

laboratoire de recherche sur le diabète, service de médecine interne ; CHU Tidjani Damerji ; faculté de médecine Benouda Benjerjeb ; Université Aboubakr belkaid ; Tlemcen

## Déclin progressive du débit de filtration glomérulaire chez les patients diabétiques insuffisants rénaux chroniques.

Présenté par Dr Bouchenak Khelladi A/Pr A Lounici.



# Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function—Even Without Albuminuria

*Dorte Vistisen,<sup>1</sup> Gregers Stig Andersen,<sup>1</sup>  
Adam Hulman,<sup>2,3,4</sup> Frederik Persson,<sup>1</sup>  
Peter Rossing,<sup>1,5</sup> and  
Marit Eika Jørgensen<sup>1,6</sup>*

*Diabetes Care* 2019;42:1886–1894 | <https://doi.org/10.2337/dc19-0349>

## INTRODUCTION

- Les maladies rénales chroniques (MRC) touchent environ 10% de la population mondiale , le diabète étant le principal facteur de risque d'insuffisance rénale.
- L'IRC est généralement progressive et peut conduire à une insuffisance rénale terminale.
- Cependant, malgré le traitement intensifié de l'hypertension et l'utilisation accrue des ISRA la fréquence de l'IRC chez les diabétiques reste pratiquement inchangée.
- En cas d'une IRC stade 3 (DFGe<60ml/min) ,le risque des maladies cardiovasculaires et la mortalité sont augmentées .



- L'albuminurie est un autre marqueur d'atteinte rénale, on suppose généralement que chez les diabétiques , une détérioration de la fonction rénale est précédée par une albuminurie
- Cependant, un nombre très important de personnes insuffisants rénaux stade 3 seront atteintes de normo albuminurie et en particulier dans le diabète de type 2.



- On s'interroge sur le point de savoir si la diminution de DFGe dans IRC 3 normo albuminurique reflète le déclin normal de la fonction rénale lié à l'âge ou une insuffisance rénale diabétique avec une albuminurie antérieure normalisée par un ( ARA2 ou IEC) ou un nouveau phénotype d'insuffisance rénale dans le diabète.



## OBJECTIF

- L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'albuminurie sur l'évolution dans le temps du DFGe chez une large population de diabétiques insuffisants rénaux stade 3 et qui font l'objet de multiples visites cliniques sur une longue période de suivi.
- En outre, nous avons pour objectif d'étudier la forme de la courbe du DFGe dans le but spécifique d'évaluer l'hétérogénéité potentielle de la progression du DFGe chez des diabétiques insuffisants rénaux stade 3 normo albuminuriques.



# MATÉRIELS ET MÉTHODES

- L'étude était portée sur 3 343 adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 traités au Steno Diabetes Center de Copenhague entre le 1er janvier 2001 et le 31 mai 2017 avec au moins une mesure d'un DFGe (DFG <60 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> ).
- Nous avons exclu les personnes sans diagnostic de diabète ou (  $n = 40$  [1,1%]), ainsi que les personnes ne disposant pas de mesure de la créatinine sérique ( $n=38$  [11.5%]), laissant 2 919 diabétiques avec un total de 28 387 mesures cliniques de la créatinine.



- Le taux d'excrétion d'albumine dans les urines a été mesuré dans des collections d'urine stérile de 24 heures ou à partir du rapport albumine-créatinine urinaire (UACR) mesuré sur un seul échantillon d'urine.
- La créatinine urinaire, l'albuminurie et les concentrations sériques de créatinine ont été déterminées par une méthode enzymatique (système Hitachi 912).





- L'albuminurie a été classée dans les catégories suivantes: normo albuminurie (UACR <30 mg / g), micro albuminurie (30 à 299 mg / g) ou macro albuminurie ( $\geq$  300 mg / g).
- Le DFGE était calculé par méthode CKDEPI, IR stade 3 était défini comme un DFGe <60 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>.
- La pression artérielle systolique et diastolique brachiale a été mesurée deux fois à l'aide d'un enregistreur de pression artérielle oscillométrique automatisé, et la moyenne des mesures a été utilisée.
- Pour les personnes pouvant présenter une hypertension blouse blanche, une auto mesure a été proposée conformément aux directives .



- L'HbA<sub>1c a</sub> été déterminée par chromatographie en phase liquide à haute performance .
- Le cholestérol total, le HDL cholestérol et les triglycérides ont été mesurés en utilisant le système Hitachi 912, Le LDL cholestérol a été calculé en utilisant l'équation de Friedewald .
- Le tabagisme était défini comme étant le fumeur actuel (oui / non).



- Les bloqueurs RAS ont été définis comme toute utilisation d' un IEC ou ARA2 (oui / non).
- État Rétinopathie a été évaluée par fond œil . La classification était basée sur l' œil le plus atteint selon l'échelle internationale de sévérité de la rétinopathie diabétique en trois groupes: aucune rétinopathie apparente, rétinopathie légère / modérée ou rétinopathie sévère .



## RÉSULTATS:

- La population de l'étude comprenait 935 personnes atteintes de diabète de type 1 avec 10 110 mesures cliniques suivies en moyenne 5,1 ans et 1 984 atteintes de diabète de type 2 avec 18 277 mesures suivies pendant 3,7 ans .



Table 1—Characteristics of the study population with type 1 diabetes in total and by albuminuria status at baseline

	Total	Albuminuria status		
		Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
N	935	427	264	244
No. of clinical measurements	8 (4; 14)	7 (4; 12)	9 (5.0; 15.5)	10 (4; 18)
Follow-up time (years)	5.1 (2.3; 9.0)	5.2 (2.6; 9.0)	5.0 (2.5; 8.9)	5.1 (2.1; 9.0)
Age (years)	59.2 (14.5)	65.0 (12.5)	59.5 (13.4)	48.9 (13.2)
Male sex (%)	48.9 (45.6; 52.1)	37.2 (32.6; 42)	53.8 (47.6; 59.9)	63.9 (57.6; 70.0)
Age at diabetes diagnosis (years)	24.5 (12.1; 38.7)	31.0 (15.7; 45.8)	23.2 (11.8; 37.0)	14.5 (8.2; 27.8)
Diabetes duration (years)	31.7 (22.8; 41.3)	32.2 (22.6; 42.8)	34.6 (24.4; 42.6)	29.2 (22.6; 37)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.8 (1.4)	8.5 (1.3)	8.8 (1.4)	9.2 (1.5)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	72.2 (15.4)	68.9 (13.9)	73.1 (15.2)	77.1 (16.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 (4.3)	25.4 (4.6)	25.1 (3.8)	25.4 (4.2)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	53.3 (45.5; 57.1)	54.6 (48.4; 57.7)	53.0 (45.0; 57.0)	50.6 (36.2; 55.8)
UACR (mg/g)	45.5 (11.0; 334.0)	9.5 (5.0; 18.0)	89.0 (42.0; 209.0)	1,080 (487; 2,315)

Table 2—Characteristics of the study population with type 2 diabetes in total and by albuminuria status at baseline

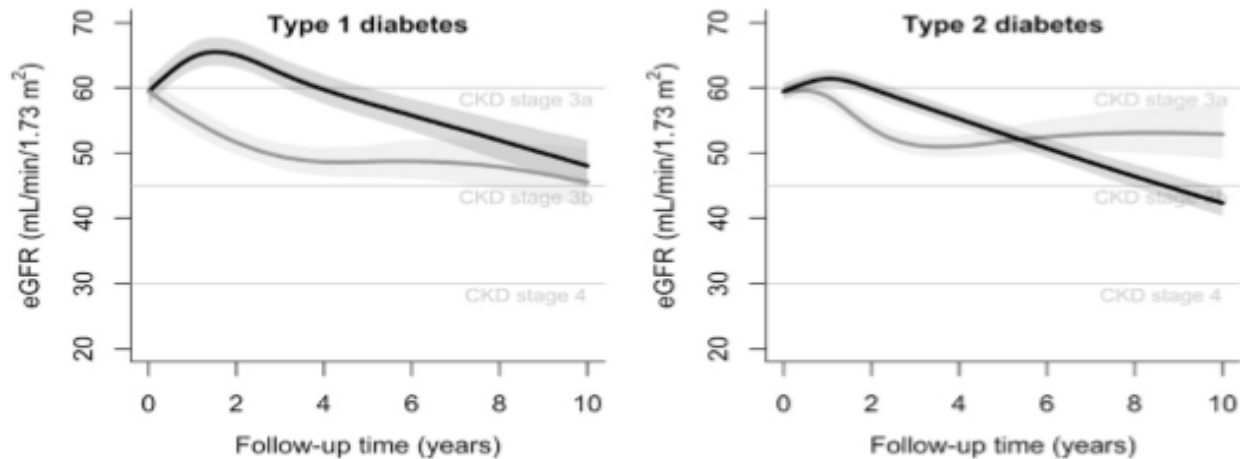
	Total	Albuminuria status		
		Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
N	1,984	942	664	378
No. of clinical measurements	7 (5; 12)	6 (5; 10)	7 (4; 13)	7 (5; 14)
Follow-up time (years)	3.7 (1.0; 6.8)	3.6 (0.9; 6.6)	4.3 (1.3; 7.4)	3.2 (1.0; 6.4)
Age (years)	69.3 (9.3)	70.5 (8.5)	69.5 (9.3)	66.1 (10.5)
Males (%)	57.6 (55.3; 59.7)	47.7 (44.5; 51)	64.0 (60.2; 67.7)	70.7 (65.8; 75.2)
Age at diabetes diagnosis (years)	55.7 (47.4; 63.4)	57.4 (49.9; 64.7)	55.3 (47.2; 63.3)	51.3 (43.7; 59.6)
Diabetes duration (years)	13.4 (7.8; 19.3)	12.8 (7.6; 18.9)	13.6 (7.8; 19.7)	14.5 (8.7; 19.6)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.2 (1.6)	8.1 (1.6)	8.3 (1.7)	8.6 (1.7)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	66.5 (17.8)	64.6 (17)	67.4 (18.3)	70.0 (18.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.5 (5.7)	30.4 (5.6)	30.5 (5.7)	30.7 (5.7)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	52.4 (43.9; 57.1)	53.5 (45.5; 57.4)	51.7 (43.8; 57.1)	50.7 (38.5; 56.5)
UACR (mg/g)	34.5 (9.0; 176.0)	9.0 (5.0; 17.0)	87.0 (46.5; 165.0)	779.5 (404; 1,670)

Potassium (mmol/L)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.4 (0.5)	4.3 (0.6)
Iodine (mmol/L)	138.0 (3.6)	138.4 (3.3)	137.6 (3.8)	137.7 (3.6)
Systolic blood pressure (mmHg)	139.8 (21.0)	137.8 (20.0)	138.6 (22.5)	144.6 (20.3)
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.0 (11.3)	72.8 (10.3)	74.0 (11.3)	80.3 (11.4)
Total cholesterol (mmol/L)	5.1 (1.2)	5.1 (1.1)	4.9 (1.1)	5.5 (1.3)
LDL cholesterol (mmol/L)	1.7 (0.6)	1.8 (0.6)	1.7 (0.6)	1.6 (0.6)
HDL cholesterol (mmol/L)	2.7 (0.9)	2.7 (0.9)	2.5 (0.9)	3.1 (1.0)
Triglycerides (mmol/L)	1.2 (0.9; 1.8)	1.1 (0.8; 1.6)	1.2 (0.9; 1.8)	1.5 (1.0; 2.2)
ACE inhibitors (%)	62.8 (59.6; 65.9)	59.5 (54.7; 64.2)	62.1 (56.0; 68.0)	69.3 (63.1; 75.0)
Antihypertensive treatment (%)	79.8 (77.1; 82.3)	78.0 (73.8; 81.8)	81.1 (75.8; 85.6)	81.6 (76.1; 86.2)
Lipid-lowering medication (%)	43.7 (40.5; 47)	46.4 (41.6; 51.2)	45.8 (39.7; 52.1)	36.9 (30.8; 43.3)

Potassium (mmol/L)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)
Iodine (mmol/L)	139.0 (3.5)	139.2 (3.5)	139.0 (3.6)	138.8 (3.4)
Systolic blood pressure (mmHg)	141.3 (23.8)	135.8 (21.0)	141.2 (21.5)	151.6 (28.2)
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.4 (11.8)	73.8 (11.2)	76.7 (11.7)	79.2 (12.6)
Total cholesterol (mmol/L)	4.7 (1.3)	4.8 (1.3)	4.6 (1.1)	5.1 (1.5)
LDL cholesterol (mmol/L)	1.2 (0.4)	1.3 (0.4)	1.2 (0.3)	1.2 (0.4)
HDL cholesterol (mmol/L)	2.5 (1.1)	2.4 (1.0)	2.4 (1.1)	2.8 (1.3)
Triglycerides (mmol/L)	1.9 (1.4; 2.9)	1.8 (1.3; 2.7)	2.0 (1.4; 3.0)	2.2 (1.5; 3.2)
ACE inhibitors (%)	55.2 (53.0; 57.4)	52.1 (49.0; 55.6)	58.9 (55.0; 62.7)	56.7 (50.5; 60.7)
Antihypertensive treatment (%)	72.1 (70.1; 74.2)	70.2 (67.2; 73.1)	75.6 (72.2; 78.8)	70.7 (66.8; 75.2)
Lipid-lowering medication (%)	50.6 (48.4; 52.8)	51.3 (48.3; 54.8)	58.9 (47.0; 54.8)	47.8 (42.6; 52.9)

## CONCLUSION

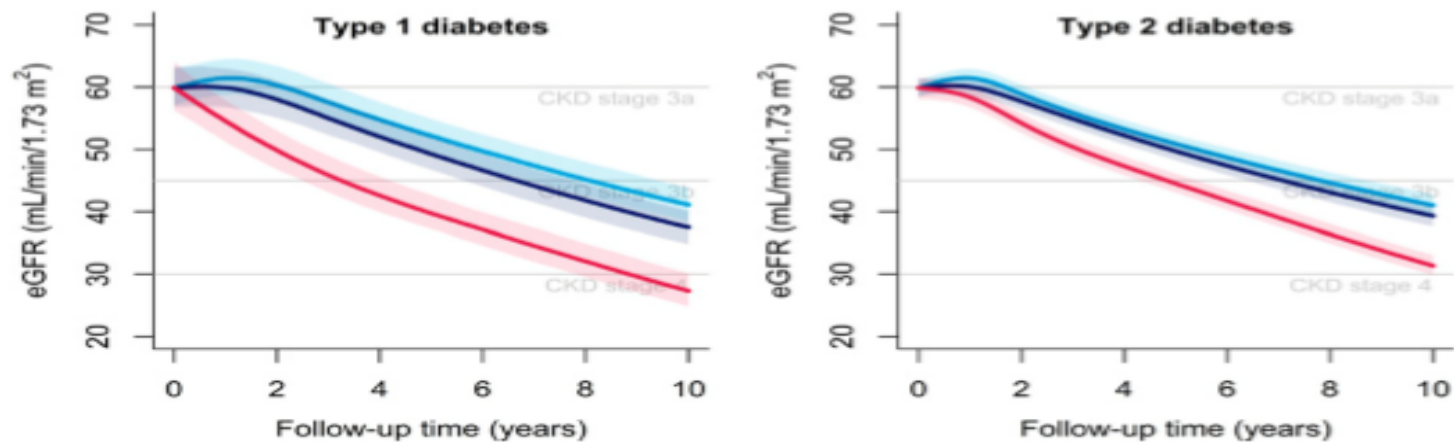
- Notre étude diabète et p tenir compt



**Figure 2**—Estimated eGFR trajectories for the subset of persons with normoalbuminuria who were also without albuminuria at baseline for those with a first recorded low eGFR just below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Time 0 is the first clinical visit with a recorded low eGFR. Curves are shown for the most frequent normoalbuminuric trajectory in black (86% and 90% for type 1 and 2 diabetes, respectively) and for the infrequent normoalbuminuric trajectory in gray (14% and 10% for type 1 and 2 diabetes) with differences adjusted for calendar time. Solid lines are the estimated eGFR mean curves, and shaded areas are the corresponding 95% CIs. Horizontal gray lines show the thresholds for CKD stages.

- Pour les deux types de diabète, nous avons constaté que les niveaux de DFGe suivaient une trajectoire en déclin progressif chez les insuffisants rénaux stade 3.





**Figure 1**—Estimated eGFR trajectories by diabetes type and albuminuria status for persons with a first recorded low eGFR just below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Time 0 is the first clinical visit with a recorded low eGFR. Curves are shown for persons with normoalbuminuria (light blue), microalbuminuria (dark blue), or macroalbuminuria (red) with differences adjusted for sex, age at diabetes diagnosis, diabetes duration, calendar time, use of RAS blockers, retinopathy status, HbA<sub>1c</sub>, antihypertensive treatment, blood pressure, current smoking, and lipid-lowering treatment. Solid lines are the estimated eGFR mean curves, and shaded areas are the corresponding 95% CIs. Horizontal gray lines show the thresholds for CKD stages.





Retinopathy status (%)				
No apparent retinopathy	13.0 (10.7; 15.7)	20.0 (16.0; 24.5)	9.0 (5.5; 13.8)	3.9 (1.6; 7.8)
Mild/moderate retinopathy	22.8 (19.9; 26.0)	28.7 (24.1; 33.7)	22.9 (17.4; 29.1)	11.1 (6.9; 16.6)
Severe retinopathy	64.2 (60.6; 67.6)	51.3 (45.9; 56.6)	68.1 (61.3; 74.3)	85.0 (78.9; 89.9)
Smoking (%)				
No	55.4 (51.3; 59.5)	62.2 (56.5; 67.6)	53.3 (45.4; 61.0)	40.4 (31.3; 49.9)
Previous	2.7 (1.6; 4.4)	3.3 (1.6; 6.0)	1.8 (0.4; 5.2)	2.6 (0.5; 7.5)
Yes	41.9 (37.8; 46.0)	34.5 (29.2; 40.2)	44.9 (37.2; 52.8)	57.0 (47.4; 66.3)
Alcohol intake (units/week)*				
0	14.0 (11.2; 17.1)	12.0 (8.5; 16.2)	13.1 (8.3; 19.4)	20.5 (13.5; 29.2)
1-20	75.0 (71.2; 78.5)	80.0 (75; 84.4)	71.3 (63.6; 78.1)	67.0 (57.4; 75.6)
>20	11.0 (8.6; 13.9)	8.0 (5.2; 11.7)	15.6 (10.4; 22.2)	12.5 (7.0; 20.1)
Regular exercise (%)†				
	57.7 (53.5; 61.7)	62.7 (56.9; 68.2)	50.9 (42.9; 58.9)	54.0 (44.4; 63.4)

Data are mean (SD), median (interquartile limits), or proportion (95% CI). \*A unit of alcohol: 12 g pure alcohol. †Regular exercise: ≥30 min per day.

Retinopathy status (%)				
No apparent retinopathy	38.6 (36.2; 40.9)	46.4 (42.9; 49.9)	34.9 (30.9; 39.0)	25.2 (20.5; 30.4)
Mild/moderate retinopathy	75.1 (73.0; 77.7)	74.9 (72.0; 78.1)	77.8 (74.1; 81.7)	70.4 (66.1; 75.3)
Severe retinopathy	36.4 (34.1; 38.7)	28.7 (25.6; 31.9)	37.3 (33.3; 41.5)	54.3 (48.6; 59.9)
Smoking (%)				
No	61.5 (58.8; 64.1)	65.4 (61.7; 69.0)	60.5 (55.8; 65.1)	51.4 (44.8; 58.1)
Previous	4.5 (3.5; 5.8)	3.3 (2.1; 5.0)	6.1 (4.1; 8.7)	5.0 (2.5; 8.7)
Yes	34.0 (31.5; 36.6)	31.3 (27.8; 34.9)	33.4 (29.0; 38.0)	43.7 (37.1; 50.5)
Alcohol intake (units/week)*				
0	21.4 (19.2; 23.7)	19.6 (16.6; 22.7)	22.1 (18.3; 26.3)	25.6 (19.9; 32)
1-20	71.5 (69.0; 73.9)	74.7 (71.3; 77.9)	68.7 (64.1; 73.0)	67.0 (60.3; 73.2)
>20	7.1 (5.8; 8.7)	5.7 (4.1; 7.8)	9.2 (6.7; 12.3)	7.4 (4.3; 11.8)
Regular exercise (%)†				
	42.2 (39.6; 45.0)	43.8 (40.1; 47.7)	41.4 (36.7; 46.2)	38.8 (32.2; 45.7)

Data are mean (SD), median (interquartile limits), or proportion (95% CI). \*A unit of alcohol: 12 g pure alcohol. †Regular exercise: ≥30 min per day.



- En comparaison avec la micro ou la macro albuminurie, la normo albuminurie a été associée à une proportion plus élevée de non rétinopathie dans les deux types de diabète, reflétant peut-être un sous-type de néphropathie sans danger.
- Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence dans le taux de déclin du DFGe chez les personnes atteintes ou non de rétinopathie.
- Nous avons constaté que le traitement de blocage RAS modifiait la baisse du DFGe chez les diabètes de type 2 mais pas chez les diabétiques de type 1.



## LIMITES DE L'ETUDE:

- L'un des principaux atouts de l'étude réside dans l'important ensemble de données longitudinales mono centriques avec des mesures cliniques détaillées répétées et un suivi de 16 ans.
- Cela nous a permis de prendre en compte l'évolution dans le temps des covariables telles que le traitement et de relier les trajectoires de développement du DFGe en fonction du degré d'albuminurie chez les diabétiques insuffisants rénaux chroniques stade 3.



- dans environ la moitié des examens cliniques, le statut albuminurie était basé sur un seul échantillon d'urine plutôt que sur une excrétion urinaire d'albumine de 24 heures, Cela aurait pu éventuellement entraîner des erreurs de classification.
- le débit de filtration glomérulaire a été estimé et non mesuré directement, ce qui peut impliquer un certain degré d'imprécision des trajectoires.



- la population danoise des diabétiques de type 2 ont des complications tardives du diabète souvent plus importantes que chez les diabétiques de type 1 donc l'ancienneté du diabète peut expliquer en partie la raison pour laquelle nous avons constaté une baisse annuelle plus élevée du DFGe chez les diabétiques normoalbuminuriques de type 2.
- Enfin, étant donné que la population diabétique de cette étude est principalement d'origine danoise (> 90%), l'extrapolation des résultats aux ethnies non-blanches doit être faite avec prudence.



# INFORMATIONS SUR L'ARTICLE

- **Le financement.** AH est soutenu par la Danish Diabetes Academy, financée par une subvention illimitée de la Fondation Novo Nordisk. Les centres de sténo-diabète (Aarhus et Copenhague) sont partiellement financés par un don sans restriction de la Fondation Novo Nordisk.
- **Dualité d'intérêt.** Les sociétés DV et GSA détiennent des participations dans Novo Nordisk A / SFP et auraient reçu des subventions de recherche d'AstraZeneca et des frais de lecture d'AstraZeneca, de Merck Sharp & Dohme (MSD), de Janssen, d'Eli Lilly, de Boehringer Ingelheim, de Novo Nordisk A / S et de Novartis, as en plus d'être membre consultant et conseil d'AstraZeneca, Bayer, Amgen et MSD. PR a reçu des honoraires de conférence de Bayer et de Boehringer Ingelheim et des subventions de recherche d'AstraZeneca et de Novo Nordisk A / S, et a été consultant pour AstraZeneca, Astellas, Bayer, Boehringer Ingelheim, AbbVie et Novo Nordisk A / S (honoraires de son institution). PR détient également des actions de Novo Nordisk A / SMEJ et a reçu des subventions de recherche de AstraZeneca, Amgen, Sanofi et Boehringer Ingelheim (recherche initiée par un chercheur). MEJ détient également des actions dans Novo Nordisk A / S.
- **Les contributions de l'auteur.** DV, FP, PR et MEJ ont conçu le concept et le design de l'étude. DV et GSA ont analysé les données. DV, GSA, AH, FP, PR et MEJ ont pris part à l'interprétation des résultats, ont commenté le manuscrit et étaient responsables de la décision finale de soumission pour publication. DV est le garant de ce travail et, à ce titre, dispose d'un accès complet à toutes les données de l'étude et assume la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.
- **Présentation préalable.** Certaines parties de cette étude ont été présentées sous forme de résumé lors de la 54e réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète, Berlin, Allemagne, du 1er au 5 octobre 2018.



**Merci pour votre attention**

