières années (2.58 [95% CI 2.07–3.18], $P < 0.001$), mais la mortalité des diabétiques sans microalbuminurie n'était pas différente de la population générale (104).

Il est lié à l'HbA1c. Dans la cohorte DCCT de patients diabétiques de type 1 les facteurs de risque cardiovasculaires ont été recherchés après un suivi de 27 ans. Dans des modèles multivariés de COX, l'association entre les facteurs de risque usuels et les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde fatal ou non, accident vasculaire cérébral) et autres événements cardiovasculaires mineurs (angine de poitrine, infarctus silencieux, revascularisation ou insuffisance cardiaque congestive) a été analysée. L'âge et le taux moyen d'HbA1c étaient fortement associés aux risques cardiovasculaires majeurs et mineurs. Pour une augmentation de 1 point du pourcentage d'HbA1c, le risque d'événements cardiovasculaires mineurs et majeurs étaient augmentés de 31 et 42% respectivement. Ces événements cardiovasculaires majeurs et mineurs sont aussi associés à 7 facteurs de risque usuels tels que la pression artérielle, les lipides, l'absence d'utilisation d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine mais pas le sexe. Les aires sous la courbe testant l'association âge et HbA1c pour les événements cardiovasculaires mineurs et majeurs étaient 0.70 et 0.77 respectivement et dans les modèles finaux incluant les facteurs de risque significatifs ils étaient 0.75 et 0.82. Bien que beaucoup de facteurs de risque cardiovasculaires usuels soient impliqués dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie est un facteur de risque majeur, avec l'âge (106).

Il est lié aux cofacteurs cardiovasculaires. L'hyperglycémie chronique évaluée par le taux d'HbA1c, s'associe à ces cofacteurs, de plus en plus avec la durée du diabète. Dans l'étude DCCT-EDIC portant sur plus de 1400 patients diabétiques de type 1 avec un suivi de 27 ans, les effets du taux d'HbA1c sur ces co-facteurs de risque cardiovasculaires ont été estimés, ainsi que leurs contributions sur le risque cardiovasculaire. Il a été montré que l'association entre l'HbA1c et pathologies cardiovasculaires est stable dans le temps alors que la contribution des facteurs de risque traditionnels (Tension Artérielle Systolique, Fréquence Cardiaque, Triglycérides, LDLc) augmente au fil des décennies. Le contrôle des facteurs de risque non glycémiqes peut ainsi majorer les bénéfices cardiovasculaires à long terme chez les patients diabétiques de type 1 exposés à une hyperglycémie chronique (105).

Les recommandations dans la prise en charge du diabète de type 1 sont

- Le contrôle glycémiqes comprenant le contrôle de la glycémie à jeun et post-prandiale, le taux d'HbA1c en dessous de la cible en fonction de l'âge et des comorbidités et ce dès le début du diabète afin d'optimiser la mémoire métabolique. Cela comprend l'éducation thérapeutique à la pathologie et à ses complications.
- Le contrôle des cofacteurs cardiovasculaires usuels dont principalement la tension artérielle et le bilan lipidique (LDLc) par mesures hygiéno-diététiques et thérapies médicamenteuses
- Le dépistage chez le sujet à risque (antécédent familial) dès le plus jeune âge sans attendre l'apparition des signes cardinaux.

Conclusion :

L'autofluorescence cutanée est un marqueur prédictif de macroangiopathies

BIBLIOGRAPHIE

1. surveillance. WHODoND. Definition, Diagnostic and Classification of Diabetes Mellitus and its complication 1999 [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
2. Federation; IDFBI. IDF diabetes atlas. 8TH. 2017.
3. Santé. Omdl. Rapport mondial sur le diabète. (2016). [Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/254648>.
4. Chuyen NV. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: on the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(12):1140-9.
5. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(8):742-55.
6. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-46.
7. Jahan H, Choudhary MI. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2015;25(11):1267-84.
8. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab*. 2014;3(2):94-108.
9. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48(1):1-9.
10. Suzuki D, Miyata T, Saotome N, Horie K, Inagi R, Yasuda Y, et al. Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(4):822-32.
11. Gillery P. [Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006;64(4):309-14.
12. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med*. 1991;10(5):339-52.
13. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest*. 1994;70(2):138-51.
14. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(4):F645-59.
15. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:1-21.
16. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223-34.
17. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(9):963-75.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
19. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
20. Ilnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(6):582-6.
21. Traverso N, Menini S, Cottalasso D, Odetti P, Marinari UM, Pronzato MA. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1336(3):409-18.
22. Nedic O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res*. 2013;47 Suppl 1:28-38.

23. Bucala R. Lipoprotein Modification by Advanced Glycosylation Endproducts (AGEs): Role in Atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 1997;7(2):39-47.
24. Fischli GSS. *endokrinologie und stoffwechsel kompakt 2 Auflage.* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York 2011.
25. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(5):399-403.
26. Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, Scheubel RJ, Borgermann J, Silber RE, et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z Gerontol Geriatr.* 2007;40(5):349-56.
27. Li SY, Du M, Dolence EK, Fang CX, Mayer GE, Ceylan-Isik AF, et al. Aging induces cardiac diastolic dysfunction, oxidative stress, accumulation of advanced glycation endproducts and protein modification. *Aging Cell.* 2005;4(2):57-64.
28. Krautwald M, Munch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins - A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol.* 2010;45(10):744-51.
29. Hirose J, Yamabe S, Takada K, Okamoto N, Nagai R, Mizuta H. Immunohistochemical distribution of advanced glycation end products (AGEs) in human osteoarthritic cartilage. *Acta Histochem.* 2011;113(6):613-8.
30. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004;63(4):582-92.
31. Hyogo H, Yamagishi S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):969-72.
32. Kandarakis SA, Piperi C, Topouzis F, Papavassiliou AG. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014;42:85-102.
33. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;663:421-2.
34. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47(7):1324-30.
35. Verzijl N, DeGroot J, Oldehinkel E, Bank RA, Thorpe SR, Baynes JW, et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *Biochem J.* 2000;350 Pt 2:381-7.
36. Sato Y, Kondo T, Ohshima T. Estimation of age of human cadavers by immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the hippocampus. *Histopathology.* 2001;38(3):217-20.
37. Sell DR, Kleinman NR, Monnier VM. Longitudinal determination of skin collagen glycation and glycooxidation rates predicts early death in C57BL/6NNIA mice. *FASEB J.* 2000;14(1):145-56.
38. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycooxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(8):1287-91.
39. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(6):911-16 e12.
40. Assar SH, Moloney C, Lima M, Magee R, Ames JM. Determination of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Amino Acids.* 2009;36(2):317-26.
41. Ahmed N, Mirshekar-Syahkal B, Kennish L, Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Thornalley PJ. Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(7):691-9.
42. Sebekova K, Saavedra G, Zumpe C, Somoza V, Klenovicsova K, Birlouez-Aragon I. Plasma concentration and urinary excretion of N epsilon-(carboxymethyl)lysine in breast milk- and formula-fed infants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1126:177-80.

43. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(12):6474-9.
44. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1236-43.
45. Forbes JM, Sourris KC, de Courten MP, Dougherty SL, Chand V, Lyons JG, et al. Advanced glycation end products (AGEs) are cross-sectionally associated with insulin secretion in healthy subjects. *Amino Acids*. 2014;46(2):321-6.
46. Tahara N, Yamagishi S, Matsui T, Takeuchi M, Nitta Y, Kodama N, et al. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(1):42-8.
47. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, et al. Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care*. 2014;37(1):88-95.
48. Nicholl ID, Bucala R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1998;44(7):1025-33.
49. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(25):13915-20.
50. Luna P, Guarner V, Farias JM, Hernandez-Pacheco G, Martinez M. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1369-78.
51. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vascul Pharmacol*. 2012;57(5-6):133-8.
52. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987;36(7):808-12.
53. Hammes HP, Klinzing I, Wiegand S, Bretzel RG, Cohen AM, Federlin K. Islet transplantation inhibits diabetic retinopathy in the sucrose-fed diabetic Cohen rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(6):2092-6.
54. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
55. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
56. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707-15.
57. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, Group DER. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
58. Group DER, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2366-76.
59. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
60. Ceriello A IM, Ross K, Sismey A, Green DW, Kaltreider RC et al. . Evidence for a cellular "memory" of hyperglycemic stress. . *Diabetes* 2005;54 : (218A.).
61. Kowluru RA. Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrative stress in diabetic rats. *Diabetes*. 2003;52(3):818-23.

62. Kowluru RA, Chakrabarti S, Chen S. Re-institution of good metabolic control in diabetic rats and activation of caspase-3 and nuclear transcriptional factor (NF-kappaB) in the retina. *Acta Diabetol.* 2004;41(4):194-9.
63. Kowluru RA, Abbas SN, Odenbach S. Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy: effect of reinstatement of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *J Diabetes Complications.* 2004;18(5):282-8.
64. Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D. Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(3):649-54.
65. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2751-6.
66. Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2009;58(12):2718-25.
67. Keating ST, El-Osta A. Epigenetic changes in diabetes. *Clin Genet.* 2013;84(1):1-10.
68. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009;58(5):1229-36.
69. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008;205(10):2409-17.
70. Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, El-Osta A. Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(12):665-75.
71. Tanaka S, Avigad G, Brodsky B, Eikenberry EF. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen. *J Mol Biol.* 1988;203(2):495-505.
72. Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem.* 1992;267(18):12404-7.
73. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes.* 1991;40(10):1328-34.
74. Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S, Yasumura K, Fujii W, Yanagisawa K, et al. Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes.* 1997;46(5):895-9.
75. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens.* 2001;14(5 Pt 1):475-86.
76. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003;108(12):1527-32.
77. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):824-34.
78. Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):253-64.
79. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;170:36-47.
80. Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications--cardiovascular and kidney disease. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(5):441-52.
81. Rahman S, Rahman T, Ismail AA, Rashid AR. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(6):767-80.
82. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract.* 2015;2015:284063.

83. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(38):6195-203.
84. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1260-6.
85. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(6):760-5.
86. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest.* 1991;87(2):432-8.
87. Bucala R, Mitchell R, Arnold K, Innerarity T, Vlassara H, Cerami A. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 1995;270(18):10828-32.
88. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1395-403.
89. all ADe. Diabetes and obesity in atherosclerosis and coronary artery disease. Edts Fuster, Ross, Topor Lippincott-Raven 1996;1:327.
90. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2064-71.
91. Lyons TJ, Bailie KE, Dyer DG, Dunn JA, Baynes JW. Decrease in skin collagen glycation with improved glycemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1991;87(6):1910-5.
92. Smit AJ, Gerrits EG. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation endproduct deposition: a novel risk marker in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(6):527-33.
93. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3687-93.
94. Cleary PA, Braffett BH, Orchard T, Lyons TJ, Maynard J, Cowie C, et al. Clinical and technical factors associated with skin intrinsic fluorescence in subjects with type 1 diabetes from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(6):466-74.
95. de Ranitz-Greven WL, Kaasenbrood L, Poucki WK, Hamerling J, Bos DC, Visser GH, et al. Advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, during normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(12):1134-9.
96. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care.* 2008;31(3):517-21.
97. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009;52(5):789-97.
98. Etude nutrinet santé, Cohorte nationale pour étudier les relations entre la nutrition et la santé [Available from: <https://www.etude-nutrinet-sante.fr/>].
99. Adriouch S, Lelong H, Kesse-Guyot E, Baudry J, Lampure A, Galan P, et al. Compliance with Nutritional and Lifestyle Recommendations in 13,000 Patients with a Cardiometabolic Disease from the Nutrinet-Sante Study. *Nutrients.* 2017;9(6).
100. Santé. HAd. Comment organiser la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, . 2015.
101. CNAMTS. Rapport d'évaluation médico-économique du programme SOPHIA, septembre 2015. [Available from: www.apima.org/img_bronner/Rapport_d_evaluation_sophia_2010-2013.pdf].

102. Sociale. IGA. Evaluation de la prise en charge du diabète, RM2012-033P. 2012.
103. IRDES. Action de santé libérale en équipe (ASALEE) Espace de transformation des pratiques en soins primaires. [Available from: www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/232-actionde-sante-liberale-en-equipe-asalee.pdf].
104. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(7):1651-8.
105. Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, Lachin JM, et al. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2017;60(10):2084-91.
106. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-9.

Résumé

L'autofluorescence cutanée est un marqueur prédictif de macroangiopathie dans le diabète de type 1.

C BLANC-BISSON, FL VELAYOUDOM-CEPHISE, A COUGNARD-GREGOIRE, C HELMER, K RAJAABELINA, C DELCOURT, L ALEXANDRE, L BLANCO, K MOHAMMEDI, M MONLUN, VRIGALLEAU

Affiliation : Nutrition-diabétologie, CHU de Bordeaux

Les produits de glycation avancée (AGEs : advanced Glycation end-products) jouent un rôle probable dans les complications vasculaires du diabète. Leurs propriétés optiques permettent une évaluation rapide et non invasive de leur accumulation dans l'organisme par la mesure de l'Autofluorescence cutanée (AFC). L'AFC prédit les complications macrovasculaires dans le diabète de type 2, mais ceci n'a pas été démontré dans le diabète de type 1 (DT1). L'objectif principal de cette étude était de rechercher une association entre la mesure de l'AFC et l'apparition d'évènements cardiovasculaires (ECV) : infarctus du myocarde, AVC, gangrènes, ou revascularisations concernant un des territoires.

En 2009, 246 patients DT1 ont été inclus. La mesure d'autofluorescence, les données cliniques (âge, sexe, IMC, antécédents) et biologiques (glycémie, HbA1c, fonction rénale, bilan lipidique) ont été recueillies. La survenue des ECV a été enregistrée à partir des données issues des consultations dans le centre ou auprès du médecin traitant jusqu'en 2016.

Il s'agissait principalement d'hommes à 58,8% (n=143), d'âge moyen 51,2 ans ($\pm 16,7$) avec un IMC à 24,9 ($\pm 4,1$), une durée de diabète de 21,4 ans ($\pm 13,8$), une HbA1c à 7,6% ($\pm 1,1$). Parmi ces patients DT1 20,6% (n=50) étaient porteurs d'une pompe externe à insuline, 25,7% (n=59) étaient fumeurs, 44,9% (n=109) hypertendus ; leur LDL cholestérol était à 1,04 ($\pm 0,29$) g/L. Leur débit de filtration glomérulaire était à 86,3 ($\pm 26,6$) ml/min avec une excrétion urinaire d'albumine à 54,9mg/l ($\pm 220,0$). Une macroangiopathie antérieure était présente dans 9,9 % des cas (n=24).

Au total 18 patients ont présenté un ECV : 4 infarctus du myocarde, 2 gangrènes et 17 revascularisations au cours des 7 années de 2009 à 2016. L'AFC des patients ayant présenté un ECV était en 2009 à 2.46 (± 0.71) UA vs 2.10 (± 0.55) pour les autres patients (p=0.02). Dans un modèle de COX après ajustement sur les facteurs classiques de risque cardiovasculaire (âge, sexe, durée de diabète, BMI, HTA, tabac, lipides sériques, albuminurie, traitement par statines en 2009 et présence d'une macroangiopathie initiale en 2009), l'association entre AFC en 2009 et la survenue d'un ECV dans les sept années suivantes restait significative : OR 3.86 [1.20-12.87], p=0,02.

Une valeur élevée d'AFC est prédictive de l'apparition d'ECV chez les patients diabétiques de type 1.

Skin autofluorescence predicts macrovascular events in type 1 diabetes.

C BLANC-BISSON, FL VELAYOUDOM-CEPHISE, A COUGNARD-GREGOIRE, C HELMER, K RAJAABELINA, C DELCOURT, L ALEXANDRE, L BLANCO, K MOHAMMEDI, M MONLUN, V RIGALLEAU

Advanced Glycation end-products play a role in diabetic vascular complications. Their optical properties allow to non invasively evaluate their accumulation in tissue by measuring skin autofluorescence (SAF). SAF predicts macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus but it was not demonstrated in type 1 diabetes. The aim of our study was to search for an association between SAF and macrovascular event (MVE) incidence: myocardial infarction, stroke, gangrene or artery revascularization procedures during a 7 years follow-up.

In 2009, 246 subjects with type 1 diabetes patients were included. SAF measurement, clinical (age, sex, BMI, comorbidities) and biological data (glycemia, HbA1C, renal parameters, blood lipids) were recorded. MVE were registered at visit in the center or phone call to medical practitioner until 2016.

They were mainly men 58.8% (n=143), mean age 51.2 years (± 16.7) with BMI 24.9 kg/m² (± 4.1), diabetes duration 21.4 years (± 13.8), HbA1C 7.6% (± 1.1). Among these DT1 patients, 25.7% (n=59) were smokers, 44.9% (n=109) had arterial hypertension, LDL cholesterol was 1.04 (± 0.29) g/L. Estimated Glomerular Filtration Rates (CKD-EPI) was 86.3 ml/min/1.73m² (± 26.6) and albumin excretion rates was 54.9mg/24H (± 220.0). Twenty-four subjects had a history of previous MVE (9.9%).

From 2009 to 2016, 18 patients had new MVE : 4 myocardial infarctions, 2 gangrene, 17 artery revascularizations. Their SAF was 2.46 (± 0.71) UA vs 2.10 (± 0.55) for others patients ($p=0.02$). After adjustment for cardiovascular risk factors (age, sex, diabetes duration, BMI, hypertension, smoking status, blood lipids, albumin excretion rates, statins treatment and MVE previous to 2009), the association between high level SAF in 2009 and MVE incidence during seven years was still significant HR 4.13[1.30-13.07], $p=0,02$.

A high SAF is predictive of MVE incidence in patients with type1 diabetes.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.