

# LE RISQUE D'OSTEOPATHIE A BAS REMODELAGE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DIALYSES EN HD ET EN DP

A. BENZIANE, G. DEGREMONT, A. CERIER, L. TAGHIPOUR.  
Service de Médecine, Unité de Néphrologie – Dialyse  
Centre Hospitalier- 59400 Cambrai

L'ostéite fibreuse résultant d'un turnover osseux élevé liée à l'hyperparathyroïdie secondaire chez le dialysé chronique est la forme habituelle de l'ostéodystrophie rénale. De nouvelles anomalies osseuses sont décrites parmi lesquelles l'ostéopathie à turnover bas qui suscite un intérêt majeur en milieu néphrologique.

La fréquence exacte de l'ostéopathie à turnover bas est difficile à préciser faute de biopsie osseuse. Sa prévalence semble néanmoins en augmentation chez le diabétique, variant en fonction de la technique de dialyse, plus importante en dialyse péritonéale qu'en hémodialyse d'après les travaux de Sherrard et de Torres (3, 4).

## I – INTRODUCTION

L'objectif de ce travail préliminaire était de vérifier, dans un groupe de 13 patients diabétiques dialysés, l'impact de l'hyperglycémie chronique conduisant à la formation et à l'accumulation des produits de glycation avancée (AGEs) sur le risque d'ostéopathie à bas remodelage par inhibition de la croissance des ostéoblastes.

## II – PATIENTS ET METHODES

Nous avons sélectionné un groupe de 13 patients diabétiques dialysés (6 patients en DPCA, 7 patients en HD), âgés respectivement de 71,50 +/-7 ans et de 65 +/-4,55 ans (ns) dont l'ancienneté de dialyse est de 10,16 +/-1,94 mois versus 19,16 +/-6,58 mois ( $p<0,02$ ). Tous les patients sont supplémentés en carbonate de calcium. Les concentrations en calcium dans les bains d'HD sont de 1,50 mmol/l et dans les solutions de DP 1,25 mmol/l. Aucun des patients ne reçoit de vitamine D.

Les paramètres de surveillance incluent chez tous les patients : calcémie (mg/l), phosphorémie (mg/l), phosphatases alcalines totales (UI/l),  $\text{HCO}_3^-$  (mmol/l), ostéocalcine (ng/l), PTH intacte (pg/ml), 25OHD3 (ng/ml), 1,25OH2D3 (ng/ml), albuminémie (g/l), préalbuminémie (mg/100ml), nPCR, KT/V, aluminémie. Les index de glycosylation ont été évalués par le dosage de fructosamine ( $\mu\text{mol/l}$ ) et d'HbA1C (%) pour apprécier le contrôle à moyen terme du profil glycémique.

## III – RESULTATS

Chez les 13 patients diabétiques dialysés on note une concentration élevée des paramètres de glycation comme la fructosamine et l'HbA1C qui sont proportionnellement corrélés à la baisse des taux de PTH ( $p<0,05$   $r=0,48$  ;  $p<0,07$   $r=0,44$ ), (fig 1, fig 2). Cette baisse des taux de PTH est plus importante en DPCA qu'en HD avec des valeurs respectives à 80,16 +/-49,69 pg/ml vs 121,50 +/- 71,02 pg/ml ( $p<0,05$ ).

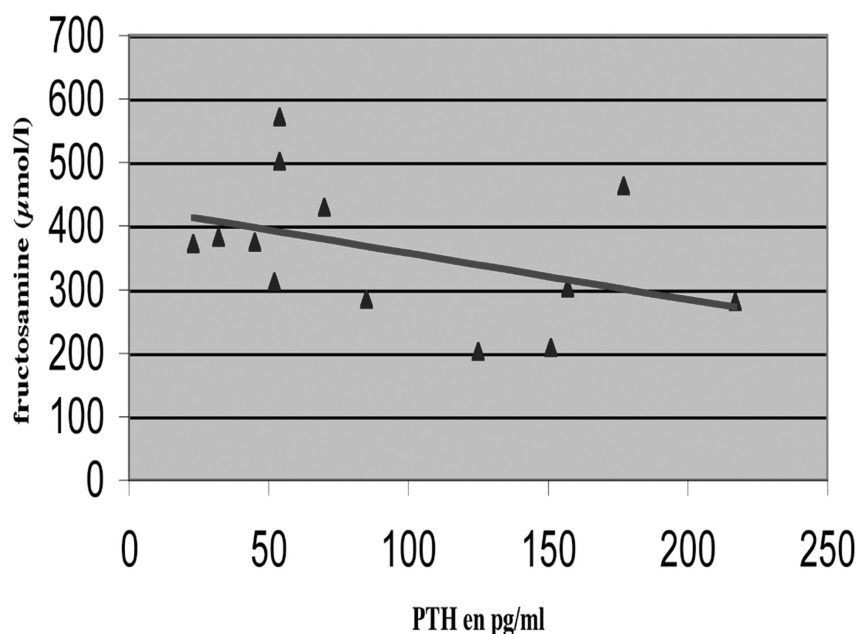


Fig. 1 : Corrélation entre la PTH et la Fructosamine

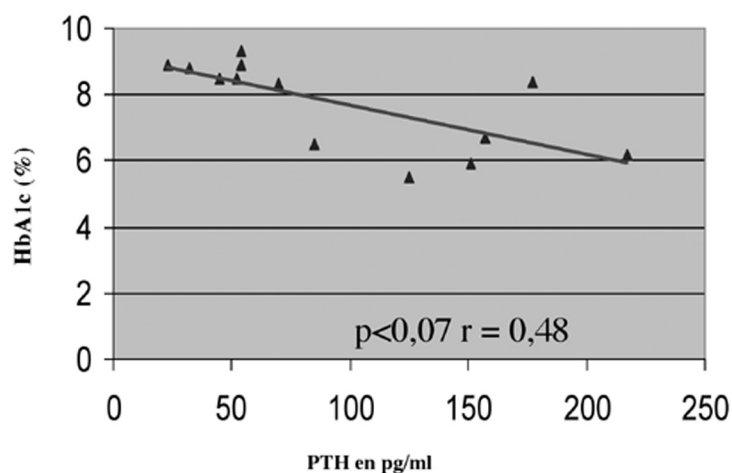


Fig. 2 : Corrélation entre la PTH et l'HbA1c

Cette différence peut s'expliquer par le fait que la phosphorémie moyenne est plus basse en DP par comparaison à l'HD ( $51,16 \pm 8,01$  mg/l vs  $70,66 \pm 8,04$  mg/l ;  $p < 0,02$ ) et une bicarbonatémie normalisée en DPCA ( $27 \pm 3,22$  mmol/l vs  $19,33 \pm 2,06$  mmol/l ;  $p < 0,02$ ). Les paramètres nutritionnels sont similaires dans les 2 techniques DP vs HD en ce qui concerne l'albumine et le nPCR. Par contre, la pré-albumine est plus basse en DP (tableau I). Le kt/V est significativement plus élevé en DP vs HD ( $2,23 \pm 0,25$  vs  $1,55 \pm 0,25$  ;  $p < 0,003$ ).

Les dosages de dérivés vitaminiques D (25 et 1,25) sont diminués dans les 2 groupes DP vs HD ( $10,48 \pm 5,84$  ng/ml vs  $14,73 \pm 4,78$  ; (ns) ; et  $4,51 \pm 1,55$  ng/ml vs  $8,31 \pm 9,17$  ; (ns). La calcémie, l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines ne sont pas différentes dans les 2 groupes (Tableau I). L'aluminémie est normale.

*Tableau I : paramètres biologiques HD vs DP ; ca (mg/l), ph (mg/l), PTH (pg/ml), phosph alc (UI/l), ostéocalcine (ng/ml), 25OHD (ng/ml), 1,25OHD (ng/ml), HCO<sub>3</sub> (meq/l), fructosamine ( $\mu$ M/l), albumine (g/l), préalbumine (mg/100ml)*

|                  | <b>HD (n:7)</b>     | <b>DP (n:6)</b>     | <b>p</b> |
|------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Calcium          | 90 $\pm$ 2,75       | 92,50 $\pm$ 5,73    | ns       |
| Phosphore        | 70,66 $\pm$ 8,04    | 51,16 $\pm$ 8,01    | p<0,02   |
| PTH intacte      | 121,5 $\pm$ 71,02   | 80,16 $\pm$ 49,70   | p<0,05   |
| Phosphat alc     | 197,33 $\pm$ 56,84  | 188,83 $\pm$ 39,100 | ns       |
| Ostéocalcine     | 37,50 $\pm$ 41,73   | 18,50 $\pm$ 11,87   | ns       |
| 25OHD            | 14,73 $\pm$ 4,78    | 10,48 $\pm$ 5,84    | ns       |
| 1,25OHD          | 8,31 $\pm$ 9,17     | 4,51 $\pm$ 1,55     | ns       |
| HCO <sub>3</sub> | 19,33 $\pm$ 2,06    | 27 $\pm$ 3,22       | p<0,02   |
| Fructosamine     | 424,83 $\pm$ 113,89 | 292 $\pm$ 75,81     | p<0,07   |
| HbA1c            | 7,96 $\pm$ 1,23     | 7,30 $\pm$ 1,50     | ns       |
| Albumine         | 35,83 $\pm$ 3,37    | 35,66 $\pm$ 1,63    | ns       |
| Préalbumine      | 32,50 $\pm$ 4,55    | 26,66 $\pm$ 1,86    | p<0,01   |
| nPCR             | 1,10 $\pm$ 0,17     | 1,20 $\pm$ 0,09     | ns       |
| Kt/V             | 1,55 $\pm$ 0,25     | 2,23 $\pm$ 0,25     | p<0,003  |

#### **IV- DISCUSSION**

Il est bien établi que la dépression du taux sérique de PTH semble avoir un effet prédictif d'hyporemodelage osseux (2, 5, 10, 13). Cette suppression suggère la présence d'autres facteurs que la PTH qui activeraient les ostéoclastes chez certains patients diabétiques dialysés parmi lesquelles on retient les cytokines urémiques et/ou métaboliques toxiques incluant les AGEs dans ce désordre (1, 8, 9). Les données expérimentales récentes de Yamamoto T et collaborateurs (1) confirment chez les patients urémiques diabétiques un rôle potentiel de ces AGEs dans la pathogénie de l'ostéopathie à turnover bas et notamment dans l'ostéopathie adynamique par inhibition de l'activité ostéoclastique avec freinage de la sécrétion de la PTH en réponse à l'hypocalcémie. Les AGEs agiraient comme un antagoniste de la PTH. Cette baisse du taux de PTH est plus importante en DP qu'en HD comme l'ont rapporté Sherrard et Torrès (3, 4).

Cette différence peut s'expliquer par le fait que la calcémie est en moyenne plus élevée et plus stable chez les patients en DP par comparaison à l'HD pour une même concentration en calcium dans le dialysat, alors que la phosphorémie est plus basse. Ceci a pour conséquence l'inhibition excessive de la sécrétion de la PTH chez ces patients (3, 6, 7). L'acidose métabolique est connue comme facteur affectant le remodelage osseux et elle est mieux contrôlée en DP qu'en HD, notamment avec les solutions biocompartimentales associant bicarbonate-lactate (7, 11). En ce qui concerne l'influence de la diététique sur le remodelage osseux (13), dans notre étude les paramètres nutritionnels biologiques étaient normaux pendant le suivi.

## **V - CONCLUSION**

Les valeurs élevées de fructosamine et d'HbA1C dans ce petit groupe de patients diabétiques dialysés pourraient être le reflet de taux plus élevés de produits de glycation avancée responsables d'un effet suppressif de la PTH avec une diminution de sa réponse osseuse, à côté d'autres cytokines urémiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - YAMAMOTO T , OZONO K , MIYAUCHI A, KAZAYAMO S et al.  
Role of advanced glycation end-products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy.  
Am J Kidney Dis 2001, 38 (suppl 4) :s161-164.
- 2 - GAL. MOSCOVICI A, POPOVTZER MM.  
Parathyroid hormone independant osteoclastic resorptive bone disease in heamodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 2002, 17:620-624.
- 3 - TORRES A, LORENZO V, HERNANDEZ D, RODRIGUEZ JC et al.  
Bone disease in predialysis-haemodialysis and CAPD patients : evidence of a better bone response to PTH.  
Kidney Int 1995, 47:1434-1442.
- 4 - SHERRARD DJ, HERCZ G, PEI Y, MALONEY NA, et al.  
The spectrum of bone disease in end stage renal failure : an evolving disorder.  
Kidney Int 1993, 43:436-442.
- 5 - FAUGERE M, GENG Z, GOO P, CANTORE T, MALLUCHE HHI  
The 1-84 ; 7-84 PTH ratio for determination of bone turnover in chronically dialysed patients.  
J Am Soc Nephrol in press 2000 Abstracts Supplement A2924
- 6 - ELKINGTON JR,  
Hydrogen ion turn over in health and disease.  
Ann Intern Med 1972, 57:660-680.
- 7 - LEFEBVRE A, DE VERNEJOUL MC, GUERIN J et al.  
Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy.  
Kidney Int 1989, 36:1112-1118.
- 8 - LAMEIRE N, VANHOLDER R, DE SMET R,  
Uremic toxins and peritoneal dialysis.  
Kidney Int 2001, 59 (suppl 78):s292-297.
- 9 - DRÜEKE T.  
Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure.  
J Am Soc Nephrol 2000, 11:1141-1152.
- 10 - DRÜEKE T.  
Pathophysiologie et traitement de l'ODR : aspects nouveaux.  
XXVIII ème séminaire d'Uro- Néphrologie 2002, 28:46-49.
- 11 - RYCKELYNCK JP, FERIANI M, PASSLICK-DEETJEN J, JAECKLE-MEYER I.  
DP patients need for bicarbonate 34 vs 39 mmol/l bicarbonate containing solution.  
Nephrol Dial Transplant 1998, 13: A236.

12 - WEINREICH T, RAMBAUSEK M, RITZ E.

Is control of secondary hyperparathyroidy optimal with the currently used calcium concentration in the CAPD fluid .

Nephrol Dial Transplant 1991, 6:843-845.

13 - LAFARGE –PROUST MH, COMBE C, BARTHE N, APARICIO M.

Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in non dialysed uremic patients after long term protein and phosphorus restriction.

J Clin Endoc Metab 1999, 84:512-519.