

Intérêt de l'albuminurie en néphrologie, diabétologie et comme marqueur de risque cardiovasculaire

Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk

Jean-Sébastien Souweine^{1,2}

Alice Corbel³

Claire Rigotherier^{4,5}

Charlotte Dumas de La Roque⁴

Samy Hadjadj⁶

Jean-Paul Cristol^{1,2}

Christian Combe^{4,5}

Edith Bigot-Corbel⁷

Marie-Christine Beauvieux^{8,9}

Pour le groupe de travail

SFBC, SFNDT, SNP

« Actualités

sur les protéinuries »

¹ Service de biochimie et hormonologie, Hôpital Lapeyronie, CHRU de Montpellier, Montpellier, France

² PhyMedExp, Inserm, CNRS, Université Montpellier, Département de biochimie et hormonologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

³ Service de néphrologie, Hôpital de Brabois, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁴ Service de néphrologie transplantation, dialyse et apherèses, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁵ Tissue Bioengineering, U1026, Inserm, Bordeaux, France

⁶ L'Institut du thorax, Inserm, CNRS, Université de Nantes, Saint-Herblain, France

⁷ Laboratoire de biochimie, Hôpital Laënnec, CHU de Nantes, Saint-Herblain, France

⁸ Laboratoire de biochimie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁹ Résonance magnétique des systèmes biologiques UMR5536 CNRS Université Bordeaux, Bordeaux, France <marie-christine.beauvieux@chu-bordeaux.fr>

Article reçu le 13 décembre 2018, accepté le 18 décembre 2018

Tirés à part : Marie-Christine. Beauvieux

Résumé. L'albuminurie est associée à la progression de la maladie rénale chronique et à la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients avec ou sans diabète. Son évolution est associée au pronostic néphrologique et cardiovasculaire. La relation entre albuminurie et morbi-mortalité cardiovasculaire n'est pas parfaitement comprise. Une dysfonction endothéliale ou une inflammation chronique pourraient être en cause. Le ratio albuminurie/créatininurie permet de diminuer les erreurs dues au recueil des urines de 24 heures. En France, les recommandations pour le suivi des patients dépendent de la cause de l'albuminurie (étiologies de la maladie rénale chronique, diabète). La présence d'une albuminurie doit motiver une intensification thérapeutique. C'est un marqueur biologique utile pour mesurer l'efficacité des thérapeutiques. La réduction de l'albumine est un objectif thérapeutique car elle est prédictive d'une diminution du risque cardiovasculaire, mais il faut prendre en compte les complications potentielles des traitements.

Mots clés : *maladie rénale chronique, excrétion urinaire d'albumine, microalbuminurie, diabète, risque cardiovasculaire*

Abstract. Albuminuria is associated with the progression of chronic kidney disease and the occurrence of cardiovascular events in patients with and without diabetes. The evolution of albuminuria appears to be associated with patient's prognosis. How exactly microalbuminuria is linked to cardiovascular risk remains unclear. This association is probably explained by endothelial dysfunction or chronic low-grade inflammation. Albuminuria/creatininuria ratio allows reduction of potential errors in urine collection. In France, the recommendations for the monitoring of albuminuria depend on the cause of albuminuria. An increase in urinary albumin excretion could signify the need for an intensive multifactorial intervention strategy and albuminuria is a relevant biological marker to monitor therapeutic effectiveness, since a reduction of albuminuria in patients, irrespective of their diabetic status, predicts reduction of cardiovascular risk.

Key words: *chronic kidney disease, urinary excretion of albumin, microalbuminuria, diabetes, cardiovascular risk*

Membres du groupe de travail mixte Société française de biologie clinique, Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation, Société de néphrologie pédiatrique : Jean-Philippe Bastard, Marie-Christine Beauvieux, Isabelle Benz-de Bretagne, Edith Bigot-Corbel, Anne Boutten, Marie-Christine Carlier, Elizabeth Caussé, Etienne Cavalier, Sophie Claeysens, Jean-Paul Cristol, Pierre Delanaye, Vincent Delatour, Soraya Fellahi, Marc Fila, Christophe Mariat, Nicolas Pallet, Franck Perrier, Laurence Piéroni, Elisabeth Plouvier, Christelle Roger, Sophie Séronie-Vivien

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause initiale, par une altération irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min pour $1,73$ m² de surface corporelle pendant plus de 3 mois ou par la présence de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, microalbuminurie, hématurie, leucocyturie). La maladie rénale chronique toucherait 5 à 10 % de la population française [1]. En France en 2016, 11 029 personnes ont commencé un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale [2]. Les néphropathies hypertensive et vasculaire (25 %) et la néphropathie diabétique (23 %) représentent près de la moitié des cas et les glomérulonéphrites primitives 12 % [2]. À l'échelle mondiale, un adulte sur dix souffrait de pathologie rénale en 2015. La prévalence est variable d'un pays à un autre et l'accès aux traitements dépend du niveau socio-économique du pays concerné. Aux États-Unis, la prévalence estimée de tous les stades de la maladie rénale chronique était proche de 13 % en 2015, concernant ainsi près de 20 millions d'Américains [3]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique de 17 % dans les 10 ans à venir.

Parmi ces marqueurs, la protéinurie et *a fortiori* l'albuminurie tiennent une place importante en raison de leur association à un risque cardiovasculaire augmenté de morbi-mortalité.

Définition de la protéinurie pathologique

Physiologiquement, la quantité d'albumine filtrée par le glomérule est de 1 à 400 mg/24h. L'albumine filtrée est réabsorbée tout au long du tubule. Le tubule proximal est le principal site de réabsorption de l'albumine (71 % avec une capacité estimée à 3,7 ng/min/mm de tubule), suivi de l'anse de Henlé (23 %) et du tube collecteur (3 %) [4-8]. A l'état normal, seules les protéines de bas poids moléculaire (< 62 kDa) sont filtrées par les reins. En effet,

la membrane capillaire glomérulaire est composée de 3 couches : les cellules endothéliales fenestrées, la membrane basale glomérulaire et les cellules podocytaires. L'intégrité de ces 3 couches est indispensable à la filtration glomérulaire normale (qualitativement et quantitativement) et constitue une barrière de filtration [9] et de répulsion des protéines plasmatiques (poids moléculaire inférieur à 62 kDa pour les protéines librement filtrées, charge électro-négative de la barrière). Une partie des protéines filtrées sera réabsorbée au niveau du tube contourné proximal. Ainsi, en condition physiologique, on peut observer une albuminurie < 30 mg/j.

Il est reconnu qu'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à la normale apparaît lorsqu'il existe un déséquilibre entre fuite glomérulaire et réabsorption tubulaire des protéines [10]. Toute altération de la structure glomérulaire induira l'apparition d'une protéinurie, de plus la présence d'atrophie tubulaire diminue la réabsorption [9, 11].

Selon les recommandations KDIGO (*Kidney disease improval global outcomes*) 2005 [12], l'albumine est la protéine urinaire qu'il convient de mesurer préférentiellement. Les définitions de la protéinurie pathologique, de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie [13] figurent dans le *tableau 1*. Il est utile de rappeler que la microalbuminurie est une élévation supra-physiologique de l'excrétion urinaire d'albumine et non une albumine de nature particulière.

Méthode de dépistage et de quantification

Le dépistage repose sur la réalisation de bandelettes urinaires, suivies en cas de positivité d'un dosage pondéral au laboratoire de la protéinurie et de l'albuminurie. Les recommandations HAS (Haute autorité de santé) ont validé l'utilisation du ratio albuminurie/créatininurie en pratique courante, permettant un dosage simple de l'albuminurie, sans avoir à passer par un prélèvement des 24 h dont la difficulté de réalisation pour le patient peut être source d'erreur [14]. Il est nécessaire de répéter dans les semaines suivantes la recherche de microalbuminurie chez un patient chez qui la première recherche s'est révélée positive ; en cas de discordance, une troisième recherche est nécessaire. Si une première recherche est négative, il n'est pas nécessaire de répéter le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA). Enfin il est conseillé d'effectuer la recherche d'albuminurie dans les mêmes conditions dans le cadre d'un suivi (laboratoire et méthode de dosage) [15].

Orientation diagnostique : spécificité de l'atteinte glomérulaire

L'albuminurie oriente vers l'origine glomérulaire d'une protéinurie. On parle de protéinurie glomérulaire sélective lorsqu'elle est composée à plus de 80 % d'albumine. La protéinurie glomérulaire est dite non sélective pour une

Tableau 1. Définition de la protéinurie physiologique, de la microalbuminurie, de l'albuminurie [13].

	Urines des 24 h (mg/24h)	Rapport protéinurie/ créatininurie (mg/mmol)	Rapport protéinurie/ créatininurie (mg/g)
Albuminurie normale	< 30	< 3	< 30
Microalbuminurie	30-300	3-30	30-300
Albuminurie	> 300	> 30	> 300
Protéinurie	> 300	> 30	> 300

proportion d'albumine supérieure à 50 % mais inférieure à 80 %.

Les causes de glomérulopathie sont nombreuses, allant du syndrome néphrotique idiopathique (lésions glomérulaires minimes, LGM, hyalinose segmentaire et focale, HSF), en passant par la glomérulonéphrite extramembraneuse, la néphropathie à IgA, la néphropathie diabétique, jusqu'aux glomérulonéphrites des vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), syndrome de Goodpasture ou encore glomérulonéphrite lupique.

L'albuminurie peut également signer une atteinte vasculaire comme dans la néphroangiosclérose (bénigne ou maligne) ou dans la pathologie plus complexe, la microangiopathie thrombotique.

Suivi, rémission, détection précoce de rechute

Au cours du suivi d'une MRC et notamment au cours des atteintes diabétiques et/ou cardiovasculaires, le suivi de l'albuminurie est fondamental car celle-ci est associée à une morbi-mortalité augmentée. Au cours des autres glomérulopathies, l'albuminurie définit l'obtention de la rémission (complète en cas d'albuminurie < 300 mg/g ou partielle en cas de baisse de plus de 50 % ou < 3 mg/g mais > 300 mg/g) et la survenue de rechutes. L'albuminurie doit donc être surveillée durant le traitement d'induction de la glomérulopathie, jusqu'à obtention d'une rémission. Un dépistage par autosurveillance par bandelettes urinaires est indiqué au patient dans un objectif de détection précoce des rechutes.

Pronostic, facteur de progression de la maladie rénale chronique

La protéinurie et l'albuminurie sont des facteurs de progression de la maladie rénale chronique [16]. Le contrôle de l'albuminurie a donc une valeur pronostique avec un objectif < 30 mg/g de créatininurie.

Au-delà de ce seuil, elle est significativement associée à la progression de la maladie rénale chronique et à la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients avec ou sans diabète, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (RCV) [17]. À l'inverse, le contrôle de

l'albuminurie < 30 mg/g est associé à un ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique.

Intérêt de l'albuminurie en diabétologie

La microalbuminurie est un marqueur indépendant de RCV, complication rénale et de mortalité totale chez les diabétiques de type 1 (DT1) et 2 (DT2). L'augmentation de l'EUA au cours du temps est un marqueur de RCV et rénal chez le DT1 ; sa régression est associée à une régression de ces risques [15].

Les recommandations HAS 2014 relatives à la surveillance biologique du sujet DT1 et DT2 indiquent que la recherche d'albuminurie sur échantillon urinaire et le rapport albuminurie sur créatininurie (ACR) doivent être réalisés [18] : 1) chez tous les patients dans le bilan initial pour dépister et diagnostiquer une atteinte rénale ; 2) une fois par an en suivi en absence d'atteinte rénale ; et 3) selon les besoins en cas d'atteinte rénale.

Liens entre diabète et albuminurie

L'hyperglycémie chronique induit l'activation de plusieurs voies métaboliques : la voie des polyols, de l'hexosamine et de la protéine kinase C. Elle génère un stress oxydant avec augmentation de la production d'espèces radicalaires oxygénées et augmente la formation de produits avancés de glycation (AGE). Ces perturbations sont à l'origine d'une inflammation chronique caractérisée par l'augmentation de cytokines et chimiokines dont l'interleukine 6 (IL-6), le *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), le *tumor growth factor beta* (TGF-beta) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la fibrose rénale. Des altérations histologiques vont alors apparaître progressivement : expansion des cellules mésangiales, hypertrophie glomérulaire, hypertrophie de la membrane basale glomérulaire (MBG), diminution des podocytes, glomérulosclérose, fibrose tubulo-intestitielle qui se traduisent cliniquement par une albuminurie anormale évoluant vers une protéinurie puis vers l'insuffisance rénale chronique. L'hyperglycémie

chronique est responsable de la glycation des protéines plasmatiques dont l'albumine. La glycation de l'albumine *in vitro* est 5 à 10 fois supérieure à celle de l'hémoglobine et se produit de façon préférentielle et majoritaire sur la lysine 525. La glycation de l'albumine induit une modification de sa structure tridimensionnelle, de ses fonctions et de son métabolisme cellulaire. Les modifications physico-chimiques de l'albumine impactent alors sa réabsorption tubulaire en affectant ses capacités de liaison au récepteur néonatal Fc (FcRn) présent dans les cellules tubulaires, et/ou son trafic intracellulaire. De ce fait, l'albumine glyquée est excrétée en quantité plus importante que l'albumine non glyquée, entraînant une augmentation de la proportion d'albumine glyquée dans l'urine par rapport au plasma. En effet, l'efficacité de la réabsorption tubulaire rénale de l'albumine glyquée est moindre du fait de la diminution de son affinité pour le FcRn à pH = 6,0 [19-22].

La néphropathie diabétique est définie par une albuminurie persistante

La néphropathie diabétique comprend 5 stades selon la classification proposée par Mogensen à la fin du XX^e siècle (tableau 2). Les deux premiers stades ne sont en général pas détectables et ce n'est qu'au stade 3 que le diagnostic biologique peut être posé. Les premiers stades sont en effet cliniquement asymptomatiques, soulignant toute la place de la biologie. Le diagnostic de néphropathie diabétique repose sur la présence d'une albuminurie persistante (2 valeurs positives dans les 3 mois), c'est-à-dire comprise entre 30 et 300 mg/24h ou 20 et 200 mg/L ou lorsque l'ACR est compris entre 30 et 230 mg/g ou compris entre 2,5 et 25 mg/mol chez l'homme ou 3,5 et 35 mg/mol chez la femme, la distinction entre les sexes étant peu utile en pratique clinique. Tenir compte de plusieurs valeurs pour définir la microalbuminurie intègre l'absence de standardisation pré-analytique et analytique ainsi que la variabilité intra-individuelle de l'EUA

L'albuminurie est un marqueur de néphropathie diabétique évolutive

La présence de microalbuminurie est un marqueur de risque rénal dans le DT1 (plus spécifiquement pendant les 20 premières années de la maladie) et dans le DT2 (grade A). L'existence d'une microalbuminurie :

- est un facteur important pour dépister les patients diabétiques à haut risque de présenter une néphropathie diabétique évolutive (grade B) [22, 23]. L'étude UKPDS a montré que l'augmentation de concentrations d'albuminurie dans les limites de la normale était indépendamment associée au développement ultérieur de micro-albuminurie ou d'insuffisance rénale chez les patients DT2 [24]. L'étude RENAAL a souligné que chez les sujets DT2, l'ACR de base constituait le facteur prédictif majeur de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale quel que soit le groupe ethnique [25] ;
- multiplie le risque de développer une néphropathie diabétique par 21 dans le DT1, et par 4,4 dans le DT2, grade A [26] ;
- présente des effets délétères sur le rein et est impliquée dans le mécanisme physiopathologique de la dégradation de la fonction rénale. Il existe une relation directe entre le détachement des podocytes, la fenestration des cellules endothéliales et l'albuminurie chez les patients atteints de DT1 et DT2 [27, 28]. La protéolyse par les cellules tubulaires proximales de l'albumine ultrafiltrée génère, *via* les cellules dendritiques, des peptides antigéniques à l'origine d'une réaction inflammatoire.

La quantité d'albumine excrétée dans les urines est un marqueur de complications cardiovasculaires

La présence de microalbuminurie est un marqueur de haut risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (grade A) :

- dans une méta-analyse portant sur 2 138 patients DT2 avec un suivi moyen de 6,4 ans, la microalbuminurie a été

Tableau 2. Les différents stades de la néphropathie diabétique.

Stade I	Augmentation de la taille des reins Filtration augmentée	Microalbuminurie ± présente et réversible
Stade II	Augmentation de la pression intra-glomérulaire	Microalbuminurie présente mais réversible
Stade III Néphropathie débutante	Épaississement de la membrane basale glomérulaire Prolifération des cellules mésangiales	Microalbuminurie présente
Stade IV Néphropathie patente	Glomérulosclérose	Albuminurie à la bandelette
Stade V	Insuffisance rénale terminale	Protéinurie

associée à un risque deux fois plus élevé de morbi-mortalité CV [29] et une étude interventionnelle randomisée en double aveugle sur 9 193 participants relève également ce facteur 2 [30] ;

– l'étude BARI-2D a montré que les sujets DT2 non cauciens, présentant une atteinte coronarienne stable et une albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24h, avaient un risque de mortalité multiplié par 3,3 par accident cardiovasculaire et multiplié par 2 par infarctus du myocarde [31] ;

– la Third Copenhagen City Heart Study a montré que même chez les patients diabétiques dont la microalbuminurie est normale et donc supposés avoir un risque CV identique à la population générale, une albuminurie > 4,8 mg/min augmentait le risque de maladie coronarienne [32] ;

– dans l'étude BENEDICT (DT2 hypertendus) qui retrouve l'augmentation du risque cardiaque dès que la microalbuminurie est mesurable, il a été montré que chaque mg/min d'albuminurie supplémentaire au début de l'étude était associée à une augmentation progressive du risque d'accident cardiaque au cours du suivi. Il existe une relation continue non linéaire entre l'albuminurie et les événements cardiovasculaires sans seuil minimal puisque même une albuminurie de 1 à 2 mg/min est associée de manière significative à une augmentation du risque [33-35].

L'albuminurie est un marqueur de mortalité globale chez le diabétique

La microalbuminurie est un marqueur indépendant de mortalité totale chez les patients DT1 et DT2. De nombreuses études ont montré le lien entre l'augmentation de la mortalité toutes causes confondues (incluant les causes CV) et l'importance de la protéinurie [29, 31-41].

L'albuminurie est un marqueur d'efficacité thérapeutique en diabétologie

L'augmentation de l'EUA au cours du temps est un marqueur de RCV et de complication rénale chez le patient DT1 ; sa régression est associée à une régression de ces risques. Or la microalbuminurie est le facteur de risque modifiable le plus important pour ralentir la progression de la néphropathie [42]. L'effet de la réduction de l'EUA sur le RCV est clairement démontré chez les patients diabétiques avec un risque élevé de maladie CV (grade B). La réduction de l'EUA doit être obtenue par l'utilisation d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ou ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2). L'utilisation des IEC à forte dose par rapport au placebo est associée à une réduction de l'incidence de maladies cardiovasculaires (grade A) alors qu'un tel résultat n'est pas observé quand le même IEC est

utilisé à faible dose (grade A) [42, 43]. L'utilisation de fortes doses d'ARA2 empêche plus efficacement la progression de la néphropathie diabétique vers le stade macroprotéinurique que des doses plus faibles (grade A) [44, 45]. La réduction de l'EUA est associée à une réduction du risque d'altération de la fonction rénale et donc de progression vers le stade terminal de l'IRC (grade B) [46, 47].

Une prise en charge doit être appliquée à tout patient présentant une microalbuminurie : réduction pondérale et de l'apport sodé avec un objectif de 4 à 6 g/jour, arrêt du tabagisme, contrôle glycémique strict, contrôle tensionnel strict avec un objectif de 130/80 mmHg voire 120/80 mmHg selon les études. Chez le diabétique il faudra y associer la prescription d'un IEC (DT1) ou d'un ARA2 (DT2) à doses suffisantes. Les diurétiques thiazidiques ont un effet synergique avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine sur la réduction de l'EUA [15].

La relation entre la diminution de la microalbuminurie et le ralentissement du déclin de la fonction rénale est démontrée tant chez le sujet diabétique que non diabétique. De même la diminution de la microalbuminurie est associée à une diminution du RCV. La notion plus récente est sans doute que même lorsque la microalbuminurie est considérée comme normale, sa réduction est également associée à une diminution du RCV [10]. Ceci en fait un marqueur biologique particulièrement pertinent pour mesurer l'efficacité des thérapeutiques de néphroprotection et de cardioprotection chez les patients diabétiques quel que soit le type de diabète.

Albuminurie et risque cardiovasculaire

L'augmentation de l'EUA est un marqueur de risque d'évolution de la MRC mais également un marqueur de morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale et chez les patients à haut RCV. L'albuminurie est associée à une hypertension artérielle, aux accidents vasculaires cérébraux, aux cardiomyopathies ischémiques et à l'apparition d'une insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche préservée [17, 30, 32, 37, 45, 48-51].

Épidémiologie : l'albuminurie est un marqueur indépendant de RCV

En dehors des patients diabétiques déjà évoqués, l'albuminurie chez les patients hypertendus est également un excellent marqueur prédictif de complications cardiovasculaires avec une augmentation du risque multiplié par 4 [52]. Chez ces patients, malgré une optimisation du traitement antihypertenseur, la présence d'une albuminurie et d'une pathologie cardiaque multiplie par deux le risque d'apparition d'une décompensation cardiaque [53]. En cas

de maladie rénale, l'augmentation de l'EUA est un facteur de risque majeur et indépendant du DFG pour la mortalité cardiovasculaire. Ainsi la classification des différents stades de l'insuffisance rénale chronique KDIGO inclut le degré de protéinurie en association avec le DFG afin de stratifier le risque de survenue d'évènements délétères (mortalité de toutes causes, mortalité cardiovasculaire, insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance, insuffisance rénale aiguë et progression de la maladie rénale) [54]. Enfin dans la population générale la prévalence d'une albuminurie est d'environ 7 à 8 % [55] et augmente à 16 % chez les patients hypertendus. Toute augmentation de l'EUA de 0,4 mg/mmol de créatinine augmente le risque d'évènement cardiovasculaire de 5,9 % [37].

Il est ainsi classiquement établi dans les études épidémiologiques observationnelles un lien entre l'albuminurie et les évènements cardiovasculaires. Néanmoins, le lien physiopathologique entre le risque cardiovasculaire et la majoration de l'EUA n'est pas complètement élucidé.

Physiopathologie : lien entre albuminurie et RCV

Les principales hypothèses évoquées afin d'expliquer la relation entre l'augmentation de l'EUA et la morbi-mortalité cardiovasculaire sont les suivantes.

Lien entre pathologie glomérulaire et RCV

La perte d'albumine serait d'origine glomérulaire. Les lésions glomérulaires ont pour effet une augmentation de la part filtrée d'albumine qui induit à son tour une augmentation de la réabsorption d'albumine au niveau du tube contourné proximal. La conséquence serait l'aggravation des lésions des tubes proximaux par excès de réabsorption qui à son tour entraînerait des lésions de la barrière glomérulaire [56, 57]. L'ensemble de ces mécanismes aboutirait à une activation du système rénine angiotensine aldostérone secondaire à une hypovolémie efficace et par son intermédiaire induirait des lésions du système cardiovasculaire [56].

Miroir ou conséquence de la maladie athéromateuse

Les lésions endothéliales responsables de l'augmentation de l'EUA et la progression de l'athérosclérose seraient identiques [58]. Le glycocalyx de l'endothélium fenestré représente la barrière sélective des molécules de poids moléculaire égal ou supérieur à l'albumine. Ce même glycocalyx de l'endothélium est également impliqué dans la genèse de l'artériosclérose [59]. Des lésions du glycocalyx secondaire à une maladie athéromateuse auraient donc pour conséquence une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et une augmentation de l'EUA [60, 61]. Par ailleurs, l'inflammation chronique est impliquée dans le lien entre albuminurie et maladie cardiovasculaire [60]. Il a été

montré que l'inflammation chronique, indépendamment de la présence d'un diabète, était un marqueur de l'apparition d'une augmentation de l'EUA et de l'apparition d'une artériosclérose. Il pourrait donc exister un déséquilibre entre la présence de facteurs protecteurs et délétères (cytokines pro- et anti-inflammatoires) secondaire à l'augmentation de la filtration d'albumine dans le glomérule [62-64]. Ainsi, l'EUA serait à la fois un marqueur d'athérosclérose et un marqueur d'évolution de la maladie cardiovasculaire et apparaîtrait comme un marqueur de dysfonction endothéliale.

Albuminurie tubulaire ou glomérulaire : même signification cardiovasculaire ?

Physiologiquement l'albumine est quotidiennement filtrée par les glomérules normaux puis réabsorbée dans les tubes contournés proximaux [56]. Une excrétion importante d'albumine peut parfois persister pendant des années sans altération de la fonction rénale. C'est le cas par exemple chez les patients présentant une néphropathie à lésions glomérulaires minimales dans laquelle la lésion serait podocytaire sans lésion de l'endothélium fenestré [65]. Une hypothèse est que l'albumine n'est pas en soi une molécule néphrotoxique, bien que la protéinurie « chronique » puisse induire une fibrose interstitielle. Par ailleurs, la filtration glomérulaire quotidienne d'albumine qui est d'environ 1 à 2 g n'entraîne pas d'insuffisance rénale. En effet cette quantité d'albumine normalement réabsorbée au niveau du tube contourné proximal par des transports actifs (*via* la cubuline et la megaline) se retrouve (de façon anecdotique) dans les urines des patients ayant un syndrome de Dent dont les propriétés d'endocytose des cellules tubulaires proximales ont disparu [66]. Ainsi une augmentation de l'EUA pourrait être la conséquence de pathologie tubulaire.

Néanmoins ces remarques n'interdisent pas de considérer l'augmentation de l'excrétion d'albumine comme un marqueur de risque cardiovasculaire. Récemment a été mis en évidence le lien entre albuminurie et le RCV par l'augmentation de la pression artérielle indépendamment de la présence d'une insuffisance rénale secondaire à la stimulation propre du canal ENaC (*epithelial sodium channel*) dans le tube collecteur [65, 67]. L'activation d'ENaC pourrait être la conséquence de l'exposition du tube collecteur à une concentration accrue de protéines urinaires (sérine protéase) par réduction de la réabsorption proximale des protéines qui serait capable d'activer spécifiquement ENaC [68-70].

Albuminurie, risque vasculaire et troubles cognitifs

La prise en charge de patients de plus en plus âgés et la grande fréquence des facteurs de risque vasculaire impliquant justement HTA et diabète participent à la prévalence des démences vasculaires et de la maladie d'Alzheimer

dans la population concernée par la MRC. Parmi les autres facteurs, l'anémie et les troubles du métabolisme phosphocalcique favorisent le déclin cognitif dans la MRC [71]. Sans association avec le stade de la MRC, 48 % d'une cohorte de plus de 55 ans souffrant de DT2 et de MRC a présenté des troubles neurocognitifs caractéristiques alors même que ce dernier diagnostic n'avait pas été posé avant l'étude [72]. Les auteurs suggèrent l'intérêt de dépister plus systématiquement des troubles cognitifs dans la population concernée. Ce travail enrichit une littérature récente relative à l'implication de la dysfonction rénale dans le développement des pathologies neurodégénératives. Sur une cohorte de 4 128 patients, un suivi de 12 ans a mis en évidence que l'albuminurie, contrairement au DFG, prédit une détérioration de la mémoire [73]. Ces travaux australiens sont en accord avec l'étude de Maastricht menée sur 2 987 individus en population générale démontrant que l'albuminurie est indépendamment associée à une moindre vitesse de traitement de l'information, alors que le DFG estimé par une équation créatinine-cystatine n'était pas associé à la performance cognitive. Cependant, chez les personnes âgées, les deux ont été associés de manière plus forte et plus significative à la performance cognitive [74].

Albuminurie et RCV : cible ou marqueur d'efficacité thérapeutique

Devant l'association entre la présence d'une albuminurie et l'augmentation du RCV, plusieurs études ont souhaité démontrer l'intérêt thérapeutique de la diminution de l'EUA en utilisant des traitements antihypertenseurs ayant pour cible la protéinurie. L'étude LIFE en 2002 a montré chez les patients hypertendus que l'utilisation d'ARA2 était supérieure par rapport à l'utilisation des bêtabloquants afin de diminuer le RCV. Dans le groupe traité par ARA2, une diminution de la protéinurie est retrouvée au côté d'une corrélation entre l'albuminurie et le risque d'évènement cardiovasculaire [30]. L'étude ACCOMPLISH chez les patients hypertendus a montré que l'association d'un IEC et d'un inhibiteur calcique était plus efficace que l'association d'un IEC et d'un diurétique thiazidique pour diminuer le RCV. Dans cette étude, la diminution de la protéinurie était plus importante dans le second groupe alors que la baisse de l'hypertension était plus marquée dans le premier groupe [75].

L'étude ONTARGET comparant l'utilisation des IEC, des ARA2 et l'association des deux a montré une diminution du RCV dans les trois groupes, toutefois la diminution de la protéinurie dans le groupe traité en association par IEC et ARA2 s'accompagnait d'un plus grand nombre de complications néphrologiques [76]. Une récente méta-analyse montre qu'une diminution de 20 % de l'albuminurie est associée à une diminution du risque d'évènements car-

diovasculaires chez les patients hypertendus. De plus la diminution ou la stabilisation de l'EUA est de meilleur pronostic que son augmentation [77].

L'utilisation des IEC devra prendre en compte la récente étude rétrospective portant sur 992 061 patients suivis pendant 10 ans. Ce travail met en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon de 31 % chez les patients sous IEC (335 135 patients) par rapport au patient sous ARA2 (29 008 patients) [78].

Enfin l'utilisation du sacubitril/valsartan, classe pharmaceutique récente de l'insuffisance cardiaque systolique, semble diminuer le risque d'évènement cardiovasculaire chez les patients avec une IRC de stade 1 à 3 [79]. Néanmoins il a été montré récemment que l'association sacubitril à un ARA2 n'augmente pas l'efficacité du traitement sur l'albuminurie [80].

Conclusion

L'intérêt de la microalbuminurie chez le sujet diabétique est clairement établi avec des niveaux de preuves permettant des recommandations de grade A ou de grade B. Les recommandations HAS qui préconisent le dosage de la microalbuminurie dans le bilan initial du sujet diabétique vont permettre de dépister une néphropathie débutante mais également de connaître le niveau de base de l'EUA dont l'importance dans l'appréciation du risque de complications tant rénales que cardiovasculaires est une notion plus récente.

En absence d'atteinte rénale antérieurement diagnostiquée, le dosage annuel de la microalbuminurie chez les diabétiques doit permettre de dépister une altération précoce (stade 3) de la néphropathie diabétique, permettant de mettre en place des mesures de néphroprotection et de cardioprotection pour limiter la progression de l'atteinte rénale, le risque d'accidents cardio-vasculaires et la mortalité globale.

Il pourrait être suggéré un dépistage et un suivi régulier de la protéinurie, en tant que facteur pronostique, tant dans l'évolution de la MRC selon les recommandations KDIGO, que chez le patient diabétique ainsi que préconisé dans le dépistage par la HAS mentionné plus haut.

La réduction de l'EUA sous traitement est un objectif thérapeutique, aussi bien dans la progression de la MRC, chez le patient diabétique ou en cas de RCV, car elle est prédictive d'une diminution du RCV mais cet objectif ne doit pas négliger les complications potentielles des traitements, souvent potentiellement néphrotoxiques.

Si l'on se réfère aux données de l'assurance-maladie relatives au dénombrement des actes de biologie médicale, en 2015 le nombre de dosages de microalbuminurie pris en charge était de 1 577 111 ; compte tenu du nombre de

sujets diabétiques diagnostiqués estimés (> 5 millions), cela laisse entrevoir une amélioration potentielle de leur prise en charge avec une possibilité de limiter les complications.

Liens d'intérêts : S. Hadjadj : Essais cliniques : Boehringer Ingelheim, Janssen & Janssen, Astra Zeneca, Bayer, Novonordisk ; Interventions ponctuelles : Astra Zeneca, MSD, Novonordisk, Servier, Sanofi. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie rénale chronique. *Guide du parcours des soins*. 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf.
2. Réseau épidémiologie et information en néphrologie. *Rapport annuel 2016*. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>.
3. Ramilitiana B, Ranivoharisoa EM, Dodo M, Razafimandimby E, Rاندriamarotia WF. Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de médecine interne et néphrologie du centre hospitalier universitaire d'Antananarivo. *Pan Afr Med J* 2016 ; 23 : 141.
4. Mogensen CE, Sølling K. Studies on renal tubular protein reabsorption: partial and near complete inhibition by certain amino acids. *Scand J Clin Lab Invest* 1977 ; 37 : 477-86.
5. Sølling K, Mogensen CE. Studies on the mechanism of renal tubular protein reabsorption. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1977 ; 14 : 543-9.
6. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol* 2012 ; 2012 : 481520.
7. Garsen M, Rops AL, Rabelink TJ, Berden JH, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 49-55.
8. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, Molitoris BA, Comper WD, Brown D. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 489-94.
9. Jarad G, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009 ; 18 : 226-32.
10. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 76(4) : 516-23.
11. Yaribeygi H, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Narrative review of the effects of antidiabetic drugs on albuminuria. *J Cell Physiol* 2018 Oct 26 [Epub ahead of print].
12. KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 76 : S1-121.
13. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. *Néphrologie*, 7^e édition. Ellipses, 2016.
14. Haute Autorité de Santé (HAS). *Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte*. 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport__albuminurie_creatininurie_2011-12-27_14-57-31_440.pdf.
15. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines. *Diabetes Metab* 2007 ; 33 : 303-9.
16. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.
17. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002 ; 106 : 1777-82.
18. Haute autorité de santé (HAS). *Guide parcours de soins Diabète de type 2 chez l'adulte*. HAS, 2014.
19. Varghese RT, Jialal I. *Diabetic Nephropathy*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/PubMed PMID: 30480939>.
20. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes. *Med Sci* 2009 ; 25 : 1053-6.
21. Wagner MC, Myslinski J, Pratap S, Flores B, Rhodes G, Campos-Bilderback SB, et al. Mechanism of increased clearance of glycated albumin by proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ; 310 : F1089-102.
22. Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen PA, Chistiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982 ; 100 : 550-5.
23. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984 ; 26 : 406-10.
24. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study 74. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1832-9.
25. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1675-82.
26. Parving H-H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 406-7.
27. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, Yee B, Jones LI, Blouch K, et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1010-7.
28. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes* 2007 ; 56 : 2155-60.
29. Dinneen SF, Gerstein HC. The association on microalbuminuria and mortality in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1414-8.
30. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl* 2002 ; 359 : 995-1003.

31. Siddique A, Murphy TP, Naeem SS, Siddiqui EU, Pencina KM, McEnteggart GE, *et al.* Relationship of mildly increased albuminuria and coronary artery revascularization outcomes in patients with diabetes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018 Nov 23 [Epub ahead of print].
32. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, *et al.* Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-5.
33. Ruggenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP, *et al.* Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1717-24.
34. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, *et al.* Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972-82.
35. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, *et al.* Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720-32.
36. Allen KV, Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2389-91.
37. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, *et al.* HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
38. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
39. Mogensen CE, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM, Rehling M, Schmitz A. Monitoring diabetic nephropathy: glomerular filtration rate and abnormal albuminuria in diabetic renal disease-reproducibility, progression, and efficacy of antihypertensive intervention. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 174-87.
40. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, *et al.* Microalbuminuria and the risk of progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1353-61.
41. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Br Med J* 1996; 313: 779-84.
42. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
43. Lièvre M, Marre M, Chatellier G, Plouin P, Régliez J, Richardson L, *et al.* The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril (DIABHYCAR) study: design, organization, and patient recruitment. *Control Clin Trials* 2000; 21: 383-96.
44. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
45. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, *et al.* CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 514-25.
46. Viazzi F, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P, Russo G, *et al.* Changes in albuminuria and renal outcome in patients with type 2 diabetes and hypertension: a real-life observational study. *J Hypertens* 2018; 36: 1719-28.
47. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: ii1-i142.
48. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423-9.
49. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, *et al.* Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2525-30.
50. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, *et al.* Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.
51. Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 331-5.
52. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertens Dallas Tex* 2000; 35: 898-903.
53. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Nieminen MS, Oikarinen L, Viitasalo M, *et al.* Combination of the electrocardiographic strain pattern and albuminuria for the prediction of new-onset heart failure in hypertensive patients: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2008; 21: 273-9.
54. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
55. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engdau M, *et al.* Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.
56. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
57. de Zeeuw D, Parving H-H, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-5.
58. Smulders YM, Jager A, Gerritsen J, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, *et al.* Cardiovascular autonomic function is associated with (micro)albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1369-74.
59. Rehm M, Zahler S, Lötsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M, *et al.* Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1211-23.
60. Susztak K, Ciccone E, McCue P, Sharma K, Böttinger EP. Multiple metabolic hits converge on CD36 as novel mediator of tubular epithelial apoptosis in diabetic nephropathy. *PLoS Med* 2005; 2: e45.
61. Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 2004; 19: 7-10.

62. Jager A, van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, *et al.* C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 593-8.
63. Stehouwer CDA, Gall M-A, Twisk JWR, Knudsen E, Emeis JJ, Parving H-H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002 ; 51 : 1157-65.
64. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 370-8.
65. Gansevoort RT, Snieder H. Albuminuria as a cause of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2018 ; 15(1) : 6-8.
66. van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JAE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2017 ; 32 : 1851-9.
67. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA, Bick AG, International Consortium for Blood Pressure AG, Hemani G, *et al.* Genetic association of albuminuria with cardiometabolic disease and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2018 ; 103 : 461-73.
68. Bohnert BN, Menacher M, Janessa A, Wörn M, Schork A, Daiminger S, *et al.* Aprotinin prevents proteolytic epithelial sodium channel (ENaC) activation and volume retention in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 159-72.
69. Hinrichs GR, Michelsen JS, Zachar R, Friis UG, Svenningsen P, Birn H, *et al.* Albuminuria in kidney transplant recipients is associated with increased urinary serine proteases and activation of the epithelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018 ; 315 : F151-60.
70. Buhl KB, Oxlund CS, Friis UG, Svenningsen P, Bistrup C, Jacobsen IA, *et al.* Plasmin in urine from patients with type 2 diabetes and treatment-resistant hypertension activates ENaC *in vitro*. *J Hypertens* 2014 ; 32 : 1672-7.
71. Gaxatte C, Daroux M, Bloch J, Puisieux F, Deramecourt V, Boulanger E. Cognitive impairment and chronic kidney disease: which links? *Nephrol Therap* 2011 ; 7 : 10-7.
72. Hobson P, Lewis A, Nair H, Wong S, Kumwenda M. How common are neurocognitive disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes? Results from a cross-sectional study in a community cohort of patients in North Wales, UK. *Brit Med J Open* 2018 ; 8 : e023520.
73. Sacre JW, Magliano DJ, Zimmet PZ, Polkinghorne KR, Chadban SJ, Anstey KJ, *et al.* Associations of chronic kidney disease markers with cognitive function: a 12-year follow-up study. *J Alzheimers Dis* 2018 Oct 25 [Epub ahead of print].
74. Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD, Dagnelie PC, van der Kallen CJ, Koster A, *et al.* Estimated GFR, albuminuria and cognitive performance : the Maastricht study. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 69 : 179-91.
75. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-28.
76. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59.
77. Viazzi F, Muesan ML, Schillaci G, Salvetti M, Pucci G, Bonino B, *et al.* Changes in albuminuria and cardiovascular risk under antihypertensive treatment: a systematic review and meta-regression analysis. *J Hypertens* 2016 ; 34 : 1689-97.
78. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *Brit Med J* 2018 ; 363 : k4209.
79. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 993-1004.
80. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, *et al.* Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2018 ; 138 : 1505-14.