



HAL
open science

La normoalbuminurie prédit un meilleur pronostic cardiovasculaire à 8 ans, dans le diabète de type 1, avec insuffisance rénale légère à modérée

Marie Monlun-Ribes

► To cite this version:

Marie Monlun-Ribes. La normoalbuminurie prédit un meilleur pronostic cardiovasculaire à 8 ans, dans le diabète de type 1, avec insuffisance rénale légère à modérée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02438424

HAL Id: dumas-02438424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02438424>

Submitted on 14 Jan 2020

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 2019

Thèse n°3087

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 octobre 2019

Par

Marie MONLUN

Née le 25 juin 1990 à Schiltigheim

**LA NORMOALBUMINURIE PRÉDIT UN MEILLEUR PRONOSTIC
CARDIOVASCULAIRE À 8 ANS, DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1
AVEC INSUFFISANCE RÉNALE LÉGÈRE À MODÉRÉE.**

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau

Membres du Jury

Madame le Professeur Blandine Gatta-Cherifi

Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi

Monsieur le Professeur Pascal Barat

Monsieur le Professeur Antoine Tabarin (Président)

Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre Gourdy

Remerciements

Aux membres du Jury

A notre Maitre et Président du Jury :

Monsieur le Professeur Antoine Tabarin

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier
Service d'Endocrinologie, CHU de Bordeaux*

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. J'ai pu apprécier votre immense savoir en Endocrinologie, transmis avec tant de clarté et d'enthousiasme.

Merci pour ces consultations partagées.

Soyez assuré de ma profonde admiration et de ma reconnaissance.

A notre Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier
Service d'Endocrinologie, CHU de Bordeaux*

Merci pour votre confiance et votre disponibilité depuis 5 ans.

Tout au long de mon internat votre motivation a été communicative.

Vous avez su me faire aimer la recherche.

C'était un réel plaisir d'avoir pu partager tous ces projets.

Je suis fière de pouvoir bientôt travailler dans votre service.

Merci pour tout.

A notre Rapporteur :

Monsieur le Professeur Pierre Gourdy

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier
Service d'Endocrinologie, CHU de Toulouse*

Votre savoir et vos connaissances sont source d'un profond respect.

Merci pour vos cours de grande qualité lors des inter-régions.

Merci d'avoir accepté de relire ce travail.

Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

A nos Juges :

Madame le Professeur Blandine Gatta-Chérifi

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service d'Endocrinologie, CHU de Bordeaux

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail aujourd'hui. Je vous remercie pour votre enseignement en Endocrinologie, surtout dans la prise en charge exemplaire de l'Obésité.

J'ai pu faire mes premiers pas d'interne dans votre service.

Merci aussi pour votre soutien tout au long de mon internat et pour votre bienveillance.

Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service d'Endocrinologie, CHU de Bordeaux

Si les statistiques de ce travail sont aussi pointues, c'est grâce à vous !

Merci d'avoir toujours eu un œil sur mes travaux.

Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

Merci pour tout.

Monsieur le Professeur Pascal Barat

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU de Bordeaux

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail aujourd'hui.

Merci pour votre bienveillance pendant mon stage en Pédiatrie.

Soyez assurée de mon profond respect.

Merci,
À mes Chefs, et à toutes les Équipes qui m'ont accueillie

Monsieur Gin, pour m'avoir transmis au cours de ces nombreuses visites au lit du patient un peu de votre immense savoir en Diabétologie...

Pauline, pour ces premiers pas d'interne avec toi...

Marie, Laurence, pour vos nombreux conseils en Diabétologie...

Sébastien et l'Équipe de Néphrologie, pour m'avoir tant appris en Médecine pendant ces 6 mois...

Magalie, Amandine, Aurélie, Claire, Marie-Laure, l'Endocrinologie est un bonheur avec vous...

Aux Paloisés, Christel, Julie et Aurélie, les mamans toujours bienveillantes...

Aux Pédiatres, Vanessa, Sandra et Marie-Neige, qui m'ont fait découvrir leur monde...

Hervé et l'Équipe de Maladies Infectieuses, pour ces discussions sans fin autour du meilleur antibiotique à choisir...

A Patrick Blanco et l'Équipe du CNRS

À toutes les Infirmières et Aide-Soignantes avec qui j'ai aimé travailler pendant ces années... Aux secrétaires du service...

À ma Famille

À Clément, avec tout mon Amour...

A ma Mathilde, mon Trésor, vous êtes ce que j'ai de plus précieux et vous resterez quoi qu'il arrive ma priorité...

À mes parents, je n'y serai jamais arrivé sans votre soutien et votre aide...

Éric, merci pour ta confiance en moi... Parce qu'en toute objectivité, tu es le meilleur médecin du monde, et que je crois, finalement, que tu es celui qui m'a le plus appris, en Médecine et dans la Vie... J'espère que tu es fier de moi aujourd'hui...

Edith, merci de me prouver qu'on peut être un très bon médecin et la plus attentive et présente des Mamans... Merci, pour tout ce que tu fais encore chaque jour pour nous... J'espère pouvoir être, un jour, à ta hauteur...

À Irène et Jean-Paul, Mamou et Papou. Merci pour votre amour de grands-parents, je sais la chance que j'ai de vous avoir... Merci de m'avoir toujours encouragée dans mes études, d'avoir été mes colocataires et d'avoir tant veillé sur moi...

À mon Frère Paul et mes Sœurs Charlotte et Hélène, les murs porteurs, malgré la distance je sais qu'on ne se séparera jamais... À mes beaux frères Coco et Romain...

A tous mes Cousins...

À ma belle-famille, Nadège et Hugues, Annick et Pascal, Pauline et Mickael et leurs rayons de soleil...

À mes Amis

À mes acolytes des USN, mon soutien infailible depuis 5 ans ! Pauline, parce que le premier jour de notre internat nous a mis sur la même route, jusqu'à la fin, merci pour ton amitié fidèle et ton soutien sans faille. Sophie, la joie de vivre communicative. Marine, nous nous retrouverons bientôt pour des gouters au parc, pour notre plus grand bonheur. Amélie, pour ton soutien ces derniers mois. Olivier et son grain de folie.

À Manon, Joëlle, Mailys, Virginie, Audrey, avec qui j'ai tellement de choses en commun. J'ai eu beaucoup de chance de vous rencontrer au cours de ces 5 ans...

A toute l'Endocrinologie bordelaise. A tous mes co-internes.

Aux copains orthopédistes et leurs moitiés, merci pour les soirées qui, après une lourde journée de travail, aident toujours à alléger les problèmes...

A tous les copains non médecins, évidemment, qui nous font sortir de notre bulle !

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 9 |
| RAPPELS DE CONNAISSANCES | 10 |
| Diabète et complications rénales | 10 |
| Les nouveaux phénotypes de la néphropathie diabétique..... | 16 |
| Risque cardiovasculaire du patient diabétique..... | 22 |
| Système rénine angiotensine et thérapeutique | 25 |
| OBJECTIF DE L'ETUDE | 29 |
| ARTICLE ORIGINAL..... | 30 |
| DISCUSSION | 46 |
| CONCLUSION | 50 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 51 |
| ABSTRACT..... | 55 |

Liste des abréviations

AER : Albumine Excretion Rate

ARA II : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine II

DCCT : Diabetes Complication and Control Trial

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

iRAAS : inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

ND : Néphropathie Diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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. 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 (1).

En effet, l'hyperglycémie accroît le risque de maladies cardiovasculaires, et d'autres pathologies, qui ont été la cause de 2,2 millions de décès supplémentaires (2). Malgré les progrès thérapeutiques, les patients présentant un diabète de type 1 (DT1) ont une espérance de vie réduite de 12 ans, à partir de 20 ans d'évolution de la maladie, principalement en raison de cardiopathies ischémiques (3). La néphropathie diabétique, qui évolue habituellement de la normo à la micro et à la macroalbuminurie, suivie de la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) (4), a été reconnue comme un facteur majeur de morbidité et mortalité cardiovasculaires chez le patient DT1 (5).

Notre conception de la néphropathie diabétique a évolué au cours de ces dernières années, notamment avec la mise en évidence de nouveaux phénotypes d'atteinte rénale telle que la néphropathie normoalbuminurique. Cette forme particulière affecte-t-elle le pronostic cardiovasculaire ?

Rappels de connaissances

1. Diabète et complications rénales.

L'atteinte rénale chez le patient diabétique s'intègre dans le cadre des complications micro-angiopathiques. Elle correspond à une atteinte glomérulaire. La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale terminale (6). L'expansion démographique, l'augmentation de l'incidence du diabète et l'allongement de l'espérance de vie des sujets diabétiques expliquent l'augmentation importante du nombre de diabétiques dialysés ces vingt dernières années (7). La néphropathie diabétique est également associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires accrues. Il s'agit donc d'une des complications du diabète qui conditionne le pronostic vital. Un dépistage précoce en améliore le pronostic. La néphroprotection permet en effet de ralentir la dégradation de la fonction rénale et le risque d'insuffisance rénale chronique terminale, avec ses conséquences humaines et économiques.

Tout d'abord, un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de ND. Chez le patient DT1, l'étude du DCCT a montré que le risque de développer une microalbuminurie était réduit de 43% dans le groupe traité intensivement par rapport au groupe traité conventionnellement (HbA1c inférieure de 2 points en moyenne dans le groupe intensifié, sur une période de 6,5 ans). Le risque de survenue d'une protéinurie était quant à lui réduit de 56 % par le traitement intensif (8).

Plusieurs phénomènes et altérations morphologiques sont constitués au cours de l'évolution de la ND.

L'hyperglycémie entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente au glomérule (Figure 1), que qui entraîne hyperfiltration et hypertrophie rénale. L'hypertrophie rénale a été impliquée comme un facteur pathogénique déterminant de l'altération progressive de la fonction rénale. Caractéristique du diabète initial et réversible, elle peut être mise en évidence sur une échographie.

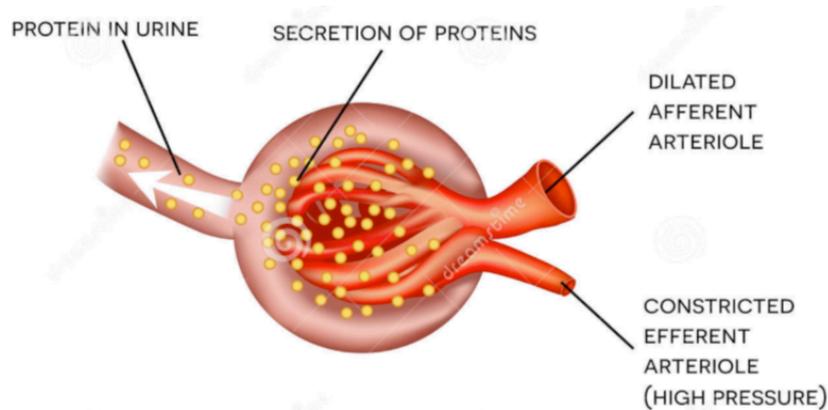


Figure 1. Hypertrophie rénale secondaire à la vasodilatation de l'artère afférente.

La taille des reins régresse ordinairement avec un traitement insulinique bien conduit. L'origine de l'hypertrophie pourrait être secondaire à l'augmentation de la production locale de facteurs de croissance, induite par le déséquilibre glycémique. Le rein est le siège d'une production locale importante d'IGF1, réactionnelle à ces anomalies, induisant l'hypertrophie de cet organe et l'augmentation de la surface de filtration (9). L'hyperfiltration induite pourrait être ainsi, en partie, secondaire à cette modification viscérale. Un degré élevé d'hypertrophie serait nécessaire pour induire le développement d'une néphropathie.

Des anomalies histologiques rénales glomérulaires caractéristiques sont détectables chez les patients DT1 après plusieurs années d'évolution. On retrouve d'abord des infiltrats artériolaires hyalins et un épaissement de la membrane basale glomérulaire (10). Il s'agit des lésions les plus précoces. Secondairement, 5 ans après la découverte du diabète en moyenne, on assiste à une expansion du mésangium correspondant à une hypertrophie cellulaire et matricielle. Les cellules endothéliales et épithéliales sont relativement bien préservées aux stades précoces et ne sont altérées que tardivement dans l'évolution de la néphropathie diabétique.

Les lésions artériolaires apparaissent précocement dans l'évolution du diabète, sous la forme d'infiltrats hyalins dans l'espace sous-endothélial des artérioles afférentes et efférentes. Ces lésions hyalines sont parmi les lésions histologiques les plus précoces et pourraient être importantes dans le développement des lésions glomérulaires.

L'expansion de la membrane basale glomérulaire participe également à la ND. Elle s'épaissit d'environ 30% dans les 5 premières années du diabète (11) et son épaisseur a doublé quand la néphropathie se manifeste cliniquement. Un épaissement de la membrane basale est

presque toujours présent après 15 à 20 ans d'évolution d'un DT1 (12). Sur le plan histochimique, il existe une augmentation de la concentration de protéines d'origine plasmatique dans la membrane basale glomérulaire, mais aussi dans les autres membranes basales comme la membrane tubulaire. La glycosylation des protéines structurales et fonctionnelles et leur accumulation participent à la désorganisation de la structure tridimensionnelle de cette membrane basale et à la modification de ses charges électro-négatives. Ces altérations dans la sélectivité de charge participent probablement activement à l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, premier témoin clinique d'une atteinte rénale.

L'expansion mésangiale (Figure 2) survient plus tard, après 5 ans d'évolution du diabète. Elle inclut une augmentation de la matrice mésangiale extracellulaire et du cytoplasme. Cette expansion détermine une augmentation de la surface totale de filtration glomérulaire et entraîne une majoration du DFG. Une expansion du mésangium trop importante va, par contre, gêner la filtration et réduire la capacité fonctionnelle du rein. La poursuite de cette hypertrophie va conduire finalement à l'occlusion du glomérule. L'expansion mésangiale constitue donc le mécanisme principal de la progression des altérations morphologiques et fonctionnelles de la ND. Le degré d'expansion mésangiale et l'état de la fonction rénale sont étroitement liés l'un à l'autre.

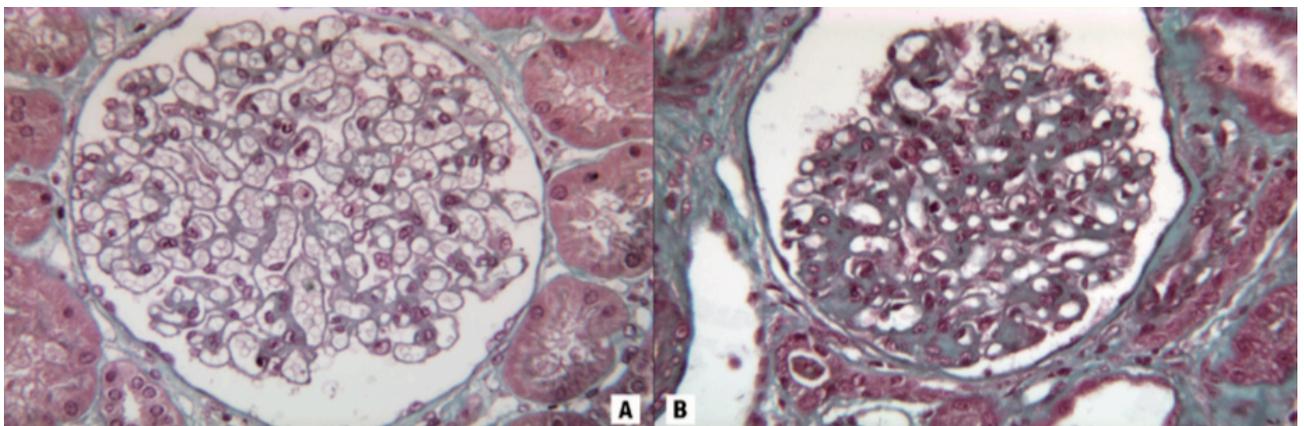


Figure 2. Anatomopathologie. Source CUEN.

A : glomérule normal. B : expansion mésangiale sans nodule.

Au total ces lésions glomérulaires aboutissent à une glomérulosclérose qui peut être diffuse ou nodulaire. Elles correspondent à l'expression la plus marquée de l'expansion mésangiale et sont caractéristiques du diabète.

La ND induit donc une hyper filtration du sodium et du glucose puis leur réabsorption dans le tube contourné proximal (Figure 3). La vasoconstriction de l'artère efférente au glomérule est responsable d'une élévation locale du taux d'angiotensine II.

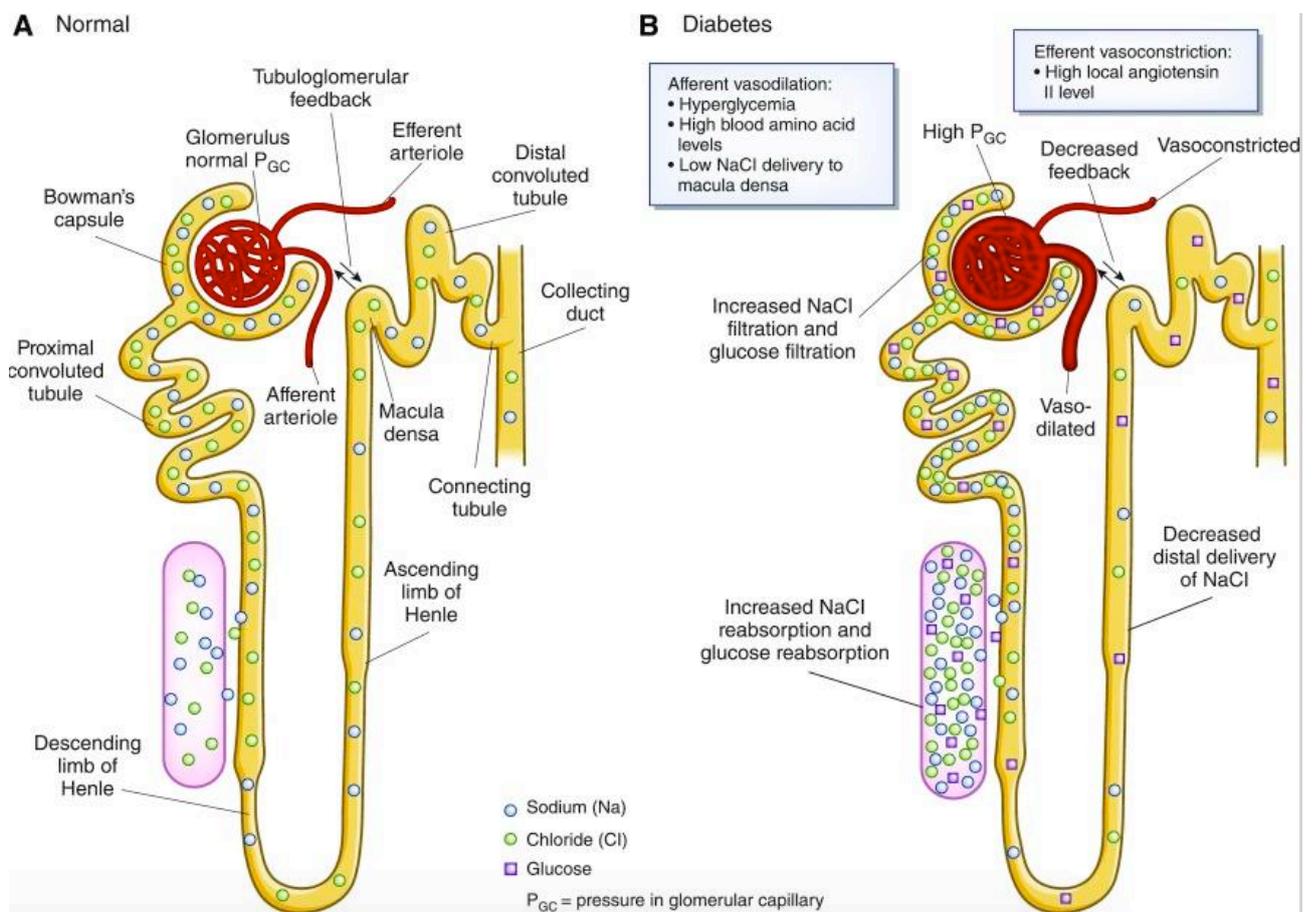


Figure 3. Altérations hémodynamiques dans le néphron diabétique (11).

D'autres voies majeures, responsables d'anomalies intracellulaires, ont été mises en évidence dans le développement de la ND. L'implication d'une inflammation chronique de bas grade est soupçonnée dans la néphropathie des patients DT1 (13) et DT2 (14). Il s'agit de mécanismes inflammatoires tels que l'activation de cytokines pro-inflammatoires IL-1Beta et IL-18 via l'inflammasomes et la mise en jeu de facteurs de transcription spécifiques (15). Peuvent participer également la formation des produits de glycation avancée (AGE) ou bien l'hypertension intra glomérulaire. En amont de ces trois voies, l'hyperglycémie reste le principal moteur de la progression de la maladie.

Mogensen a proposé vers la fin des années 80 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la ND chez le DT1. Cette classification est toujours d'actualité. Il a ainsi défini 5 stades de la ND (Tableau 1).

Le stade 1 correspond à une phase d'hypertrophie rénale et d'hyperfiltration. Il est caractérisé par une hyperfiltration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins.

Le stade 2 correspond, dans la majorité des cas, à une phase latente ou silencieuse. Il débute après quelques années d'évolution du diabète et peut persister plusieurs décennies. Il est caractérisé par l'apparition de lésions histologiques rénales minimales (hypertrophie glomérulaire sans modification morphologique), sans traduction clinique.

Le stade 3 est caractérisé par l'apparition de signes de néphropathie débutante après plusieurs années d'évolution du diabète. Il concerne alors 30 à 40 % des DT1. Il est défini par la présence d'une microalbuminurie, correspondant à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h mais inférieure à 300 mg/24h.

Le stade 4 est celui de la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24h et une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire.

Le stade 5 correspond à l'insuffisance rénale préterminale ou terminale, état irréversible aboutissant à un traitement substitutif (dialyse ou transplantation). La protéinurie diminue et

la fonction rénale s'effondre. En l'absence de prise en charge, ce stade survient 10 à 15 ans après l'apparition du stade 3.

Une manière simplifiée de schématiser l'évolution consiste à distinguer deux phases successives :

Une phase pré-clinique (stades 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie. Le DFG est élevé ou normal.

Une phase clinique (stades 3 à 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie Le DFG est d'abord normal, puis tend à diminuer progressivement.

| <i>Stades</i> | <i>Caractéristiques</i> | <i>AER (mg/24h)</i> | <i>DFG (mL/min)</i> |
|----------------|---|---------------------|---------------------|
| <i>Stade 1</i> | Néphromégalie Hyper filtration | < 30 | Elevé > 120 |
| <i>Stade 2</i> | Lésions glomérulaires sans signe clinique | < 30 | Elevé ou normal |
| <i>Stade 3</i> | Néphropathie débutante | > 30 et < 300 | Elevé ou normal |
| <i>Stade 4</i> | Néphropathie patente | > 300 | Abaissé < 80 |
| <i>Stade 5</i> | Insuffisance rénale terminale | Variable | Abaissé < 15 |

Tableau 1. Stades de néphropathie diabétique d'après Mogensen.

2. Les nouveaux phénotypes de la néphropathie diabétique.

L'albuminurie et un débit de filtration glomérulaire réduit (DFG) sont les principales caractéristiques de la ND. Traditionnellement, la manifestation clinique la plus précoce était la détection d'une microalbuminurie persistante. Les premières études ont suggéré que le DFG ne commence à diminuer que lorsque l'albuminurie a atteint le stade de macroalbuminurie (16).

○ La néphropathie albuminurique.

Elle est bien connue et considérée depuis plusieurs années comme un marqueur prédictif d'évolution vers l'insuffisance rénale. Plusieurs études ont établi sa valeur comme indicateur spécifique et ont permis la généralisation de son utilisation comme test de dépistage de la néphropathie diabétique. Il s'agit donc du stade 3 de ND selon Mogensen.

L'albumine plasmatique a une charge électrostatique négative. Son diamètre est à peu près égal à celui des pores de la membrane de filtration des glomérules rénaux. Cette membrane est chargée négativement et s'oppose à la filtration des anions protéiques. Très peu d'albumine passe dans l'urine primitive et l'essentiel de l'albumine filtrée est réabsorbée dans le tubule proximal par un processus actif fonctionnant au maximum de sa capacité.

Dans le DT1, les anomalies primitivement glomérulaires incluent une altération qualitative du filtre glomérulaire, en particulier de la membrane basale. Ces anomalies biochimiques sont précoces. Ces changements se traduisent, d'abord, par une modification de la sélectivité de charge vis à vis des macromolécules. Une augmentation de la taille des pores, c'est à dire une augmentation de la perméabilité glomérulaire survient plus tard dans l'évolution. Ces modifications sont également responsables de modifications des pressions hydrostatiques. Les glomérules se sclérosent, à vitesse variable, et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse.

Ce paradigme conventionnel de l'insuffisance rénale chez les diabétiques a récemment été remis en question. Les modifications de l'albuminurie et du DFG sont de plus en plus reconnues comme des manifestations complémentaires plutôt que obligatoires de la ND. De plus, l'albuminurie et la diminution du DFG semblent être associées à des groupes distincts de facteurs de risque spécifiques.

Des études récentes soulignent l'importance de deux nouveaux phénotypes de la néphropathie diabétique :

- **Le déclin rapide de la fonction rénale.**

Par définition, il s'agit d'une baisse du débit de la filtration glomérulaire de plus de 5 mL/min/an (17), parfois sans albuminurie pathologique (Figure 4).

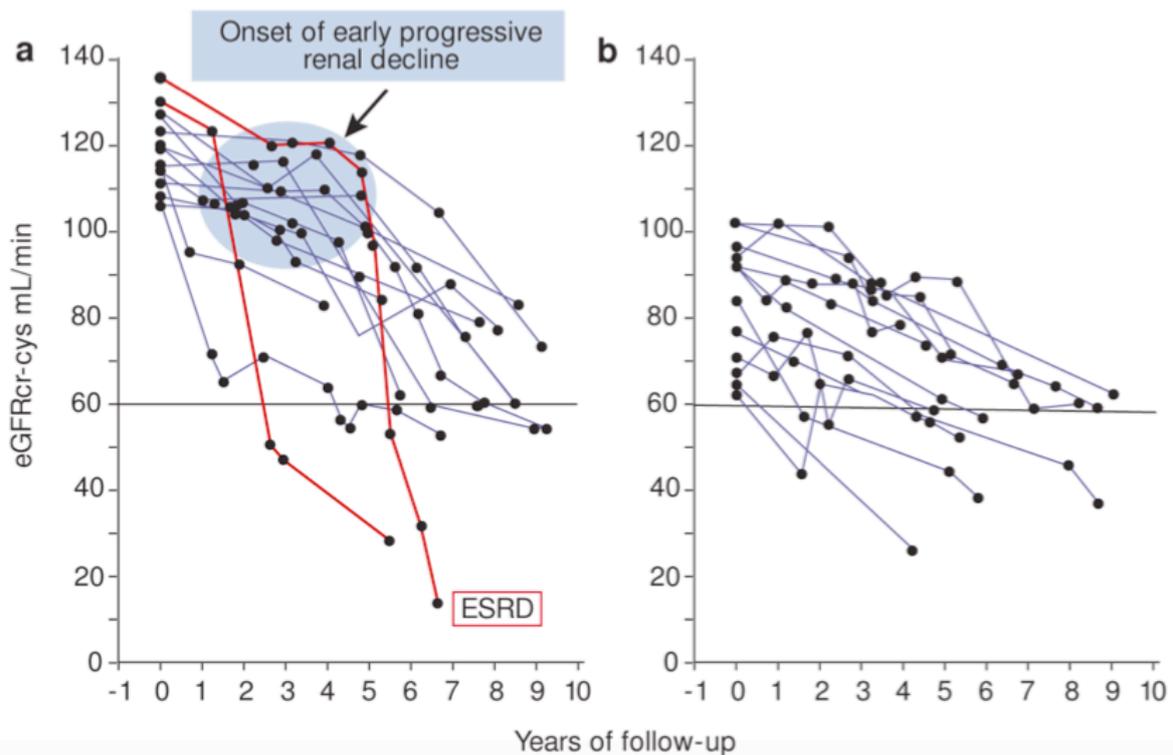


Figure 4. Profil des DFG de patients DT1 normoalbuminuriques sur un suivi de 6 à 10 ans (17). (Avec DFG de départ supérieur (a) ou inférieur (b) à la médiane de 105 ml/min).

Le tracé rouge indique les patients présentant un déclin rénal très rapide.

Le déclin de la fonction rénale est un processus unidirectionnel, linéaire mais évoluant parfois par paliers, qui peut apparaître chez des patients avec une fonction rénale normale, identifié chez 10% des patients de notre cohorte (18). La physiopathologie n'est pas connue ; le phénomène déclenchant ce déclin rapide de la fonction rénale pourrait impliquer un processus inflammatoire pathologique intéressant le glomérule, le tubule, l'interstitium, et la vascularisation. Dans ce papier, nous avons montré que la rétinopathie diabétique était

associée au déclin rapide de la fonction rénale (OR 3,49 [95% CI 1,06-11,52], $p=0,04$), suggérant que ce phénotype pourrait être en lien avec la microangiopathie.

○ **L'insuffisance rénale normo-albuminurique.**

Il s'agit d'une insuffisance rénale, avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m², et une albuminurie physiologique donc inférieure à 30 µg/24h, en l'absence de traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine. C'est en 2004 que ce phénotype est reconnu avec cette étude de MacIsaac dans le DT2, ou il met en évidence que 39% (N=43/109) de sa cohorte présente une néphropathie diabétique normoalbuminurique, avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² (19) (Figure 5). 26% d'entre eux étaient de « vrais » normoalbuminuriques et n'étaient pas traités par inhibiteurs du système rénine angiotensine.

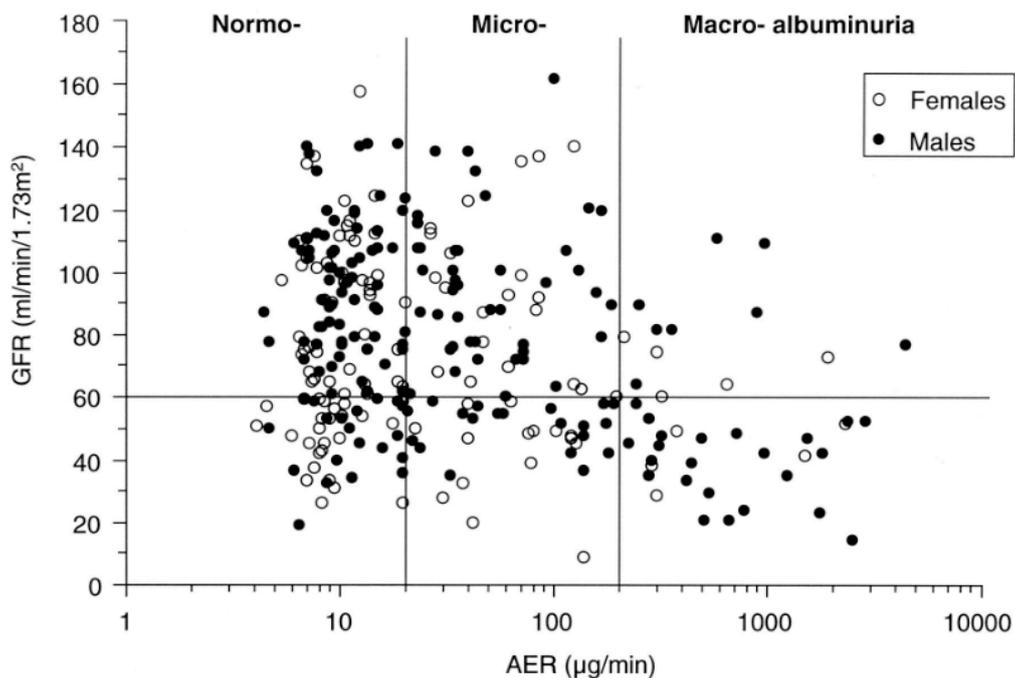


Figure 5. Distribution des patients DT2 selon DFG et albuminurie (19).

Il existe une proportion significative de patients normoalbuminuriques avec atteinte modérée de la fonction rénale.

Plusieurs auteurs s'intéressent ensuite à ce phénotype dans le DT2. Dans une série prospective allemande sur 5102 patients diabétiques inclus, 28% développaient une clairance inférieure à 60 ml/min et 51% de ces patients ne présentaient pas d'albuminurie (20).

Ce phénotype est également décrit récemment dans le DT1, avec une physiopathologie mal comprise (21) et un devenir controversé.

Dans le DT1, Penno et al. ont récemment montré que la plupart des cas de néphropathie diabétique étaient normoalbuminuriques après inclusion de patients en stade 2 (donc présentant un taux de filtration glomérulaire estimé entre 60 et 89 ml/min/1,73 m²) dans une cohorte de 777 patients (22) (Tableau 2). Ce phénotype était associé à un âge plus avancé et à l'hypertension artérielle. Ceci suggère qu'il y a deux voies distinctes, avec et sans albuminurie, toutes deux potentiellement évolutives vers l'insuffisance rénale chronique.

| | eGFR ^a (ml min ⁻¹ [1.73 m] ⁻²) | | | | Total |
|---|--|------------|-----------|-----------|------------|
| | ≥90 | 75–89 | 60–74 | <60 | |
| <i>n</i> | 445 | 232 | 71 | 29 | 777 |
| Normal albuminuria (<1.1 mg/mmol) | 353 (79.4) | 187 (80.6) | 50 (70.4) | 10 (34.5) | 600 (77.2) |
| Mildly increased albuminuria (1.1–3.4 mg/mmol) | 61 (13.7) | 31 (13.4) | 13 (18.3) | 7 (24.1) | 112 (14.4) |
| Moderately increased albuminuria (3.4–34 mg/mmol) | 25 (5.6) | 14 (6.0) | 7 (9.9) | 4 (13.8) | 50 (6.4) |
| Severely increased albuminuria (≥34 mg/mmol) | 6 (1.3) | – | 1 (1.4) | 8 (27.6) | 15 (1.9) |

Tableau 2. Phénotypes albuminuriques ou non en fonction du DFG selon Penno (22).

Ces patients ayant un débit de filtration glomérulaire légèrement altéré présentent en effet des lésions glomérulaires (23). Dans l'étude de Caramori, 23 patients sur 105 étaient normoalbuminuriques avec un DFG inférieur à 90 mL/min/1,73m². L'analyse histologique en microscopie électronique de leurs biopsies rénales a démontré une atteinte glomérulaire avancée. Caramori propose donc de surveiller régulièrement la fonction rénale des patients DT1 même s'ils sont normoalbuminuriques, en particulier chez ceux présentant une rétinopathie diabétique ou d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle.

Il faut savoir que leur DFG peut diminuer rapidement même s'ils sont normoalbuminuriques (17), comme décrit précédemment, ce qui conditionne le pronostic.

Une proportion notable (25%) des patients suivis dans notre cohorte bordelaise (24) a cette présentation, qui paraît moins sévère que la néphropathie diabétique classique. Nous avons montré chez nos patients présentant un DT1 ou un DT2 que la normoalbuminurie était associée à un meilleur pronostic. Les mesures de la fonction rénale étaient faites par méthode isotopique et confirmaient les mesures du laboratoire. Aucun des patients normoalbuminuriques n'est décédé ou n'a été traité par dialyse. L'albuminurie et la fonction rénale restaient stables pendant 3 ans au cours du suivi (25).

Dans l'étude Finndiane, Groop et al. nous montrent que les patients DT1 normoalbuminuriques présentaient une faible mortalité, démontrant ainsi la valeur péjorative de l'atteinte rénale dans le DT1 (Figure 6). Il s'agit d'une grande cohorte multicentrique de 4201 patients DT1, en Finlande. Les patients normoalbuminuriques (55% de la cohorte) présentaient un taux de mortalité identique à celui de la population générale (0,8 [95% CI 0,5-1,1]). A côté de cela, les taux de mortalité étaient trois fois et neuf fois plus élevés chez les sujets micro et macroalbuminuriques, et 18 fois chez les patients en insuffisance rénale terminale (26). Les causes de décès étaient principalement d'origine cardiovasculaire.

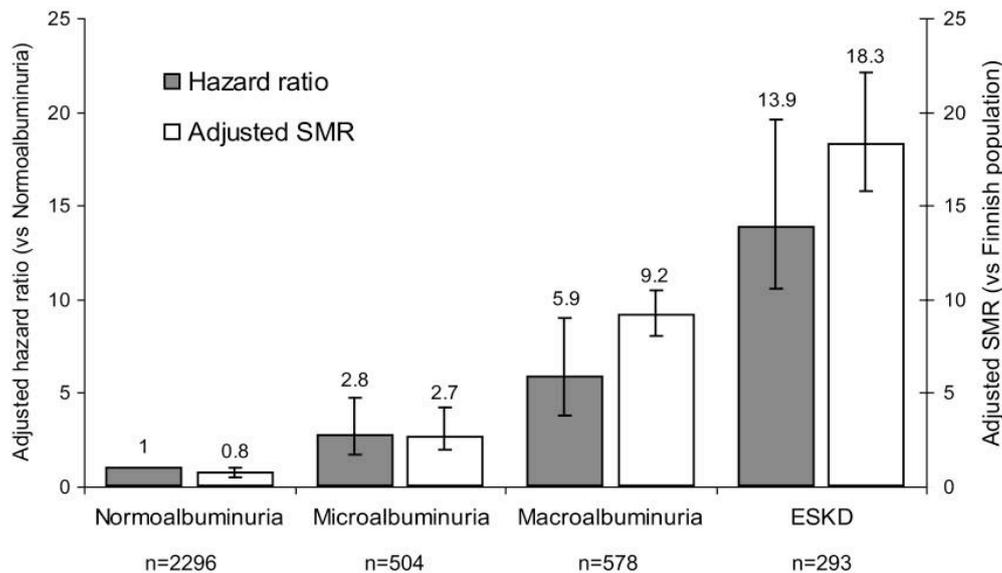


Figure 6. Etude FinnDiane (26). Risque de mortalité des patients DT1 en fonction du niveau d'albuminurie et d'insuffisance rénale.

Selon l'hypothèse Steno, le taux d'excrétion de l'albumine pourrait être un marqueur de lésions vasculaires généralisées par modification des composants de la matrice extracellulaire (protéoglycanes) (27). Ces derniers sont plus vulnérables à l'hyperglycémie.

Actuellement, on ignore encore si ces patients DT1 présentant une néphropathie diabétique (insuffisance rénale légère à modérée) normoalbuminurique ont un risque de décès et d'évènements cardiovasculaires différent de celui des patients avec albuminurie positive (24). Il faudra distinguer les patients recevant ou non des traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine. Ces traitements qui peuvent être prescrits à visée anti hypertensive, chez les patients DT1 sont susceptibles de normaliser l'albuminurie. Nous traiterons cette question dans un chapitre dédié.

3. Risque cardio-vasculaire du patient diabétique.

Les complications associées au diabète sont dites macrovasculaires et microvasculaires : elles affectent les macro-vaisseaux (les artères de moyen calibre, à destinée cérébrale, 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) (28,29). 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 (30). Les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 ont un risque plus élevé de développer ces complications (31). La durée du diabète est corrélée au risque et à la sévérité de ces complications (32).

Le patient diabétique a un risque trois à dix fois plus élevé de manifester un évènement cardiovasculaire comparé à une personne non diabétique (33). 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'athérome (34).

L'hyperglycémie favorise le stress oxydant et l'inflammation mais le phénomène de mémoire métabolique est aussi impliqué. Dans une étude chez les DT1, l'hyperglycémie induit des dysfonctions endothéliales impliquant le stress oxydant. Ceriello 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, comme la vitamine C (35). Une étude récente démontre également le rôle d'autres facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients DT1 et notamment celui de l'acide urique (36).

Les facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires sont moins bien établis dans le DT1 que dans le DT2, et leur prise en charge chez les patients DT1 a été extrapolée à partir des données faites chez les patients DT2.

Le risque est lié au contrôle glycémique. Dans la cohorte DCCT de patients DT1 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 avec l'âge et l'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 de 0.75 et 0.82. Bien que beaucoup de facteurs de risque cardiovasculaires usuels soient impliqués dans le DT1, l'hyperglycémie est un facteur de risque majeur, avec l'âge (37) (Tableau 3).

Dans d'autres études, les cofacteurs habituels jouent également un rôle prépondérant, tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le tabac (38).

| MACE model | | | |
|---|-------------------------|---------|--------|
| covariate | | | |
| Baseline age (per 5 years) | 1.7748 (1.4872, 2.1179) | 6.3613 | <0.001 |
| Mean HbA _{1c} (per 1%) | 1.4186 (1.1785, 1.7077) | 3.6965 | <0.001 |
| Mean pulse rate (per 10 bpm) | 1.5975 (1.1576, 2.2046) | 2.8509 | 0.005 |
| Current triglycerides (log) | 1.7844 (1.1909, 2.6737) | 2.8071 | 0.005 |
| Mean systolic blood pressure (per 10 mmHg) | 1.3863 (1.0929, 1.7583) | 2.6931 | 0.007 |
| Current smoking (yes vs. no) | 1.8686 (1.1647, 2.9978) | 2.5924 | 0.01 |
| Baseline duration of diabetes (per 5 years) | 1.3334 (1.0399, 1.7098) | 2.2685 | 0.03 |
| Current use of ACE inhibitor (yes vs. no) | 0.5819 (0.3553, 0.9529) | -2.1515 | 0.04 |
| Current LDLc (per 10 mg/dL) | 1.0692 (1.0035, 1.1392) | 2.0685 | 0.04 |

Tableau 3. Analyse par modèle de Cox multivarié pour les événements cardiovasculaires majeurs en fonction des cofacteurs (37).

Les dernières études montrent la différence de risque cardio vasculaire entre les deux sexes de patients DT1. Les femmes, moins atteintes en dehors du diabète, sont ainsi plus à risque de nouvel évènement cardiaque que les hommes, avec un risque relatif de 2,5 (1,8-3,6) et un risque de mortalité toutes causes confondues de 40% (39).

La néphropathie joue aussi son rôle. Quand on regarde le lien entre atteinte rénale et évènements cardiovasculaires, il existe une courbe en J pour la mortalité cardiovasculaire en fonction du DFG. La courbe est plutôt linéaire concernant le degré d'albuminurie (40) (Figure 7). Le DFG et la mesure de l'albuminurie semblent mieux corrélés à la mortalité cardiovasculaire et à l'insuffisance cardiaque qu'aux accidents ischémiques et vasculaires cérébraux.

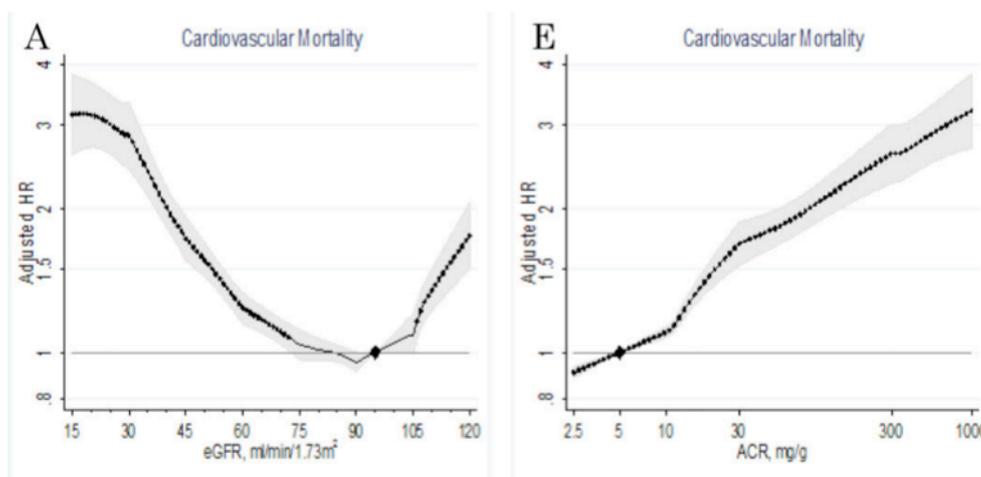


Figure 7. Hazard ratio de la mortalité cardiovasculaire selon DFG et albuminurie (40).

Le pronostic des sujets normoalbuminuriques atteints de DT1 doit être analysé avec prudence. L'exposition à l'hyperglycémie à long terme peut être différente chez les sujets normoalbuminuriques, l'albuminurie se développant généralement après des années ou des décennies d'hyperglycémie, ce qui semble être critique pour le risque d'évènements cardiovasculaires (41).

4. Système rénine angiotensine et thérapeutique.

Que ce soit pour les risques cardiovasculaire ou rénal, les patients DT1 au cours de leur évolution reçoivent fréquemment un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA II) (42) (Figure 8). Ils peuvent être instaurés en prévention primaire ou secondaire. Ces traitements sont connus de longue date, avec leur rôle néphroprotecteur (43).

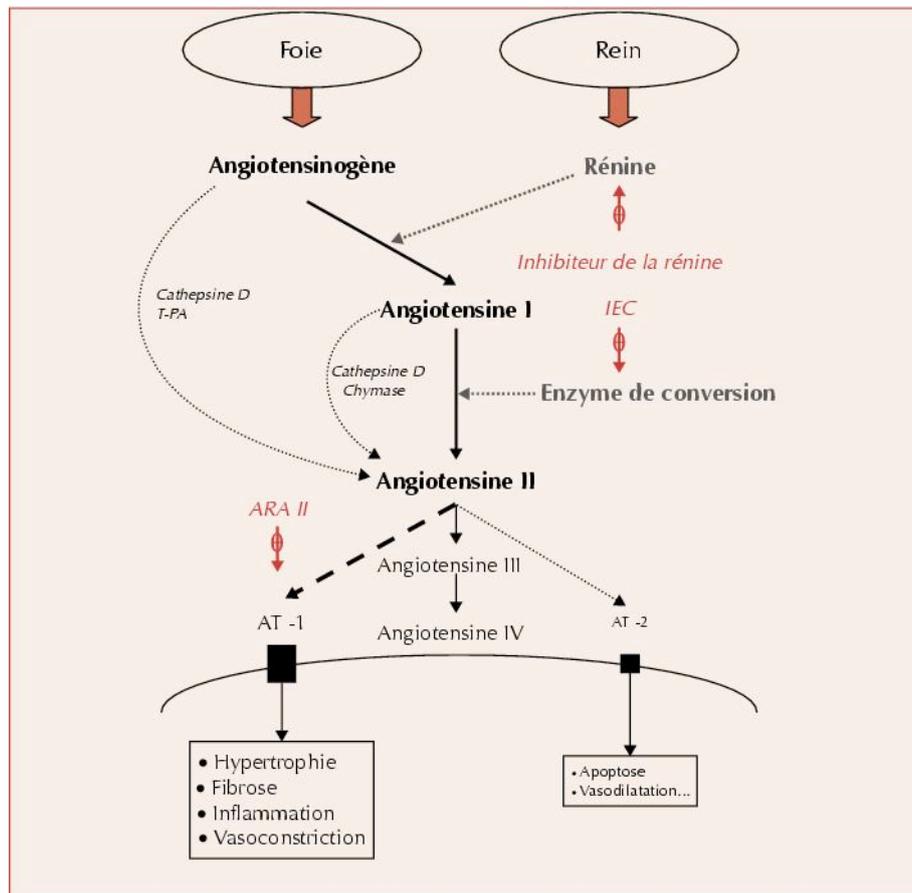


Figure 8. Système rénine angiotensine et ses traitements inhibiteurs.

Pour certains sujets, l'albuminurie peut donc être masquée lorsqu'ils sont traités par des traitements inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ; ces médicaments réduisent systématiquement le taux d'excrétion de l'albumine de 60% (44), mais il est moins clair qu'ils réduisent le risque de décès ou d'événements cardiovasculaires des patients DT1. Une méta-analyse qui portait sur plus de 50000 patients diabétiques (35 études) évaluait

l'influence de ces traitements inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la mortalité (toutes causes confondues puis d'origine cardiovasculaire) (45).

L'effet bénéfique des traitements inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la mortalité et les évènements cardiovasculaires reste discutable dans le DT1. Seulement 5 études rapportaient l'effet de ces traitements sur la mortalité, avec des données non significatives. Aucune étude n'a regardé leur effet sur les décès d'origine cardiovasculaire dans le DT1 (Tableau 4).

| Model | Covariate | Classification | ACEI Effects | | | | | | | |
|-------|------------------------|---------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|---|----------------|------------------|---------------------------|---|
| | | | All-Cause Mortality | | | | CV Death | | | |
| | | | No. of Studies | RR (95% CI) | P Value for Heterogeneity | Heterogeneity Explained by Covariate, % | No. of Studies | RR (95% CI) | P Value for Heterogeneity | Heterogeneity Explained by Covariate, % |
| 1 | Age, y | <60 | 10 | 0.75 (0.57-0.98) | .16 | 6.95 | 4 | 0.73 (0.47-1.14) | .27 | 35.54 |
| | | ≥60 | 10 | 0.93 (0.85-1.01) | | | 9 | 0.90 (0.78-1.03) | | |
| 2 | Type of diabetes | 1 | 5 | 0.81 (0.40-1.62) | .88 | 3.77 | 0 | | | |
| | | 2 | 15 | 0.86 (0.76-0.99) | | | 13 | | | |
| 3 | Type of ACEI | | 20 | 0.97 (0.87-1.07) | .47 | 48.06 | 13 | 0.96 (0.82-1.13) | .61 | 54.37 |
| 4 | Proteinuria | NR | 14 | 0.84 (0.74-0.95) | .25 | 49.57 | 10 | 0.80 (0.67-0.96) | .42 | 21.14 |
| | | Proteinuria | 6 | 1.00 (0.81-1.24) | | | 3 | 0.56 (0.16-1.91) | | |
| 5 | Type of control groups | Placebo | 11 | 0.89 (0.79-0.99) | .89 | 43.88 | 4 | 0.82 (0.67-1.02) | .69 | 16.70 |
| | | CCB | 4 | 0.75 (0.38-1.48) | | | 4 | 0.61 (0.24-1.53) | | |
| | | Diuretic and/or β-blocker | 4 | 0.82 (0.56-1.20) | | | 4 | 0.86 (0.54-1.37) | | |
| 6 | Allocation concealment | Adequate | 9 | 0.88 (0.78-1.00) | .30 | 26.36 | 8 | 0.86 (0.72-1.03) | .20 | 4.12 |
| | | Unclear | 11 | 0.68 (0.46-1.02) | | | 5 | 0.52 (0.27-1.01) | | |
| 7 | Jadad score | <3 | 5 | 0.88 (0.33-2.35) | .98 | 2.45 | 3 | 0.27 (0.07-1.07) | .14 | 2.22 |
| | | ≥3 | 15 | 0.86 (0.75-0.98) | | | 10 | 0.85 (0.71-1.02) | | |
| 8 | Baseline systolic BP | <140 | 7 | 0.85 (0.65-1.11) | .73 | 45.36 | 1 | 0.85 (0.59-1.23) | .81 | 32.09 |
| | | 140-159 | 9 | 0.89 (0.75-1.06) | | | 8 | 0.84 (0.66-1.08) | | |
| | | ≥160 | 4 | 0.75 (0.54-1.03) | | | 3 | 0.82 (0.58-1.17) | | |
| 9 | Baseline diastolic BP | <90 | 13 | 0.91 (0.81-1.03) | .18 | 37.96 | 6 | 0.82 (0.66-1.02) | .90 | 22.82 |
| | | 90-99 | 6 | 0.66 (0.46-0.93) | | | 6 | 0.83 (0.55-1.26) | | |
| | | ≥100 | 1 | 0.76 (0.17-3.30) | | | 1 | 0.76 (0.17-3.30) | | |

Tableau 4. Analyse de régression univariée : les effets du traitement iRAAS sur la mortalité et les évènements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques (45).

En effet, dans l'étude de Lewis, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a été comparé à un placebo chez respectivement 207 et 202 patients DT1. Nous pouvons observer au cours du suivi que 8 patients traités par IEC sont décédés contre 14 dans le groupe placebo, une différence non significative (43). Laffel n'a pas non plus mis en évidence de différence sur la mortalité entre deux groupes de patients recevant ou non des IEC (46) mais le suivi n'était que de 1 an. Il rapporte un seul décès d'origine accidentelle.

Dans les études DIRECT, le Candesartan a été comparé à un placebo chez deux groupes de 710 patients DT1 (Etude Prevent 1) et deux groupes de 951 DT1 (Etude Protect 1) (Tableau 5). Dans Prevent 1, nous retrouvons 7 décès dans le groupe traité contre 5 dans le groupe placebo. De même, dans Protect 1, nous retrouvons 7 décès dans le groupe traité contre 8 dans le groupe placebo. Il n'y a donc pas de différence entre les groupes concernant la mortalité (47).

| Variable | DIRECT-Prevent 1 | | DIRECT-Protect 1 | |
|--------------------------------------|------------------|----------|------------------|----------|
| | Candesartan | Placebo | Candesartan | Placebo |
| Safety population | 710 | 710 | 951 | 951 |
| Any adverse event | 505 (71) | 517 (73) | 738 (78) | 721 (76) |
| Nasopharyngitis | 102 (14) | 117 (17) | 133 (14) | 138 (15) |
| Hypoglycemia | 97 (14) | 95 (13) | 119 (13) | 140 (15) |
| Hypotension | 105 (15) | 59 (8) | 107 (11) | 45 (5) |
| Headache | 53 (7) | 73 (10) | 112 (12) | 104 (11) |
| Hypertension | - | - | - | - |
| Influenza | - | - | - | - |
| Pain in extremity | - | - | - | - |
| Hyperkalemia | 11 (2) | 9 (1) | 14 (2) | 17 (2) |
| Any serious adverse event | 102 (14) | 112 (16) | 173 (18) | 161 (17) |
| Discontinuation due to adverse event | 22 (3) | 18 (3) | 17 (2) | 16 (2) |
| Deaths | 7 (1) | 5 (1) | 7 (1) | 8 (1) |

Tableau 5. Pas de différence significative sur la mortalité, que les patients DT1 soient traités ou non par iRAAS (47).

Pour l'ensemble des patients diabétiques, les IEC étaient associés à une réduction significative de 13% de la mortalité toutes causes confondues et 17% de la mortalité d'origine cardiovasculaire (Tableau 6). Par contre, les ARA II n'étaient pas associés à une baisse de la mortalité (45).

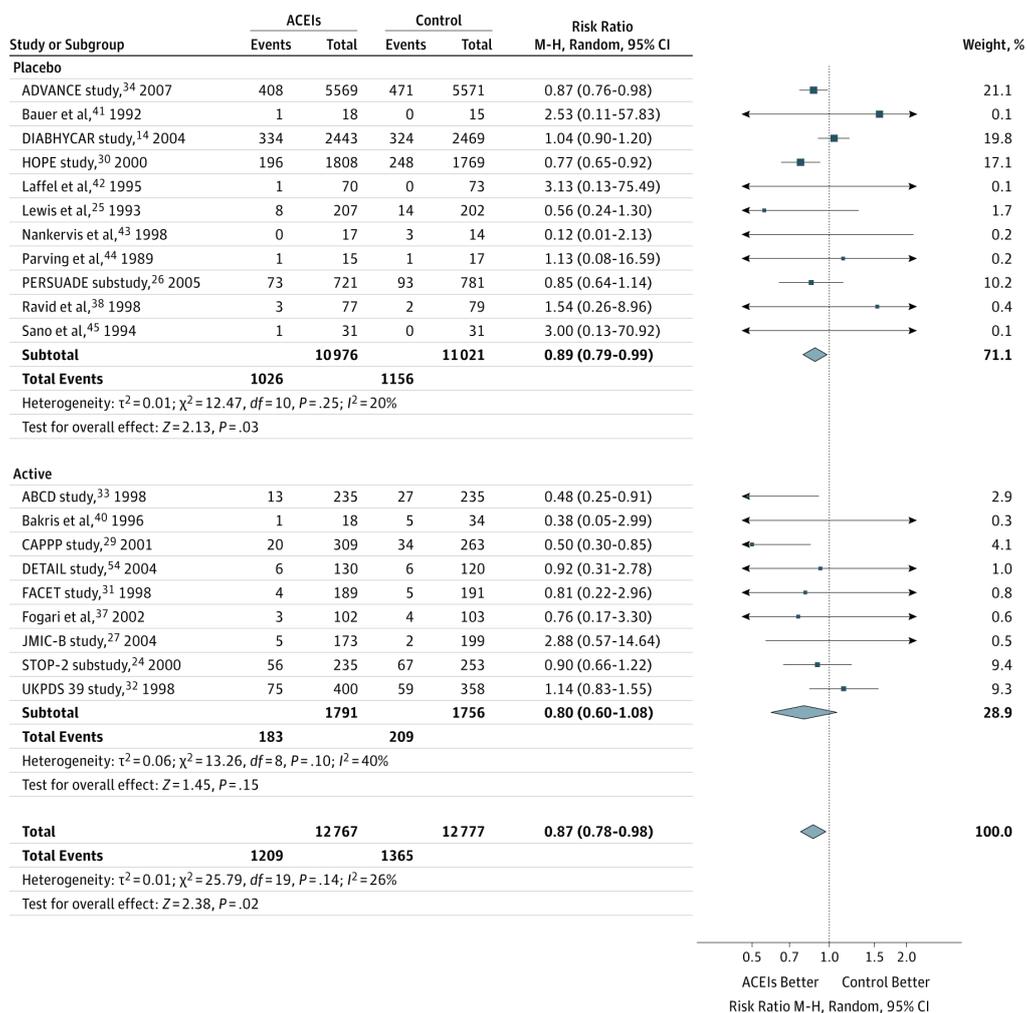


Tableau 6. Effet bénéfique des IEC et nul des ARA II (contre placebo) sur la mortalité toutes causes confondues. Méta-analyse (45).

Certaines études ont même essayé de prescrire ces traitements avant le début de toute présence d'albuminurie chez les patients DT1, afin de voir leur effet sur l'atteinte micro vasculaire. Les résultats discordent. Leur effet a pu être préventif sur la progression des rétinopathies mais sans effet sur la progression de la maladie rénale (48). La majorité des papiers concluent à une efficacité de ces traitements qui limitent la dégradation du DFG à long terme, ce qui en font des traitements néphroprotecteurs (49).

Comme décrit précédemment, des différences ont été retrouvées entre les deux classes thérapeutiques et selon Cheng et al., les IEC auraient une meilleure efficacité (45), mais ces données sont controversées.

Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'évaluer le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez les personnes atteintes de DT1 avec atteinte rénale légère à modérée (DFG entre 30 et 89 ml/min/1,73m²), selon leur degré d'albuminurie (AER) et l'utilisation ou non d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (iRAAS).

Ces patients suivis au CHU de Bordeaux ont été inclus du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2017.

Article original (soumis à publication)

BMC Nephrology

Normoalbuminuria predicts less major cardiovascular events and mortality in patients with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function.

--Manuscript Draft--

| | |
|--|--|
| Manuscript Number: | BNEP-D-19-00490 |
| Full Title: | Normoalbuminuria predicts less major cardiovascular events and mortality in patients with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function. |
| Article Type: | Research article |
| Section/Category: | I don't know (Editor will decide Section) |
| Funding Information: | |
| Abstract: | <p>Background</p> <p>Diabetic kidney disease (DKD) predicts a high cardiovascular morbimortality in type 1 diabetes. Normoalbuminuric DKD is now recognized, but its cardiovascular prognosis has not been fully investigated. We aimed to assess the risk of cardiovascular events and all-cause mortality related to albumin excretion rate (AER) and use of Renin Angiotensin Aldosterone System inhibitors (iRAAS) in type 1 diabetes.</p> <p>Methods</p> <p>From the first January 2009 to 31 December 2017, we followed 117 subjects with type 1 diabetes and estimated Glomerular Filtration Rates (eGFR) ranged from 30 to 89 mL/min/1.73m². Participants were categorized as having "elevated AER", "normal AER with iRAAS", and "normal AER without iRAAS". The main endpoint was a composite of major cardiovascular events or all-cause death.</p> <p>Results</p> <p>Forty-nine (42%) participants had normal AER without iRAAS. Compared with others, they were mostly women, younger, with a shorter diabetes duration, lower BMI and plasma triglycerides, a higher eGFR, and less common diabetic retinopathy and macroangiopathy.</p> <p>The endpoint occurred in 9 (43%), 14 (30%), and 3 (6%) participants with elevated AER, normal AER/iRAAS+, and normal AER/iRAAS-, respectively (p=0.0008). The risk of endpoint was significantly lower in participants with normal AER/iRAAS- compared to those with elevated AER (HR 0.20 95%CI [0.04-0.76], p=0.02) after adjustment for cofounding variables. No evidence for interaction was observed between eGFR and AER on their association with the endpoint (p=0.46).</p> <p>Conclusions</p> <p>Normoalbuminuria without iRAAS is less prone to death and major cardiovascular events in subjects with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function.</p> |
| Corresponding Author: | Marie MONLUN Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux FRANCE |
| Corresponding Author E-Mail: | marie.monlun@gmail.com |
| Corresponding Author Secondary Information: | |
| Corresponding Author's Institution: | Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux |
| Corresponding Author's Secondary Institution: | |
| First Author: | Marie MONLUN |

INTRODUCTION

Despite advances in treatment, type 1 diabetes still reduces life expectancy by 12 years from age 20, mainly due to ischemic heart disease (1). Diabetic Kidney Disease (DKD), usually presenting as the sequential progression from normo- to micro- and macro-albuminuria, then followed by the decline of glomerular filtration rate (2), has been recognized as a major contributor to cardiovascular morbimortality in type 1 diabetes (3). According to the Steno hypothesis, the albumin excretion rate (AER) may be a surrogate biomarker for generalized vascular lesions in people with diabetes (4). The pejorative value of DKD has been demonstrated by the low mortality in the normoalbuminuric participants with type 1 diabetes in Finndiane study, contrasting to thrice and nine-fold increased mortality rates respectively in micro- and macro-albuminuric subjects (5).

Our conception of DKD has progressed during the last decade, after the report of normoalbuminuric forms in type 2 diabetes with renal impairment (6). For patients with type 1 diabetes, Penno et al recently reported that most of DKD cases were normoalbuminuric after inclusion of stage 2 patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ranged from to 60 and 89 ml/min/1.73 m² (7). Such patients with mildly impaired eGFR indeed present glomerular lesions (8), and their eGFR can decline early even though they are normoalbuminuric (9). Whether the subjects with type 1 diabetes and normal AER DKD are as prone to die or to develop cardiovascular events as subjects with elevated AER is unknown (10).

This prognosis of normoalbuminuric subjects with type 1 diabetes must be cautiously analyzed. The long-term hyperglycemic exposure may be different for normoalbuminuric subjects, as albuminuria usually develops after years or decades of hyperglycaemia, which seems critical for the risk of cardiovascular events (11). For some subjects, AER may in fact be masked when they are treated by inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (iRAAS) since these drugs consistently reduce the AER by 60% (12), but it is less clear whether they reduce the risk of death or cardiovascular events (13,14) in people with type 1 diabetes.

The aim of our study was the evaluation of the risk of cardiovascular events and all-cause mortality related to AER status and the use of Renin Angiotensin Aldosterone System inhibitors (iRAAS) in people with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function.

From the first January 2009 to 31 December 2017, we have followed 117 subjects with type 1 diabetes and mild to moderate eGFR reductions (30-89 ml/min/1.73m²), and we compared the incidences of all-cause death and/or cardiovascular events according to their albuminuric status. Subjects with normal AER were categorized according to the use, or not, of RAAS inhibitor at baseline.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

One hundred and seventeen subjects with type 1 diabetes and eGFR ranged between 30 and 89 mL/min/1.73m² were consecutively included during their visit in University Hospital of Bordeaux. They consented to participate to the study, which was approved by the local ethic committee. The following clinical data were recorded: age, gender, body mass index (BMI), duration of diabetes, previous history of macrovascular disease and diabetic retinopathy, current smoking, HbA1c, blood lipid profile (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides), eGFR, AER and treatment by iRAAS.

Analytical methods

The biological data recorded were HbA1c, blood lipids, and serum creatinine to compute eGFR using CKD-EPI equation.

The AER were determined on a 24H urine collection. The subjects were categorized as having elevated AER if AER was > 30 mg/24H, or with normal AER (AER ≤ 30 mg/24H) with (normal AER/iRAAS+) or without (normal AER/iRAAS-) iRAAS treatment.

Follow-up and outcome

This study began the first January 2009. The participants were followed for 9 years.

The main endpoint, a major cardiovascular event, was defined as the first occurrence of all-cause mortality or major macrovascular events (myocardial infarction, stroke or a revascularization procedure for coronary, carotid or lower limb arteries). Outcomes were collected if they occurred since the previous visit. When we did not have any recent news, we called the general practitioner of the subject to ask if death or cardiovascular event had occurred.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means \pm SD or median (25^e and 75^e percentiles) for those with skewed distribution. Categorical variables are presented as number (percentage). Characteristics of participants were compared by ANOVA, Kruskal-Wallis or Chi-2 tests. Kaplan-Meier curves were used to plot the cumulative incidence of main endpoint over time according to the AER status at baseline. Survival curves were compared using the log-rank test. Cox proportional hazards regression models were used to estimate hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (CI) for the relative risk of main endpoint during follow-up according to AER status at baseline. Analyses were performed in crude model and after adjusting for variables for whom significant associations were observed with the endpoint: sex, age, duration of diabetes, HDL-cholesterol, history of diabetic retinopathy and macrovascular disease (model 1). As a sensitivity analysis, we have also adjusted (further to model 1) for clinically relevant confounding variables: HbA1c, LDL-cholesterol and history of current smoking (model 2). Two methods were used to test the independence between eGFR and AER status on the risk of endpoint: (i) adjustment for eGFR further to model 1; (ii) assessment of multiplicative interaction between eGFR and AER on their association with the endpoint. Statistics were performed using JMP Pro 14 SW (SAS Institute Inc., Cary, NC). $p < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS

Characteristics of the participants at inclusion

As depicted in the table 1, the 117 subjects were mainly men (55.6%), 59 ± 13 years old, with a diabetes duration of 23.7 ± 13.6 years and HbA1c at $7.5 \pm 0.8\%$ (58 mmol/mol). Seventeen (14.5%) had a history of macroangiopathy, and 52 (44.4%) had a diabetic retinopathy. The mean e-GFR was 72.0 ± 14.8 mL/min per 1.73 m^2 .

Forty-nine subjects (41.9%) were normoalbuminuric, with normal AER free for iRAAS at baseline. Compared to participants with elevated AER, those with normal AER/iRAAS- were mostly women and younger, had lower diabetes duration, BMI and triglyceride levels, and a higher eGFR. They also had less frequent histories of macroangiopathy and diabetic retinopathy (Table 1).

Major cardiovascular events during follow-up

During the 8-year follow-up, 26 (22.2%) participants experienced a major cardiovascular event: 11 all-cause deaths and 15 cardiovascular events (6 myocardial infarctions, 2 strokes, and 7 revascularization procedures). Subjects who had a major cardiovascular event, compared with those who had not, were older, had a longer duration of diabetes, and more frequent histories of macroangiopathy and diabetic retinopathy at baseline (Table 2). The risk of major cardiovascular event was significantly associated with sex, age, duration of diabetes, HDL-cholesterol, eGFR, use of iRAAS, diabetic retinopathy and macrovascular disease (Supplemental Table 1).

Relative risk of major cardiovascular event according to AER status

The main endpoint occurred in 9 (43%), 14 (30%), and 3 (6%) participants with elevated AER, normal AER/iRAAS+, and normal AER/iRAAS-, respectively. The group with normal AER without iRAAS, compared with others, had the lowest incidence of major cardiovascular event ($p=0.0008$, Figure 1). The relative risk of major cardiovascular event was significantly lower in participants with normal AER free for iRAAS compared to those with elevated AER (HR 0.12, 95% CI [0.03-0.39], $p=0.0004$). However, participants with normal AER using iRAAS treatment had comparable risk of major cardiovascular event compared to those with elevated AER (0.66 [0.28-1.57], $p=0.33$). These associations remained similar after multiple adjustments (Table 3, models 1 and 2). A trend toward association, with a similar magnitude, was observed after further adjustment for baseline eGFR (normal AER/iRAAS+ vs elevated AER 0.76 [0.30-2.01], $p=0.57$; normal AER/iRAAS- vs elevated AER 0.26 [0.05-1.02], $p=0.05$). No evidence for interaction was observed between eGFR and AER on their association with major cardiovascular event ($p=0.46$).

DISCUSSION

Forty-two percent of our patients with type 1 diabetes and mild to moderate impaired renal function (eGFR 30-89 mL/min/1.73m²) had normal AER without treatment by RAAS inhibitor. Only 3 of them had major cardiovascular event over 8 years of follow-up. The relative risk of major cardiovascular event was significantly lower for participants with normal AER free for iRAAS. This association remained significant after adjustment for a

range of relevant confounding variables. This association was not deeply modified when we adjusted for eGFR at baseline. Furthermore, we did not observe evidence for interaction between eGFR and AER on the risk of major cardiovascular events. Our findings suggest that the favorable cardiovascular prognosis observed in patients with type 1 diabetes and normoalbuminuria is independent to conventional risk factors and kidney function. According to the Steno hypothesis, normoalbuminuria is considered as a surrogate biomarker for diffuse endothelial lesions (4).

In the general population, most of DKD are normoalbuminuric (15). In type 2 diabetes, 20% to 63% of subjects with reduced eGFR (<60 mL/min/1.73m²) are normoalbuminuric (16), a common pattern. Normalbuminuria was considered as rare in subjects with type 1 diabetes and impaired renal function (17,18), but higher proportions were reported during the last decade: 24% in the Diabetes Control and Complications Trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC)(18) to 51.5% in Lamacchia's study (19). It reached 70% in the recent study from Penno et al, where subjects with $eGFR \leq 75$ mL/min/1.73m² were included (7). In our study, we included participants with type 1 diabetes and $eGFR < 90$ mL/min/1.73m², because this mild kidney function reduction has been related to glomerular lesions on renal biopsies in normoalbuminuric type 1 diabetes (8). Overall, at this moderate stage of renal impairment, 82% of our participants had normal AER. We stratified them according to iRAAS treatment (with, n=47 or without, n=49) since these drugs could mask increased AER (12), whereas their effect on cardiovascular risk and mortality is less established in type 1 diabetes (13,14). Previous studies have shown that 23% to 53% of patients with type 1 diabetes and normoalbuminuria were treated by iRAAS (7,17–19).

Our normoalbuminuric participants (normal AER without iRAAS) differed from others. They were predominantly women, as reported for normoalbuminuric type 2 diabetes (16), and type 1 diabetes (7,17–19). They were younger, with a lower diabetes duration, which differs from previous studies comparing patients with type 1 diabetes, impaired renal function and normal AER compared with their counterparts with elevated AER (17–19). Penno's reported that patients with type 1 diabetes and normal AER in the 60-74 eGFR category were younger and had lower diabetes duration (7). Diabetic retinopathy has recently been related to the cardiovascular outcome independent of renal status in type 1 diabetes (20).

The favorable characteristics of our normal AER/iRAAS- participants could therefore contribute to their better outcome, but the association between normoalbuminuria and this outcome persisted after adjustment for these characteristics.

In the general population, AER better predicts CV events and mortality, than eGFR (19). In type 2 diabetes with DKD, normoalbuminuria does not protect from the incidence of cardiovascular events (21) and mortality (22), and the increasing rate of mortality in normoalbuminuric subjects with low eGFR is a matter of concern (23). However, in a recent study that followed type 2 diabetes subjects during two years after a renal biopsy, the mortality rates were ten-fold lower for 82 non proteinuric participants as compared to 164 propensity-matched patients with proteinuria (24). To our knowledge, for type 1 diabetes the main previous report on the outcome of nonalbuminuric subjects came from the Finndiane cohort (17): the 78 participants with normal AER and eGFR<60 had a significant two-fold higher rate of CV events (and 2.4 fold for mortality) as compared to subjects without any renal impairment. The rates were much higher in subjects with albuminuric DKD (OR: 3.1 for CV events and 7.6 for mortality), in accordance with our results. More recently, Garofolo et al also reported that subjects with type 1 diabetes and nonalbuminuric stage ≥ 3 CKD had a high risk of major vascular outcomes, which was however also half less than for albuminuric subjects (25).

Of note, none of these previous studies did distinguish normoalbuminuric participants according to their treatment by iRAAS, which seems important to detect the protection related to normoalbuminuria as we found. The reduction of albuminuria and renal protection from RAAS blockade are well established in microalbuminuric subjects with type 1 diabetes (12), and we speculate that most of our normoalbuminuric participants were treated with iRAAS because an abnormal AER had been detected during their long previous history of type 1 diabetes. Whether such remission of microalbuminuria does reduce the cardiovascular risk among subjects with type 1 diabetes is uncertain, as this was reported in the FinnDiane cohort (26) but not in the Diabetes Control and Complications Trial Research Group (27).

According to the Steno hypothesis, microalbuminuria is considered as a surrogate marker for diffuse endothelial lesions (4), or endothelial dysfunction (28). Other mechanisms, as high levels of the inflammation marker YKL-40 (29), reduced numbers of progenitor cells (30), and soluble anti-ageing hormone Klotho deficiency (31), may be links between microalbuminuria and impaired vascular homeostasis in type 1 diabetes. Furthermore,

Wotherspoon found mild hyperhomocysteinaemia in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria, which may cause vascular damage by increased oxidant stress (32). Little is known on the physiopathology of normoalbuminuric DKD. The low prevalence of diabetic retinopathy suggests that it is probably not microangiopathic (16). For type 2 diabetes, normoalbuminuric cases have less typical pathological changes on renal biopsies, and their progression has been related to more interstitial lesions (24).

The main limitation of our study is the low number of participants, but this did not preclude the finding of important and significant differences between participants with normal AER without iRAAS, and other participants. We did not directly measure, but estimated GFR, as performed in previous reports on normoalbuminuric DKD in type 1 diabetes (7,17–19,25). Equations based on serum creatinine are known to underestimate high GFR, although this is less pronounced with the EPI-CKD (33) as we used. We did not register the levels of blood pressure of our participants, and the wide use of iRAAS among patients with elevated AER (85.7%) and patients with normal AER with iRAAS (100%) suggests that these blood pressures were more favorable for patients with normal AER without iRAAS, which could play a role in their reduced incidence of CV events (34).

In summary, normal AER without iRAAS in subjects with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function (eGFR 30-89 mL/min/1.73m²) is less prone to death and major cardiovascular events. Our findings are in accordance with the well-known pejorative prognostic value of albuminuria in patients with type 1 diabetes.

REFERENCES

1. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):37.
2. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *N Engl J Med*. 1984 Jul 12;311(2):89–93.
3. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2010 Nov 28;53(11):2312–9.
4. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 Apr;32(4):219–26.
5. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen V-P, et al. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2009 Jul 1;58(7):1651–8.
6. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2004 Jan 1;27(1):195–200.
7. Penno G, Russo E, Garofolo M, Daniele G, Lucchesi D, Giusti L, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102–13.
8. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52(4):1036–40.
9. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1300–11.
10. Rigalleau V, Blanco L, Alexandre L, Pupier E, Lasseur C, Barthe N, et al. Normoalbuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: is it real and is it serious? *Diabetologia*. 2017. p. 2121–2.
11. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, and the DCCT/EDIC Research Group and the DR. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2019 Mar 20;dc181613.
12. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81(7):674–83.

13. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773–85.
14. Shunan F, Jiqing Y, Xue D. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients with diabetes and overt nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2018;19(4).
15. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):514–25.
16. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med. Higher Education Press;* 2017 Sep 18;11(3):310–8.
17. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care. American Diabetes Association;* 2015 Nov;38(11):2128–33.
18. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, De Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1536–43.
19. Lamacchia O, Viazzi F, Fioretto P, Mirijello A, Giorda C, Ceriello A, et al. Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative. *Diabetol Metab Syndr. BioMed Central;* 2018 Dec 31;10(1):60.
20. Barlovic DP, Harjutsalo V, Gordin D, Kallio M, Forsblom C, King G, et al. The association of severe diabetic retinopathy with cardiovascular outcomes in long-standing type 1 diabetes: A longitudinal follow-up. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2487–94.
21. Lee E, Oh HJ, Park JT, Han SH, Ryu DR, Kang SW, et al. The Incidence of Cardiovascular Events Is Comparable between Normoalbuminuric and Albuminuric Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease. *Med (United States).* 2016;95(15).
22. Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia.* 2018 Nov 21;61(11):2277–89.
23. Kramer H, Boucher RE, Leehey D, Fried L, Wei G, Greene T, et al. Increasing mortality in adults with diabetes and low estimated glomerular filtration rate in the absence of albuminuria. *Diabetes Care.* 2018;41(4):775–81.
24. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A

- Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2019 Mar 4;dc181320.
25. Garofolo M, Russo E, Miccoli R, Lucchesi D, Giusti L, Sancho-Bornez V, et al. Albuminuric and non-albuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: Association with major vascular outcomes risk and all-cause mortality. *J Diabetes Complications*. 2018 Jun;32(6):550–7.
 26. Jansson FJ, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Wadén J, Elonen N, et al. Regression of albuminuria and its association with incident cardiovascular outcomes and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Diabetologia*. 2018 May 8;61(5):1203–11.
 27. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(11):1969–77.
 28. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts GF. Endothelium-dependent and independent vasodilation studies at normoglycaemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia*. 2001 May;44(5):593–601.
 29. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009 Feb 1;32(2):323–8.
 30. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, Prieto Martin P, Maltese G, Dattani N, et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2010 Apr 1;33(4):875–7.
 31. Maltese G, Fountoulakis N, Siow RC, Gnudi L, Karalliedde J. Perturbations of the anti-ageing hormone Klotho in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. 2017 May 13;60(5):911–4.
 32. Wotherspoon F, Laight DW, Browne DL, Turner C, Meeking DR, Allard SE, et al. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients with Type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med*. 2006;23(12):1350–6.
 33. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(18):1941–51.
 34. Nathan DM, Bebu I, Braffett BH, Lachin JM, Orchard TJ, Cowie CC, et al. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370–9.

| | <i>TOTAL</i> | <i>Normal AER without iRAAS</i> | <i>Normal AER with iRAAS</i> | <i>Elevated AER</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------|---------------------|--|---|--------------------------------|-------------------|
| N | 117 | 49 | 47 | 21 | |
| Women (%) | 44.4% | 59.2% | 34.0% | 33.3% | 0.024 |
| Age (years) | 59±13 | 54±14 | 65±10 | 58±15 | < 0.001 |
| Duration of diabetes (years) | 23.7±13.6 | 19.4±10.3 | 24.2±15.0 | 32.4±13.2 | 0.001 |
| HbA1c (%) | 7.5±0.8 | 7.5±0.7 | 7.5±0.9 | 7.6±0.9 | NS |
| <i>HbA1c (mmol/mol)</i> | 58 | 58 | 58 | 60 | NS |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 25.1±4.1 | 23.8±3.9 | 26.2±4.2 | 25.8±3.5 | 0.013 |
| Smoking (%) | 25.2 | 24.4 | 31.1 | 14.3 | NS |
| Triglycerides (mg/dL) | 70 (55-98) | 62 (48-86) | 67 (56-85) | 103 (84-135) | 0.001 |
| LDL-cholesterol (mg/dL) | 102±29 | 103±30 | 100±32 | 102±24 | NS |
| <i>LDL-cholesterol (mmol/L)</i> | 2.64±0.75 | 2.66±0.78 | 2.59±0.83 | 2.64±0.62 | NS |
| HDL-cholesterol (mg/dL) | 66±19 | 69±17 | 64±20 | 62±19 | NS |
| eGFR (mL/min/1.73m ²) | 72.0±14.8 | 77.0±12.7 | 72.5±13.6 | 59.6±15.4 | < 0.001 |
| AER (mg/24H) | 8 (5-14) | 6 (3-8) | 8 (5-12) | 110 (57-140) | < 0.001 |
| Treatment by iRAAS (%) | 55.6 | 0 | 100 | 85.7 | < 0.001 |
| History of retinopathy (%) | 44.4 | 34.7 | 42.6 | 71.4 | 0.017 |
| History of macro-angiopathy (%) | 14.5 | 2.0 | 21.3 | 28.6 | 0.004 |

TABLE 1 :
BASELINE CHARACTERISTICS in 2009.

Parameters are expressed as mean ± SD or median (25th and 75th percentiles) for triglycerides and AER. Comparison were performed by ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous variables, and by Chi-2 for categorical variables.

iRAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor
AER: Albumin Excretion Rate

| Baseline characteristics | No events | Death or new CV event | p |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|---------------|
| N | 91 | 26 | |
| Women (%) | 49 | 28 | NS |
| Age (years) | 57±13 | 68±13 | 0.003 |
| Duration of diabetes (years) | 21.7±11.9 | 30.7±17.1 | 0.0012 |
| HbA1c (%) | 7.6±0.9 | 7.5±0.7 | NS |
| <i>HbA1c (mmol/mol)</i> | 60 | 58 | NS |
| Triglycerides (mg/dL) | 68 (52-98) | 76 (63-98) | NS |
| LDL-cholesterol (mg/dL) | 102±31 | 99±21 | NS |
| <i>LDL-cholesterol (mmol/L)</i> | 2.64±0.80 | 2.56±0.54 | NS |
| HDL-cholesterol (mg/dL) | 67±18 | 59±18 | NS |
| eGFR (mL/min/1.73m ²) | 75.0±13.4 | 61.7±15.6 | 0.001 |
| History of retinopathy (%) | 39.1 | 64.0 | 0.040 |
| History of macroangiopathy (%) | 8.7 | 36.0 | 0.002 |

TABLE 2 :
DEATH OR NEW CARDIOVASCULAR (CV) EVENT during follow-up

Parameters are expressed as mean ± SD or median (25th and 75th percentiles) for triglycerides and AER. Comparison were performed by ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous variables, and by Chi-2 for categorical variables.

iRAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor
AER: Albumin Excretion Rate

| | MAJOR CV EVENT | | UNADJUSTED MODEL | | ADJUSTED MODEL 1 | | ADJUSTED MODEL 2 | |
|---------------------------------|----------------|-----------|-----------------------|--------|------------------------|------|------------------------|------|
| | N n | Yes n (%) | Hazard ratio (95% CI) | p | Hazard ratios (95% CI) | p | Hazard ratios (95% CI) | p |
| Elevated AER | 12 | 9 (43) | Ref. | | Ref. | | Ref. | |
| Normal AER with iRAAS | 33 | 14 (30) | 0.66 (0.28–1.57) | 0.33 | 0.60 (0.25-1.52) | 0.27 | 0.59 (0.24-1.52) | 0.26 |
| Normal AER without iRAAS | 46 | 3 (6) | 0.12 (0.03–0.39) | 0.0004 | 0.20 (0.04-0.76) | 0.02 | 0.21 (0.04-0.87) | 0.03 |

TABLE 3 :

Relative risk of major cardiovascular event during follow-up according to urinary albumin status at baseline

Data expressed as number (percentage). Hazard ratios (HR), and 95% CI, estimated using Cox proportional hazards regression model in crude and adjusted models.

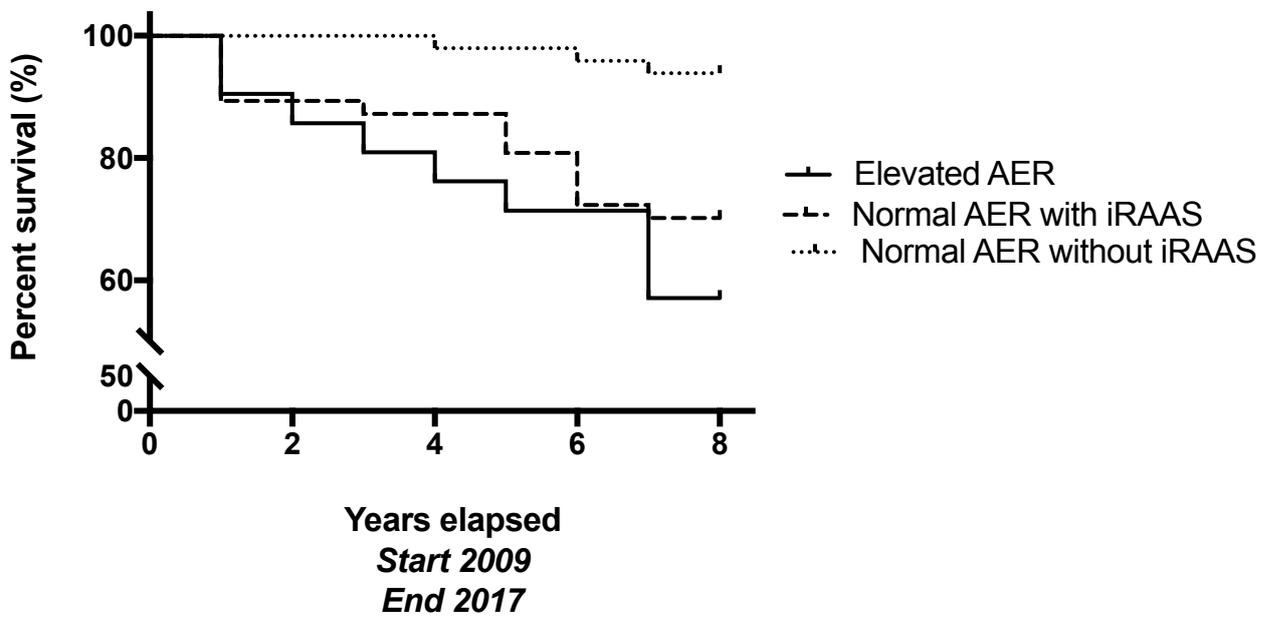
Model 1: age, sex, duration of diabetes, HDL-cholesterol, history of diabetic retinopathy and macrovascular disease.

Model 2: model 1 plus HbA1c, LDL-cholesterol and history of current smoking.

P<0.05 was considered as significant.

iRAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor

AER: Albumin Excretion Rate



LOG RANK test, $p=0.0008$

FIGURE 1 :
LOG SURVIVAL CURVES between 2009 and 2017

Log survival plot.

Prognostic curves were obtained using the Kaplan-Meier estimation method and compared by log rank (Mantel-Cox) test.

End points : a composite of all-cause death or major cardiovascular event.

iRAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor
AER: Albumin Excretion Rate

| | Hazard ratios | 95% CI | p |
|---|----------------------|---------------|-------------------|
| Women | 0.41 | 0.16-0.94 | 0.03 |
| Age (per year) | 1.06 | 1.03-1.10 | <0.0001 |
| Duration of diabetes (per year) | 1.05 | 1.02-1.07 | 0.001 |
| HbA1c (per each %) | 0.86 | 0.52-1.32 | 0.53 |
| Body Mass Index (per each kg/m ² increase) | 1.06 | 0.96-1.95 | 0.28 |
| History of current smoking (yes vs no) | 0.69 | 0.23-1.69 | 0.45 |
| Triglycerides (per each mg/dL increase) | 1.09 | 0.44-2.14 | 0.83 |
| LDL-cholesterol (per each mg/dL increase) | 0.68 | 0.17-2.43 | 0.57 |
| HDL-cholestérol (per each mg/dL increase) | 0.06 | 0.004-0.70 | 0.03 |
| eGFR (per 1 mL/min/1.73m ² increase) | 0.96 | 0.94-0.98 | 0.002 |
| AER (per each 10mg/24H increase) | 1.01 | 0.99-1.03 | 0.16 |
| Use of treatment by iRAAS (yes vs no) | 5.19 | 1.98-17.74 | 0.0004 |
| History of retinopathy (present vs absent) | 2.27 | 1.04-5.18 | 0.04 |
| History of macro-angiopathy (present vs absent) | 4.44 | 1.88-9.79 | 0.0003 |

SUPPLEMENTAL TABLE 1:

Relative risk of major cardiovascular event according to every variable considered individually

Hazard ratios (HR), and 95% CI, estimated using Cox proportional hazards regression model in crude models.

iRAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor

AER: Albumin Excretion Rate

Discussion

En résumé, 42% de nos patients atteints de DT1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG entre 30 et 89 ml/min) étaient de « vrais » normoalbuminuriques donc ne recevaient pas de traitement inhibiteur du système rénine angiotensine.

Ce groupe avait de nombreuses caractéristiques favorables au départ, et au cours du suivi, ces patients ont présenté beaucoup moins d'événements cardiovasculaires que les autres. De plus, aucun n'était décédé au cours des huit ans de suivi. Le risque relatif d'événement cardiovasculaire et de décès était significativement plus faible chez ces patients « vrais » normoalbuminuriques. Cette association est restée significative après ajustement pour des variables confondantes. Cette association n'a pas été modifiée lorsque nous avons ajusté sur le DFG de départ : nous n'avons pas observé de preuve d'interaction entre le DFG et l'albuminurie (AER) sur le risque d'événements cardiovasculaires ou de décès.

Nos résultats suggèrent que le pronostic cardiovasculaire favorable observé chez les patients atteints de DT1 et de néphropathie normoalbuminurique est indépendant des facteurs de risque conventionnels et de la fonction rénale initiale.

Le risque cardiovasculaire du DT1 est étroitement 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 était significativement augmenté dans les 10 premières années (2.58 [95% CI 2.07–3.18], $p < 0.001$), mais la mortalité des patients diabétiques sans microalbuminurie n'était pas différente de la population générale (26).

Cette question a déjà été étudiée dans le DT2. Une étude récente montre que sur 1813 patients DT2 présentant un déclin modéré de leur fonction rénale, 28% étaient de vrais normoalbuminuriques. Seulement 5% d'entre eux ont dégradé leur fonction rénale au cours du suivi. L'absence d'albuminurie est donc courante et entraîne un risque beaucoup plus faible de progression dans la ND (50).

Certains centres proposent de réaliser des biopsies rénales en routine, chez des patients diabétiques avec déclin modéré de la fonction rénale et normoalbuminuriques (51). Dans l'étude, ces patients présentaient les lésions histologiques de ND. Cela permettrait de s'assurer de l'étiologie de la maladie rénale, dès le début, afin de mieux stratifier leur risque

de progression (51). Il s'agissait pour autant d'une petite cohorte rétrospective de 42 patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m². Mais ce geste n'est pas sans conséquence et sa morbi-mortalité reste importante.

La physiopathologie de la ND normo albuminurique reste discutée.

L'albuminurie dans le DT1 n'est pas seulement une indication de maladie rénale mais elle est aussi un facteur de risque indépendant de la macroangiopathie. Le mécanisme pourrait être d'origine vasculaire avec un dysfonctionnement endothélial. Une hypothèse qui rejoint celle de Steno (27), est que l'albuminurie reflète un processus vasculaire plus généralisé qui affecte à la fois le glomérule, la rétine et l'intima des vaisseaux. Le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme des protéoglycanes (parois endothéliales) y joue un rôle. Avec par conséquent des complications rénales mais aussi cardiovasculaires. Ceci peut expliquer le pronostic et la présentation hétérogène de la ND avec ses formes normoalbuminuriques.

Dogra décrit en 2001 que les patients DT1, pourtant normoglycémiques, présentent un dysfonctionnement endothélial comparés aux sujets témoins. L'atteinte cardiovasculaire était plus marquée chez ceux qui présentaient une microalbuminurie (52). Cette dysfonction endothéliale qui est déjà présente chez les patients DT1 normoalbuminuriques suggère qu'elle pourrait précéder la microalbuminurie. Mais elle est difficile à caractériser car elle reste infraclinique. De nouveaux marqueurs, plus précoces, doivent être recherchés.

Des niveaux élevés du marqueur d'inflammation YKL-40 pourraient être à l'origine de cette ND (53). Chez les 149 patients DT1 de cette étude, 58 étaient normoalbuminuriques. Les taux de YKL-40 étaient significativement plus élevés chez ces patients comparés au groupe contrôle (53 vs 37 ng/mL, $p < 0,01$) et augmentaient significativement avec le niveau d'albuminurie. D'ailleurs, ce marqueur est aussi connu dans le DT2 : il est associé à l'athérosclérose et aux pathologies cardiovasculaires (54).

D'autres mécanismes tels qu'un nombre réduit de cellules progénitrices (55), ou encore un déficit en hormone Klotho (56), pourraient faire le lien entre microalbuminurie et altération vasculaire dans le DT1. Cette hormone Klotho, soluble circulante « anti vieillissement », est impliquée dans l'homéostasie vasculaire par le biais d'effets protecteurs de l'endothélium.

Dans cette étude, les taux de Klotho étaient significativement plus faibles chez les patients DT1 avec microalbuminurie que chez les normoalbuminuriques (659 vs 787 UI, $p=0,023$). Cette hormone pourrait être en cause dans le développement des maladies rénales et cardiovasculaires chez les patients DT1.

Des biomarqueurs plus précoces chez les patients sans microalbuminurie sont actuellement recherchés (57).

De plus, Wotherspoon a constaté une hyperhomocystéinémie bénigne chez des patients atteints de DT1 avec microalbuminurie comparés aux patients normoalbuminuriques (12,9 vs 8,9 $\mu\text{mol/L}$). Il s'agissait cependant d'une petite cohorte de 30 patients. L'hyperhomocystéinémie et la réduction des antioxydants pourraient entraîner des lésions vasculaires responsables de la ND et des événements cardiovasculaires (58).

La faible prévalence de la rétinopathie diabétique chez ces sujets normoalbuminuriques suggère qu'elle n'est peut-être pas d'origine microangiopathique (21).

Au total, de nombreux biomarqueurs voient le jour, et semblent participer au développement de la ND dans le DT1. Le mécanisme est d'origine vasculaire, responsable à la fois de l'évolution de la ND mais aussi du développement d'événements cardiovasculaires. Ces biomarqueurs pourraient devenir de nouveaux témoins de l'évolution de la maladie, voire de nouvelles pistes thérapeutiques.

L'intérêt de cette thèse a été de montrer le devenir de nos patients DT1 suivis à Bordeaux. Un nombre conséquent de ceux-ci présentent ce nouveau phénotype d'atteinte rénale normoalbuminurique. Il convient donc dans leur suivi de contrôler à la fois le degré d'albuminurie mais également la fonction rénale. La physiopathologie de cette néphropathie reste mystérieuse.

Inversement, les patients normoalbuminuriques traités par iRAAS ou les patients albuminuriques sont plus à risque d'événements cardiovasculaire ou de décès et doivent faire l'objet d'un suivi attentif que ce soit en prévention primaire ou secondaire. La morbi-mortalité importante de la ND chez le DT1 représente un enjeu économique et humain majeur. Pour la prise en charge de nos patients, la néphroprotection comporte plusieurs axes : le contrôle

glycémique strict, le contrôle tensionnel, le contrôle de la protéinurie et les traitements agissant au niveau glomérulaire comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Ainsi, il convient d'évaluer de façon régulière le DFG tout comme la présence d'une microalbuminurie.

L'originalité de notre travail est aussi qu'il s'agit d'une étude longitudinale sur huit ans, avec un suivi qui n'avait pas été rapporté jusqu'à maintenant. Les limites sont le faible effectif de la population, la mesure indirecte de la fonction rénale de nos patients et l'absence de donnée concernant l'hypertension artérielle, points discutés dans l'article.

Conclusion

La normoalbuminurie sans prise de traitement inhibiteur du système rénine angiotensine, chez les sujets atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale légère à modérée (DFG entre 30 et 89 mL/min/1,73 m²) prédit moins de décès et d'événements cardiovasculaires après 8 ans de suivi.

Nos résultats sont conformes à la valeur pronostique péjorative bien connue de l'albuminurie chez les patients atteints de diabète de type 1.

Bibliographie

1. International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas -8th Edition 2017. IDF Diabetes Atlas. 2017.
2. Santé. Omdl. Rapport mondial sur le diabète. (2016).
3. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):37.
4. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *N Engl J Med*. 1984 Jul 12;311(2):89–93.
5. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2010 Nov 28;53(11):2312–9.
6. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;(94):14.
7. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147329.
8. Control D, Group CTR, 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.
9. Teppala S, Shankar A, Sabanayagam C. Association between IGF-1 and chronic kidney disease among US adults. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(5):440–4.
10. Breyer MD, Bö E, Brosius FC, Coffman TM, Harris RC, Heilig CW, et al. Mouse Models of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:27–45.
11. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032–45.
12. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27(2):195–207.
13. Baker NL, Hunt KJ, Stevens DR, Jarai G, Rosen GD, Klein RL, et al. Association Between Inflammatory Markers and Progression to Kidney Dysfunction: Examining Different Assessment Windows in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2017 Nov 8;dc170867.
14. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, Cataliotti A, Malatino L, Ferrara N, et al. Long-term effects of moderate protein diet on renal function and low-grade inflammation in older adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nutrition*. Elsevier; 2014 Sep 1;30(9):1045–9.
15. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci*. 2013 Feb 1;124(3):139–52.
16. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origin and development of ideas. *Diabetologia*. 1999. p. 263–85.
17. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1300–11.
18. Monlun M, Blanco L, Alexandre L, Mohammedi K, Rigalleau V. Predictors of early renal function decline in Type 1 diabetes: retinopathy. *Diabet Med*. 2018;35(2).
19. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G.

- Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2004 Jan 1;27(1):195–200.
20. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, UKPDS Study Group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006 Jun 1;55(6):1832–9.
 21. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*. Higher Education Press; 2017 Sep 18;11(3):310–8.
 22. Penno G, Russo E, Garofolo M, Daniele G, Lucchesi D, Giusti L, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102–13.
 23. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52(4):1036–40.
 24. Rigalleau V, Blanco L, Alexandre L, Pupier E, Lasseur C, Barthe N, et al. Normoalbuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: is it real and is it serious? *Diabetologia* Oct 19, 2017 p. 2121–2.
 25. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux M-C, Barthe N, Chauveau P, et al. Normoalbuminuric Renal-Insufficient Diabetic Patients: A lower-risk group. *Diabetes Care*. 2007 Aug 1;30(8):2034–9.
 26. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen V-P, et al. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2009 Jul 1;58(7):1651–8.
 27. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 Apr;32(4):219–26.
 28. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: An overview. *American Journal of Hypertension*. 2001. p. 475–86.
 29. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Annals of internal medicine*. 2003. p. 824–34.
 30. Bloomgarden ZT. Consequences of Diabetes: Cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2004. p. 1825–31.
 31. Rahman S, Rahman T, Ismail AAS, Rashid ARA. Diabetes-associated macrovasculopathy: Pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007. p. 767–80.
 32. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(38):6195–203.
 33. 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.
 34. Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications-cardiovascular and kidney disease. *Journal of Molecular Medicine*. 2014. p. 441–52.
 35. 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.
 36. Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, Winther SA, Theilade S, Ahluwalia TS, et al. Uric Acid is an Independent Risk Factor for Decline in Kidney Function, Cardiovascular Event and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;dc182173.
 37. Nathan DM, Bebu I, Braffett BH, Lachin JM, Orchard TJ, Cowie CC, et al. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370–9.

38. 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. p. 2843–63.
39. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):198–206.
40. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Kidney measures beyond traditional risk factors for cardiovascular prediction: A collaborative meta-analysis HHS Public Access. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514–25.
41. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, and the DCCT/EDIC Research Group and the DR. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2019 Mar 20;dc181613.
42. Nakao YM, Teramukai S, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, Kasahara M, et al. Effects of renin-angiotensin system blockades on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(1):68–75.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456–62.
44. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81(7):674–83.
45. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):773–85.
46. Laffel LMB, McGill JB, Louis S, Gans DJ. The Beneficial Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Captopril on Diabetic Nephropathy in Normotensive IDDM Patients With Microalbuminuria.
47. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes. *Ann Intern Med*. American College of Physicians; 2009 Jul 7;151(1):11.
48. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(1):40–51.
49. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving H-H. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ*. 2011;319(7201):24–5.
50. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):653–61.
51. Comai G, Malvi D, Angeletti A, Vasuri F, Valente S, Ambrosi F, et al. Histological Evidence of Diabetic Kidney Disease Precede Clinical Diagnosis. *Am J Nephrol*. 2019 Jun 5;1–8.
52. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts GF. Endothelium-dependent and independent

- vasodilation studies at normoglycaemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia*. 2001 May;44(5):593–601.
53. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009 Feb 1;32(2):323–8.
 54. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflammation Research*. 2006. p. 221–7.
 55. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, Prieto Martin P, Maltese G, Dattani N, et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2010 Apr 1;33(4):875–7.
 56. Maltese G, Fountoulakis N, Siow RC, Gnudi L, Karalliedde J. Perturbations of the anti-ageing hormone Klotho in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. 2017 May 13;60(5):911–4.
 57. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005. p. 164–76.
 58. Wotherspoon F, Laight DW, Browne DL, Turner C, Meeking DR, Allard SE, et al. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients with Type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med*. 2006;23(12):1350–6.

Abstract

Objective

Diabetic kidney disease (DKD) predicts a high cardiovascular morbimortality in type 1 diabetes. Normoalbuminuric DKD is now recognized, but its cardiovascular prognosis has not been fully investigated. We aimed to assess the risk of cardiovascular events and all-cause mortality related to albumin excretion rate (AER) and use of Renin Angiotensin Aldosterone System inhibitors (iRAAS) in type 1 diabetes.

Research design and Methods

From the first January 2009 to 31 December 2017, we followed 117 subjects with type 1 diabetes and estimated Glomerular Filtration Rates (eGFR) ranged from 30 to 89 mL/min/1.73m². Participants were categorized as having “elevated AER”, “normal AER with iRAAS”, and “normal AER without iRAAS”. The main endpoint was a composite of major cardiovascular events or all-cause death.

Results

Forty-nine (42%) participants had normal AER without iRAAS. Compared with others, they were mostly women, younger, with a shorter diabetes duration, lower BMI and plasma triglycerides, a higher eGFR, and less common diabetic retinopathy and macroangiopathy. The endpoint occurred in 9 (43%), 14 (30%), and 3 (6%) participants with elevated AER, normal AER/iRAAS+, and normal AER/iRAAS-, respectively (p=0.0008). The risk of endpoint was significantly lower in participants with normal AER/iRAAS- compared to those with elevated AER (HR 0.20 95%CI [0.04-0.76], p=0.02) after adjustment for confounding variables. No evidence for interaction was observed between eGFR and AER on their association with the endpoint (p=0.46).

Conclusions

Normoalbuminuria without iRAAS is less prone to death and major cardiovascular events in subjects with type 1 diabetes and mild-moderately impaired renal function.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »