

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας σε χρόνια αιμοκαθαιρόμενους μη διαβητικούς ασθενείς κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης

ΣΚΟΠΟΣ Οι χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, οι οποίες προδιαθέτουν σε αυτόματες υπογλυκαιμίες. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας και της βαρύτητας της υπογλυκαιμίας σε μη διαβητικούς, χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς κατά τη διάρκεια συνεδρίας με διάλυμα χωρίς γλυκόζη. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 49 χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι, μη διαβητικοί, ασθενείς (27 άνδρες, 22 γυναίκες), ηλικίας $54,9 \pm 15,2$ ετών και υπό αιμοκάθαρση για 45 ± 25 μήνες. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης αιμοκαθαίρονταν μέσω αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, είχαν αιματοκρίτη $\geq 32\%$, δεν έπασχαν από στεφανιαία ή άλλη σοβαρή αγγειακή νόσο και δεν ελάμβαναν φάρμακα, τα οποία θα μπορούσαν να διαταράξουν το μεταβολισμό της γλυκόζης ή να συγκαλύψουν τις κλινικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας. Η αιμοκάθαρση διενεργήθηκε με φίλτρα χαμηλού συντελεστή υπερδιήθησης. Κατά την έναρξη της μελέτης, έγινε πλήρης βιοχημικός έλεγχος και προσδιορισμός αιματοκρίτη, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ινσουλίνης ορού και δείκτη μάζας σώματος (BMI). Έλεγχος σακχάρου αίματος έλαβε χώρα στα 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 και 240 min μετά την έναρξη της κάθαρσης και προσδιορισμός ινσουλίνης ορού στα 60, 120, 180 και 240 min. Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος έγινε με βάση την αντίδραση της οξειδάσης και της ινσουλίνης με ραδιοανοσολογική (RIA) μέθοδο. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** 17 ασθενείς (9 άνδρες, 8 γυναίκες), δηλαδή ποσοστό 34,7%, παρουσίασαν υπογλυκαιμία (σακχάρου αίματος < 60 mg/dL). Σε 3 ασθενείς, η υπογλυκαιμία ήταν σοβαρή και συμπτωματική και οδήγησε στη διακοπή της δοκιμασίας. Στους υπόλοιπους 14 ασθενείς, η υπογλυκαιμία ήταν μικρού βαθμού και ασυμπτωματική. Σε όλους τους χρόνους, οι σχέσεις ινσουλίνης ορού-σακχάρου αίματος, BMI-ινσουλίνης ορού και BMI-σακχάρου αίματος ήταν θετικές και στατιστικά σημαντικές. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους, μη διαβητικούς ασθενείς της μελέτης μας και κατά τη διάρκεια συνεδρίας αιμοκάθαρσης με διάλυμα χωρίς γλυκόζη, η υπογλυκαιμία ήταν αρκετά συχνή και, στο μεγαλύτερο ποσοστό, ασυμπτωματική.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν συχνά διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, όπως αύξηση της περιφερικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, μειωμένη ευαισθησία των β-κυττάρων, μείωση του καταβολισμού της ινσουλίνης, μειω-

μένη γλυκονογένεση και γλυκογονόλυση,^{1,2} αποτέλεσμα των οποίων είναι η εκδήλωση, μερικές φορές, αυτόματων υπογλυκαιμιών. Οι ανωτέρω διαταραχές φαίνεται να βελτιώνονται με την αιμοκάθαρση^{3,4} και τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης⁵ και καρνιτίνης,⁶ ενώ

Π. Καλοχαιρέτης,¹
Α. Δρούζας,¹
Η. Βλήμης,¹
Ι. Μακρυνιώτου,¹
Σ. Ζερμπαλά,¹
Π. Δασκαλοπούλου,²
Κ. Μπλήτσα³

¹Νεφρολογικό Τμήμα,
²Βιοχημικό Εργαστήριο, ΠΓΝ Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια, Πειραιάς
³Νεφρολόγος

Incidence of hypoglycemia
in long-term hemodialysed
non-diabetic patients during dialysis
with glucose-free dialysate

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμοκάθαρση
Διάλυμα χωρίς γλυκόζη
Υπογλυκαιμία

Υποβλήθηκε 20.3.2001
Εγκρίθηκε 21.12.2001

επιδεινώνονται με την ανάπτυξη του συχνά εμφανιζόμενου στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους^{3,5,7} ασθενείς δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και τη χρήση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. β-αναστολείς). Η καθιέρωση της χρήσης διαλυμάτων αιμοκάθαρσης χωρίς γλυκόζη, η μη λήψη τροφής κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης για την αποφυγή υποτασικών επεισοδίων και η συχνή υποθρεψία των χρόνια αιμοκαθαιρομένων ευνοεί την εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης. Οι υπογλυκαιμίες αυτές είναι συνήθως ήπιες και ασυμπτωματικές, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση και τον ακριβή υπολογισμό της συχνότητάς τους. Να σημειωθεί ότι η εμφάνιση υπογλυκαιμίας μειώνει την ικανότητα αντίληψης και νευροενδοκρινικής απάντησης σε επόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια,⁸⁻¹⁰ ενώ τα συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρεται ότι, σε διαβητικούς ασθενείς, προκαλούν μόνιμες διαταραχές της αιμάτωσης του εγκεφάλου¹¹ και μείωση των ανώτερων λειτουργιών του,^{12,13} άποψη όμως την οποία αντικρούουν άλλοι ερευνητές.¹⁴⁻¹⁶ Στη μελέτη αυτή, ερευνήσαμε τη συχνότητα και βαρύτητα της υπογλυκαιμίας σε χρόνιους μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (ΑΜΚ-ασθενείς) κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης με διάλυμα μηδενικής περιεκτικότητας σε γλυκόζη και συσχετίσαμε τα επίπεδα του σακχάρου αίματος με την ινσουλίνη ορού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 49 μη διαβητικοί, χρόνια ΑΜΚ-ασθενείς (27 άνδρες, 22 γυναίκες), ηλικίας $54,9 \pm 15,2$ ετών (διακύμανση 32–79 έτη) και υπό αιμοκάθαρση για 45 ± 25 μήνες (διακύμανση 9–150 μήνες). Στους ασθενείς έγινε ανάλυση της μεθοδολογίας και του σκοπού της μελέτης, καθώς και λεπτομερής αναφορά στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και η συμμετοχή τους ήταν αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης. Ως υπογλυκαιμία θεωρήθηκε η διαπίστωση σακχάρου αίματος < 60 mg/dL. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν αιματοκρίτη $\geq 32\%$, δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο, σοβαρή αγγειοπάθεια, οξεία νόσο (π.χ. λοίμωξη) ή ηπατική ανεπάρκεια και έφεραν, ως αγγειακή προσπέλαση, αρτηριοφλεβική αναστόμωση (fistula ή μόσχευμα). Οι ασθενείς της μελέτης δεν έλαβαν φάρμακα που θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας ή να συγκαλύψουν τις κλινικές εκδηλώσεις της (β-αναστολείς, ηρεμιστικά). Κριτήριο για το χαρακτηρισμό των ασθενών ως μη διαβητικών ήταν η έλλειψη ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη, οι φυσιολογικές τιμές σακχάρου αίματος νηστείας και οι φυσιολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Τις πρώτες πρωινές ώρες, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση τετράωρης διάρκειας με διάλυμα διπτανθρακικών χωρίς γλυκόζη, νηστικοί. Για την αιμοκάθαρση χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα χαμηλής διαπερατότητας (low-flux), ενώ, κατά τη διάρκειά της, αποφεύγεται η λήψη τροφής. Η παρακολούθηση των ασθενών (ιατρική και νοσηλευτική) ήταν συνεχής, η δε εμφάνιση σοβαρής, συμπτωματικής υπογλυκαιμίας

είχε ως επακόλουθο τη διακοπή της δοκιμασίας. Κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης (χρόνος 0) λαμβάνονταν δείγματα αίματος για γενική εξέταση αίματος και βιοχημικό έλεγχο (περιλαμβανομένου και του σακχάρου αίματος), καθώς και για προσδιορισμό ινσουλίνης ορού και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Έλεγχος σακχάρου αίματος γινόταν ανά 15 min την πρώτη ώρα, ανά 30 min τη δεύτερη και τρίτη ώρα και στο τέλος της τετράωρης συνεδρίας, ενώ ο προσδιορισμός της ινσουλίνης γινόταν στα 60, 120, 180 και 240 min. Η μέτρηση της ινσουλίνης ορού έγινε με ραδιοανοσολογική (RIA) μέθοδο, σε pmol/L, και του σακχάρου αίματος με βάση την αντίδραση της οξειδάσης, σε mg/dL. Για τις μετρήσεις των υπόλοιπων εργαστηριακών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν οι συνήθεις εργαστηριακές μέθοδοι. Τέλος, στη μελέτη απαιτήθηκε ο υπολογισμός και του δείκτη μάζας σώματος (BMI), βάσει του τύπου $BMI = \frac{B\Sigma}{\text{Υψος}^2}$. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία t (t-test) για τη σύγκριση των μέσων τιμών, ενώ για την αξιολόγηση της στατιστικής συσχέτισης των διαφόρων δεικτών και παραμέτρων προσδιορίστηκε ο παραμετρικός συντελεστής r.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 49 ασθενείς, που έλαβαν μέρος στη μελέτη, 17 (34,7%) παρουσίασαν υπογλυκαιμία. Η κατανομή κατά φύλο ήταν 9 άνδρες και 8 γυναίκες. Από τους 17 ασθενείς, 5 εμφάνισαν υπογλυκαιμία την πρώτη ώρα, 7 τη δεύτερη, ένας την τρίτη και 4 την τέταρτη. Η ομάδα των υπογλυκαιμικών ασθενών ήταν ηλικίας $57 \pm 18,5$ ετών, με BMI $21,7 \pm 2,4$ και χρόνο αιμοκάθαρσης 45 ± 25 μήνες. Σημειώνουμε ότι σε τρεις ασθενείς της ομάδας αυτής διακόπηκε η δοκιμασία λόγω βαριάς, συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Έτσι, για την ομάδα των υπογλυκαιμικών ΑΜΚ-ασθενών, τα αποτελέσματα της τρίτης ώρας αναφέρονται σε 15 ασθενείς και της τέταρτης σε 14. Η ομάδα των χρόνια ΑΜΚ-ασθενών, που διατήρησαν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου αίματος καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, ήταν πολυπληθέστερη, αποτελούμενη από 18 άνδρες και 14 γυναίκες (σύνολο 32 ασθενείς, 65,3%). Οι ασθενείς της ομάδας αυτής ήταν ηλικίας $53,2 \pm 13$ ετών, με BMI $24,87 \pm 5,4$ και χρόνο αιμοκάθαρσης 43 ± 28 μήνες. Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα αποτελέσματα του σακχάρου αίματος, της ινσουλίνης ορού και του λόγου σακχάρου αίματος/ινσουλίνη ορού, τόσο για την ομάδα των υπογλυκαιμικών όσο και για την ομάδα των ευγλυκαιμικών ΑΜΚ-ασθενών. Για λόγους πρακτικούς, αναγράφονται οι τιμές του σακχάρου αίματος μόνο κατά τους χρόνους 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 και 240 min. Στην ομάδα των υπογλυκαιμικών χρόνια ΑΜΚ-ασθενών παρατηρήθηκε προοδευτική πώση των επιπέδων του σακχάρου αίματος, η οποία συνοδευόταν από παράλληλη μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης ορού. Οι διαφορές του σακχάρου αίματος με-

Πίνακας 1. Αποτελέσματα του σακκάρου αίματος, της ινσουλίνης ορού και του λόγου σακκάρου αίματος/ινσουλίνη ορού στους ασθενείς της μελέτης.

	Χρόνος (min)							
	0	30	60	90	120	150	180	240
<i>Υπογλυκαιμικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς</i>								
Σάκχαρο	84±14	75±12	67±11	63±9	59±10	51±7	55±9	50±6
Ινσουλίνη	8,3±3		6,7±3		7,7±3		7,6±3	7,5±3
Σάκχαρο/ινσουλίνη	11,3±4		16±8		9,6±7		7,1±4	9±6,3
<i>Ευγλυκαιμικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς</i>								
Σάκχαρο	92±18	90±14	85±11	84±9	81±10	80±9	79±10	77±12
Ινσουλίνη	16±15		11±19		11±16		11±16	11±5
Σάκχαρο/ινσουλίνη	8,5±5		10±15		9,6±5		9,5±6	8,6±5

ταξύ της αρχικής τιμής (0) και των υπόλοιπων μετρήσεων έδειξε ότι η διαφορά ήταν στατιστικά λίαν σημαντική ($P<0,001$). Αντίθετα, στατιστικά μη σημαντικές ήταν οι διαφορές των επιπέδων της ινσουλίνης στο χρόνο 0 και στους υπόλοιπους χρόνους. Η στατιστική σύγκριση του λόγου σακκάρου αίματος/ινσουλίνη ορού έδειξε ότι οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές. Όσον αφορά την ομάδα των ευγλυκαιμικών χρόνια AMK-ασθενών, το σάκχαρο αίματος παρουσίασε προοδευτική μείωση, διατηρούμενο όμως σε φυσιολογικά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η σύγκριση της αρχικής τιμής του σακκάρου αίματος (0) με τις τιμές των υπόλοιπων χρόνων έδειξε ότι στατιστικά λίαν σημαντική ($P<0,001$) ήταν η διαφορά μεταξύ 0–240 min, στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ 0–180 min ($P<0,01$) και 0–120 min ($P<0,05$), ενώ η διαφορά μεταξύ 0–60 min ήταν στατιστικά μη σημαντική. Η διαφορά των επιπέδων ινσουλίνης, στους διάφορους χρόνους, ήταν στατιστικά μη σημαντική ($P=NS$), όπως και η διαφορά του λόγου σακκάρου αίματος/ινσουλίνη ορού. Στον πίνακα 2 αναγράφονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων και για τις δύο ομάδες των ασθενών της μελέτης. Παρατηρούμε ότι, στην ομάδα των υπογλυκαιμικών AMK-ασθενών, στατιστικά σημαντικές ήταν οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ BMI-ινσουλίνης ορού ($P<0,001$ σε όλους τους χρόνους), BMI-σακκάρου αίματος ($P<0,001$ σε όλους τους χρόνους) και σακκάρου αίματος-ινσουλίνης ορού ($P<0,001$ στα 0 και 60 min, $P<0,01$ στα 120 και 180 min και $P<0,05$ στα 240 min). Στην ομάδα των ευγλυκαιμικών χρόνια AMK-ασθενών, θετικές, στατιστικά λίαν σημαντικές ($P<0,001$) ήταν οι συσχετίσεις του BMI προς την ινσουλίνη ορού και το σάκχαρο αίματος για όλους τους χρόνους της μελέτης. Η συσχέτιση των τιμών του σακκάρου αίματος προς τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική για όλους τους χρόνους της μελέτης, αλλά ο

Πίνακας 2. Αποτελέσματα των στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων των διαφόρων παραμέτρων των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της μελέτης. Όλες οι συσχετίσεις ήταν θετικές.

<i>Υπογλυκαιμικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς</i>	
Σακκάρου-ινσουλίνης	0, 60 min: $P<0,001$, 120, 180 min: $P<0,01$, 240 min: $P<0,05$
BMI-ινσουλίνης	0, 60, 120, 180, 240 min: $P<0,001$
BMI-σακκάρου	0, 60, 120, 180, 240 min: $P<0,001$
<i>Ευγλυκαιμικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς</i>	
Σακκάρου-ινσουλίνης	0: $P<0,001$, 60, 120, 240 min: $P<0,05$, 180 min: $P<0,01$
BMI-ινσουλίνης	0, 60, 120, 180, 240 min: $P<0,001$
BMI-σακκάρου	0, 60, 120, 180, 240 min: $P<0,001$

βαθμός της σημαντικότητας κυμάνθηκε από λίαν σημαντικός ($P<0,001$) στο χρόνο 0 έως σημαντικός στους χρόνους 60, 120, 240 ($P<0,05$) και 180 min ($P<0,01$).

Όπως αναφέρθηκε, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν, κατά την έναρξη της μελέτης (χρόνος 0), σε βιοχημικό έλεγχο (ουρία αίματος, κρεατινίνη ορού, ηλεκτρολύτες ορού, τρανσαμινάσες ορού, λευκώματα ορού, ασβέσιο αίματος και φωσφόρος ορού). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ υπογλυκαιμικών και ευγλυκαιμικών ασθενών. Επίσης, στατιστικά μη σημαντικές ήταν οι διαφορές του αιματοκρίτη και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο ομάδων. Στην αξιολόγηση της σύγκρισης αυτής θα πρέπει να αναφερθεί ο περιοριστικός παράγοντας της άνισης κατανομής του αριθμού των ασθενών στις δύο ομάδες (32 έναντι 17).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας, σημαντικό ποσοστό (34,7%) των μη διαβητικών χρόνια AMK-ασθενών παρουσίασαν υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρ-

σης με διάλυμα χωρίς γλυκόζη, η οποία πιθανώς οφείλεται σε διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, αλλά και της ινσουλίνης, οι οποίες συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.^{1,2,17} Παράγοντες όπως η κακή θρέψη, οι λοιμώξεις και η λήψη ορισμένων φαρμάκων (π.χ. β-αναστολείς) αυξάνουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η ένταξη των ασθενών σε πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης συνεπάγεται ορισμένες διαφοροποιήσεις, μερικές από τις οποίες μειώνουν και άλλες αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Η κάθαρση των ουραιμικών τοξινών, η βελτίωση του εσωτερικού περιβάλλοντος και η καλύτερη διατροφή βελτιώνουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων,^{3,4} ενώ, επιπρόσθετα, η καθολική σχεδόν χρήση της ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης φαίνεται ότι δρα ευνοϊκά στη ρύθμιση του σακχάρου,⁵ αν και η άποψη αυτή βρίσκει εκ διαμέτρου αντίθετους άλλους ερευνητές.¹⁸ Στη μελέτη μας, σε όλους τους ασθενείς χορηγήτο ερυθροποιητίνη σε διάφορες δόσεις, ενώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς δεν ελάμβαναν άλλα φάρμακα, τα οποία θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η τεχνολογική βελτίωση των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης (ρύθμιση της υπερδιήθησης με την εφαρμογή αρνητικής πίεσης) και η διαπίστωση ότι η χρήση διαλύματος αιμοκάθαρσης με γλυκόζη οδηγούσε σε διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων και προκαλούσε, ενίοτε, υπεροσμωτικότητα,¹⁹ οδήγησε στην καθολική, σχεδόν, διακοπή της χρήσης γλυκόζης στο διάλυμα αιμοκάθαρσης. Αποτέλεσμα αυτής της πρακτικής είναι η απώλεια γλυκόζης κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης, η ποσότητα της οποίας ανέρχεται σε 6 g/ώρα, δηλαδή σε συνολική απώλεια 24–30 g, ανάλογα με τη διάρκεια της συνεδρίας (4 ή 5 ώρες).^{20,21} Η απώλεια κατεχολαμινών κατά την ΑΜΚ, λόγω του μικρού μοριακού τους βάρους, δεν θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια των υπογλυκαιμιών της αιμοκάθαρσης, αφού και μικρή σε μέγεθος είναι και δεν διαφέρει μεταξύ υπογλυκαιμικών και ευγλυκαιμικών αιμοκαθαιρομένων.²²

Το ποσοστό (34,7%) των ασθενών της μελέτης μας που παρουσίασαν υπογλυκαιμία είναι αρκετά ψηλό, εάν ληφθεί υπόψη το όριο για τον καθορισμό της υπογλυκαιμίας (60 mg/dL). Οι Jackson et al,²² σε παρόμοια μελέτη, διαπίστωσαν υπογλυκαιμία σε ποσοστό 42,85% την πρώτη ώρα της αιμοκάθαρσης, αλλά με όρια που ήταν σαφώς ψηλότερα (72 mg/dL). Από τους 17 ασθενείς που εμφάνισαν υπογλυκαιμία, 5 (29,48%) παρουσίασαν παθολογικά χαμηλά επίπεδα σακχάρου την πρώτη ώρα, 7 (41,18%) τη δεύτερη, ένας την τρίτη (5,88%) και 4 (23,46%) την τέταρτη ώρα. Σε 3 ασθενείς (δύο κατά τη δεύτερη και ένας

κατά την τρίτη ώρα), η υπογλυκαιμία ήταν σοβαρή (γλυκόζη αίματος <45 mg/dL) και η δοκιμασία διακόπηκε. Στους υπόλοιπους ασθενείς, η υπογλυκαιμία ήταν ήπια (50–59 mg/dL) και ασυμπτωματική, γεγονός που επέτρεψε, λαμβανομένης υπόψη και της εντατικής παρακολούθησης των ασθενών, τη συνέχιση της δοκιμασίας. Παρά το γεγονός ότι η μεγάλη διαφορά του αριθμού των υπογλυκαιμικών και ευγλυκαιμικών ασθενών (17 έναντι 32) δεν επιτρέπει τη στατιστική σύγκριση, είναι εμφανής η αναμενόμενη μεγαλύτερη ηλικία των υπογλυκαιμικών (διάμεση ηλικία 63, έναντι 57 έτη). Ο χρόνος αιμοκάθαρσης των δύο ομάδων ήταν παραπλήσιος (45±25 έναντι 43±28 μήνες), ενώ ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα των ευγλυκαιμικών ασθενών (24,87±5,4 έναντι 21,7±12,41). Η έλλειψη προσδιορισμού όλων των δεικτών θρέψης δεν μας επιτρέπει να συμπεράνουμε εάν η θρέψη των ευγλυκαιμικών ασθενών ήταν καλύτερη της θρέψης των υπογλυκαιμικών. Πάντως, κλινικά εμφανή διαταραχή της θρέψης ή υπολευκωματιναιμία δεν παρουσίαζε κανένας ασθενής. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος, τα οποία σημείωσαν και στις δύο ομάδες προοδευτική μείωση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, παρέμειναν χαμηλότερα στους υπογλυκαιμικούς ασθενείς σε όλους τους χρόνους της μελέτης. Οι διαφορές μεταξύ αρχικής τιμής και επιπέδων σακχάρου αίματος στους άλλους χρόνους ήταν στατιστικά σημαντικές σε όλους τους χρόνους και για τις δύο ομάδες. Παρόμοια πτωτική πορεία ακολούθησαν και τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού και στις δύο ομάδες, ως αποτέλεσμα (προφανώς) της προσπάθειας προσαρμογής του οργανισμού στα συνεχώς μειούμενα επίπεδα του σακχάρου αίματος. Τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού ήταν, καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, ψηλότερα στην ομάδα των ευγλυκαιμικών ασθενών, εύρημα που συμφωνεί με τα αποτελέσματα παρόμοιας μελέτης.²² Ο λόγος σακχάρου αίματος/ινσουλίνη ορού διατηρήθηκε σχετικά σταθερός κατά τη διάρκεια της συνεδρίας στους ευγλυκαιμικούς, ενώ παρουσίασε προοδευτική μείωση στους υπογλυκαιμικούς ασθενείς. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι, παρά την προοδευτική μείωση της ινσουλίνης ορού, τα επίπεδά της ήταν ψηλότερα από τα αναμενόμενα λόγω της συνεχούς μείωσης των επιπέδων του σακχάρου αίματος. Οπωσδήποτε, το εύρημα αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Θετικές και στατιστικά λίαν σημαντικές ήταν οι συσχετίσεις μεταξύ BMI-σακχάρου αίματος και BMI-ινσουλίνης ορού, εύρημα συμβατό με την άποψη του Sherwin²³ ότι η αύξηση του σωματικού βάρους συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων του σακχάρου και της ινσουλίνης ορού.

Στο μεγαλύτερο ποσοστό (14/17, 82,35%) των ασθενών της μελέτης μας, οι υπογλυκαιμίες ήταν ασυμπτωματικές. Το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μεγαλύτερο του

αναφερομένου 54,6% σε παρόμοια μελέτη.²² Σε άλλες, όμως, μελέτες αναφέρονται σοβαρές, συμπτωματικές υπογλυκαιμίες κατά την κάθαρση μη διαβητικών ασθενών με διάλυμα χωρίς γλυκόζη, κατά τη λήψη β-αναστολέων²⁴ ή σε ασθενείς με κακή θρέψη.²⁵ Η έλλειψη συμπτωμάτων στους περισσότερους ασθενείς μας θα πρέπει να αποδοθεί αφενός στη μικρού βαθμού υπογλυκαιμία και αφετέρου, πιθανώς, στην επαναλαμβανόμενη φύση των χαμηλών επιπέδων του σακχάρου αίματος, η οποία μειώνει τη δυνατότητα αντίληψης των επεισοδίων.^{8,10} Βεβαίως, το γεγονός ότι στους ασθενείς με ήπια υπογλυκαιμία δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση των επιπέδων του σακχάρου, υποδηλώνει ότι η κινητοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών (γλυκογονόλυση, νεογλυκογένεση) λειτούργησε αποτελεσματικά για τη συγκράτηση της στάθμης του σακχάρου αίματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι, κατά τη διάρκεια κάθαρσης με διάλυμα χωρίς γλυκόζη, παρατηρείται αύξηση της οξειδωσής των λιπαρών οξέων για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών.²⁶ Η επιπρόσθετα παρατηρούμενη, κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας, αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος εικάζεται ότι δρα προστατευτικά στο μετα-

βολισμό του εγκεφάλου, ο οποίος έχει την ικανότητα περαιτέρω μεταβολισμού του.²⁷ Κατά την αρχική φάση της μελέτης μας, επιχειρήθηκε ο προσδιορισμός του γαλακτικού οξέος ορού στους ασθενείς. Τα επίπεδα αυτού στον ορό ήταν φυσιολογικά, τόσο στους υπογλυκαιμικούς, όσο και στους ευγλυκαιμικούς ασθενείς. Ο προσδιορισμός διακόπηκε λόγω τεχνικών δυσκολιών στη μέτρηση του γαλακτικού οξέος του διαλύματος, το οποίο εύκολα απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση.

Συμπερασματικά, η υπογλυκαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή της αιμοκάθαρσης μη διαβητικών χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (με διάλυμα χωρίς γλυκόζη), όταν προσέρχονται και παραμένουν νησικοί κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Οφείλεται, κατά πάσα πιθανότητα, στην απώλεια γλυκόζης προς το διάλυμα, η οποία προσιθεται στον ήδη διαταραγμένο μεταβολισμό των υδατανθράκων, που παρουσιάζουν οι αιμοκαθαιρόμενοι. Σε επιλεγμένους ασθενείς, με συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαλύματος αιμοκάθαρσης με γλυκόζη.

ABSTRACT

Incidence of hypoglycemia in long-term hemodialysed non-diabetic patients during dialysis with glucose-free dialysate

P. KALOCHERETIS,¹ A. DROUZAS,¹ H. VLAMIS,¹ I. MAKRYNIOTOU,¹

S. ZERBALA,¹ P. DASKALOPOULOU,² K. MPLETSA³

¹Department of Nephrology, ²Laboratory of Biochemistry,

"Ag. Panteleimon" District General Hospital, Nicaea, Pireaus, Greece, ³Nephrologist

Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(2):161-166

OBJECTIVE Disturbances of carbohydrate metabolism are common in chronic hemodialysis patients and predispose to spontaneous hypoglycemia. The aim of the study was the estimation of the incidence and severity of hypoglycemia in non-diabetic, chronic hemodialysis patients during hemodialysis with glucose-free dialysate. **METHOD** We studied 49 chronic hemodialysis, non diabetic patients (27 males, 22 females), 54.9±15.2 years of age and on hemodialysis for 45±25 months. All patients had a well-functioning arteriovenous fistula or graft, had Ht ≥32%, did not suffer from coronary or other serious vascular disease and received no drugs that could influence carbohydrate metabolism or hypoglycemia perception. All sessions were performed with low-flux dialyzers. Blood sugar was measured at 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 and 240 minutes and serum insulin at hourly intervals. We also estimated Body Mass Index (BMI). Blood glucose was measured with oxidase-based reaction and serum insulin with a radioimmunoassay (RIA) method. **RESULTS** Hypoglycemia (blood sugar <60 mg/dL) was observed in 17 patients (34.7%), 9 males-8 females. In 3 patients, hypoglycemia was severe and symptomatic and study was discontinued. In the rest 14 patients, hypoglycemia was mild and asymptomatic. At all measurements, correlations between serum insulin-blood sugar, BMI-serum insulin and BMI-blood sugar were positive and statistically significant. **CONCLUSIONS** In the chronic hemodialysis, non-diabetic patients of our study, hypoglycemia was common during hemodialysis session with glucose-free dialysate and, mainly, asymptomatic.

Key words: Glucose-free dialysate, Hemodialysis, Hypoglycemia

Βιβλιογραφία

1. SESH I A, MELIS A, PALA A, ORECCHIONI C, TEDDE R. Insulin resistance in the uremic patient. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1990, 66:993–999
2. AREM R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18:103–121
3. MAK RH, DE FRONZO RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992, 61:377–382
4. KOBAYASHI S, MAEJIMA S, IKEDA T, NAGASE M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:65–70
5. SPAIA S, PANGALOS M, ASKEPIDIS N, PAZARLOGLOU M, MAVROPOULOU E, THEODORIDIS S ET AL. Effect of short-term rHuEPO treatment on insulin resistance in hemodialysis patients. *Nephron* 2000, 84:320–325
6. GUNAL AI, CELIKER H, DONDER E, GUNAL SY. The effect of L-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 1999, 12:38–40
7. NADKARNI M, BERNIS JS, RUDNICK MR, COHEN RM. Hypoglycemia with hyperinsulinemia in a chronic hemodialysis patient following parathyroidectomy. *Nephron* 1992, 60:100–103
8. ROBINSON AM, PARKIN HM, MACDONALD IA, TATTERSALL RB. Antecedent hypoglycemia in non-diabetic subjects reduces the adrenaline response for 6 days but does not affect the catecholamine response to other stimuli. *Clin Sci* 1995, 89:359–366
9. MITRAKOU A, FANELLI C, VENEMAN T, PERRIELLO G, GALDERONE S, PLATANISIOTIS D ET AL. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993, 329:834–839
10. HELLER SR, CRYER PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991, 40:223–226
11. MACLEOD KM, HEPBURN DA, DEARY IJ, GOODWIN GM, DOUGALL N, EBMEIER KP ET AL. Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetologia* 1994, 37:257–263
12. WREDLING R, LEVANDER S, ADAMSON U, LINS PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycemia in man. *Diabetologia* 1990, 33:152–157
13. LANGAN SJ, DEARY IJ, HEPBURN DA, GRIER BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991, 34:337–344
14. RYAN CM, WILLIAMS TM, FINEGOLD DN, ORCHARD TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993, 36:329–334
15. REICHARD P, BERGLUND A, BRITZ A, LEVANDER S, ROSENQVIST U. Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 1991, 229:9–16
16. KRAMER L, FASCHING P, MADL C, SCHNEIDER B, DAMJANCIC P, WALD-JHAUSL ET AL. Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes* 1998, 47:1909–1914
17. TZAMALOUKAS AH, AVASTHI PS. Hypoglycemia during hemodialysis in diabetics treated with insulin. *Nephron* 1992, 61:470–471
18. RIGALLEAU V, BLANCHETIER V, APARICIO M, BAILLET L, SNEED J, DABADIE H. Erythropoietin can deteriorate glucose control in uraemic non insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Metab* 1998, 24:62–65
19. DENKER BM, CHERTOW GM, OWEN WF Jr. Hemodialysis. In: Brenner BM (ed) *The Kidney*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000: 2373–2453
20. FISCHBACH M, TERZIC J, COHEN B, COUSANDIER E, HAMEL G, BATTOUCHE D ET AL. Glucose-charged dialysate for children on hemodialysis: acute dialytic changes. *Pediatr Nephrol* 1998, 12:60–62
21. PARSONS FM, STEWART WK. The composition of dialysis fluid. In: Drukker W, Parsons FM, Maher JF (eds) *Replacement of renal function by dialysis*. Martinus Nijhoff Co, Boston, 1983:148–170
22. JACKSON MA, HOLLAND MR, NICHOLAS J, TALBOT M, SPENCER H, LODWICK R ET AL. Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999, 51:242–247
23. SHERWIN RS. Diabetes mellitus. In: Goldman L, Bennett JC (eds) *Cecil's Textbook of Medicine*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000:1263–1285
24. GRAJOWER MM, WALTER L, ALBIN J. Hypoglycemia in chronic hemodialysis patients: association with propranolol use. *Nephron* 1980, 26:126–129
25. MILLER JD, BROOM J, SMITH G. Severe hypoglycemia due to combined use of parenteral nutrition and renal dialysis. *Br Med J* 1982, 285:9–10
26. WATHEN RL, KESHAVIAH P, HOMMEYER P, CADWELL K, COMTY CM. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978, 31:1870–1875
27. MARAN A, CRANSTON I, LOMAS J, MACDONALD I, AMIEL SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycemia. *Lancet* 1994, 343:16–20

Corresponding author:

P. Kalocheritis, 19 Vas. Othonos Ave., GR-153 54 Athens, Greece