

## Υπογλυκαιμία στην αιμοκάθαρση: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Ξ.Θ. Ζήκου<sup>1</sup>  
Κ.Π. Κατωπόδη<sup>2</sup>

### Περίληψη

Η υπογλυκαιμία που συνοδεύει την χρόνια νεφρική νόσο και κυρίως όταν λαμβάνει χώρα κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, είναι ένα φαινόμενο πιο συχνό απ' ό,τι αρχικά είχε θεωρηθεί. Η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι είτε συμπτωματική, είτε ασυμπτωματική και παρατηρείται τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Αποτελεί δείκτη πολυσυστηματικής ανεπάρκειας με δυσσίωση προγνωστική σημασία. Η παθογένειά της είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει μηχανισμούς που αφορούν διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ορμονικές διαταραχές και μηχανισμούς ανακατανομής της κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

**Λέξεις κλειδιά:** αιμοκάθαρση, υπογλυκαιμία.

### Εισαγωγή

Ως υπογλυκαιμία χαρακτηρίζεται το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων οι οποίες οφείλονται στην χαμηλή συγκέντρωση της γλυκόζης του ορού. Ο ουδός –νηστείας– της υπογλυκαιμίας (γλυκόζη του ορού, κάτω από τον οποίο παρατηρείται εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας, κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα), είναι 53-55 mg/dl (2.9-3.0 mmol/L)<sup>1,2</sup>. Ωστόσο, ο ουδός της υπογλυκαιμίας για την εμφάνιση συμπτωμάτων και φυσιολογικών απαντήσεων που επάγονται από την υπογλυκαιμία, παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Οι νεφροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης. Η γλυκόζη παράγεται (γλυκονεογένεση) κυρίως στη φλοιώδη μούρα των νεφρών σε ποσοστό 20-25% της ημερήσιας παραγωγής. Στην νεφρική γλυκονεογένεση σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι κατεχολαμίνες οι οποίες σε μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι προκαλούν αυξημένη νεφρική πρόσληψη γλυκερόλης και γαλακτικού οξέος, ουσίες οι οποίες αποτελούν το υπόστρωμα (εκτός της γλουταμίνης και αλανίνης) για την παραγωγή της γλυκόζης<sup>3</sup>. Η γλυκαγόνη, αν και συγκαταλέγεται στις αντιορμονικές προς την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης, ορμόνες, δεν συμμετέχει στην παραγωγή γλυκόζης (γλυκονεογένεση), αλλά, συμβάλλει στην αποφυγή της εμφάνισης υπογλυκαιμίας με

<sup>1</sup> Νεφρολογικό Τμήμα  
Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
<sup>2</sup> Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου  
Άρτας

το να εμποδίζει την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς καθώς και στην μετατροπή της σε γλυκογόνο<sup>4</sup>.

Η γλυκόζη καταβολίζεται (γλυκόλυση) κυρίως στα κύτταρα της μυελώδους μοίρας των νεφρών<sup>5,6</sup>. Επιπρόσθετα, στους νεφρούς, καταβολίζονται διάφορα πεπτίδια τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης όπως, π.χ. η ινσουλίνη, σε ποσοστό 15-40% και η γλυκαγόνη, σε ποσοστό 10-30%<sup>7</sup>. Έτσι, επεισόδια υπογλυκαιμίας είναι δυνατόν να εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN)<sup>8</sup>. Στους ασθενείς με τελικό στάδιο XNN που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας που παρατηρούνται, είναι συχνότερα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση<sup>9</sup>, ειδικότερα δε κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης<sup>10-12</sup> και είναι περισσότερο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση<sup>11,13</sup>. Η υπογλυκαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική και συμβαίνει κυρίως κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης<sup>10,11,13</sup>. Ως γνωστό, οι ασθενείς με XNN, και ιδιαίτερα αυτοί που βρίσκονται σε στάδιο 5, εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία σε συνδυασμό με την καθυστερημένη απελευθέρωση αντιρροπιστικών ορμονών (όπως γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, κ.α.) έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας<sup>14</sup>. Η εμφάνισή της συχνά αποτελεί δείκτη υποκειμένης παθολογικής κατάστασης – εκτός της νεφρικής ανεπάρκειας – ο οποίος έχει δυοίωση πρόγνωση για τον ασθενή.

### Μεταβολισμός γλυκόζης

Η γλυκόζη είναι ένας πολυσακχαρίτης και ανήκει στην ομάδα των υδατανθράκων. Χρησιμοποιείται ως πηγή ενέργειας από τα βακτήρια ως τον άνθρωπο και είναι προϊόν φωτοσύνθεσης στα φυτά και σε μερικούς προκαρυωτικούς οργανισμούς. Σε φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί την μοναδική πηγή ενέργειας για τα εγκεφαλικά κύτταρα, ενώ καταναλώνεται από τους μύες κατά τα πρώτα στάδια της μυϊκής άσκησης. Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα κύτταρα του οργανισμού μπορεί να γίνει είτε μέσω αερόβιας είτε μέσω αναερόβιας μεταβολικής οδού. Η ποσότητα της γλυκόζης που βρίσκεται στο εξωκυττάριο διαμέρισμα (υδατικό τμήμα) είναι μικρή και υπολογίζεται σε περίπου 20 g (αντιστοιχεί σε 80 kcal)<sup>4</sup>. Για να εξασφαλισθεί η συνεχής παροχή γλυκόζης στους ι-

στούς, η γλυκόζη αποθηκεύεται στον οργανισμό ως γλυκογόνο, το οποίο σε περιόδους ανάγκης καταβολίζεται σε γλυκόζη μέσω της διαδικασίας της γλυκογονόλυσης. Ωστόσο, η ποσότητα του διαθέσιμου γλυκογόνου δεν είναι μεγάλη.

Περίπου 75 g γλυκογόνου βρίσκονται στο ήπαρ και 400 g στους μύες και μπορεί να παραμείνει ως κύριος προμηθευτής του οργανισμού σε γλυκόζη όχι περισσότερο από 16 ώρες<sup>4</sup>. Για το λόγο αυτό, ο οργανισμός μετατρέπει οργανικές ουσίες που δεν είναι υδαάνθρακες σε γλυκόζη, μέσω της διαδικασίας της γλυκονεογένεσης. Η γλυκονεογένεση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ ενώ σε περιόδους νηστείας στους νεφρούς<sup>4</sup>. Οι οργανικές ουσίες που συμμετέχουν στην παραπάνω διαδικασία, προέρχονται από την αερόβια (πυροσταφυλικό οξύ) και την αναερόβια (γαλακτικό οξύ) γλυκονεογένεση, καθώς και από τον καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών (αλανίνη) ή των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού (γλυκερίνη)<sup>4</sup>. Η θερμοδυναμική αξία των λιπαρών οξέων είναι μεγαλύτερη από αυτή των υδατανθράκων και μπορούν να υποστηρίξουν τον οργανισμό με αποθέματα ενέργειας για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, ένας άνδρας 70 Kg έχει περίπου 15 Kg λίπος αποθηκευμένο στο λιπώδη ιστό το οποίο αντιστοιχεί σε 130000 kcal.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης του ορού, αντανακλά την ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης, της χρησιμοποίησής της από τους ιστούς (γλυκόλυση) και της ενδογενούς παραγωγής της (γλυκονεογένεση). Η ομοιόσταση της γλυκόζης καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της έκκρισης της ινσουλίνης και των ορμονών που ανταγωνίζονται την δράση της όπως η γλυκαγόνη, η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες και η αυξητική ορμόνη<sup>4</sup>. Η ινσουλίνη εκκρίνεται από το πάγκρεας σε απάντηση της αύξησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού η οποία ακολουθεί ένα γεύμα, οδηγεί σε αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους ιστούς, αύξηση του ενδοκυττάριου καταβολισμού της και τέλος, αύξηση της σύνθεσης του γλυκογόνου. Αντίθετα, οι ορμόνες οι οποίες ανταγωνίζονται την ινσουλίνη, οδηγούν σε απελευθέρωση γλυκόζης από τον καταβολισμό του γλυκογόνου καθώς και στην *de novo* σύνθεση γλυκόζης<sup>4</sup>.

Ήπια υπογλυκαιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε υγιή άτομα κατά την διάρκεια μυϊκής άσκησης ή μετά από κατανάλωση αλκοόλ (αναστέλλει την γλυκονεογένεση), ενώ η πιο συχνή αιτία υπογλυκαιμίας είναι η λήψη υπογλυκαιμικών φαρμάκων.

Για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ρύθμιση του σακχάρου με ινσουλίνη), οι οποίοι όμως δεν γνωρίζουν ότι έχουν και ΧΝΝ, η εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι περισσότερο συχνή όσο επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία, επειδή η ενδογενώς παραγόμενη και η εξωγενώς λαμβανόμενη ινσουλίνη, αθροίζονται σε ποσότητα εξ' αιτίας του μειωμένου νεφρικού καταβολισμού, με αποτέλεσμα την περίσσεια ινσουλίνης σε σχέση με την συγκέντρωση του σακχάρου του ορού που πρέπει να ρυθμιστεί.

Ωστόσο μια σειρά από άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η ΧΝΝ, η σήψη, το ινσουλίνωμα και η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων σχετίζονται με την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τέλος, αρκετά φάρμακα εμπλέκονται στην ομοιοστασία της, είτε διεγείροντας την έκκριση της ινσουλίνης όπως π.χ. αντιαρρυθμικά, αντιφλεγμονώδη και αρκετά αντικαρκινικά, είτε μέσω του μηχανισμού της μειωμένης παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ όπως π.χ. αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπηκτικά, κ.α.

### Υπογλυκαιμία και χρόνια νεφρική νόσος

Διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΝ<sup>15</sup>. Μελέτες αναφέρουν ότι, η ρήξη της ισορροπίας στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε αυτούς τους ασθενείς, οφείλεται: τόσο στην αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης όσο και στην διαταραχή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης<sup>16-18</sup>. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς παρατηρείται μετά την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της<sup>19</sup> και συνοδεύεται από μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα καθώς επίσης και από αυξημένο μη οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης<sup>20</sup>.

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ οδηγεί στη χορήγηση υψηλότερης δόσης ινσουλίνης και στην εγκατάσταση υπερινσουλιναϊμίας. Η τελευταία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>21</sup>, καθώς επίσης και στην εγκατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας<sup>22</sup>.

Εκτός όμως της υπερινσουλιναϊμίας, νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος αναφέρεται ότι μπορεί να προκληθεί ακόμη και μετά από ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας (διάρκειας 2 ωρών), γεγονός το οποίο υποδηλώνει τον ρόλο της υπογλυκαιμίας αυτής καθ' αυτής στην εμφάνιση νευροπάθειας του συμπαθητικού συστήματος, όχι

μόνο σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά και σε μη διαβητικούς<sup>23</sup>. Ανεξάρτητα όμως της παθογένειας της νευροπάθειας του συμπαθητικού συστήματος, το αποτέλεσμα είναι η μειωμένη και καθυστερημένη απάντηση του οργανισμού (απουσία κλινικών συμπτωμάτων) στην υπογλυκαιμία.

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος κλινικά εκδηλώνεται στο προτελικό - τελικό στάδιο της ΧΝΝ ( ρυθμός σπειραματικής διήθησης <15 ml/min). Στους ασθενείς σε χρόνια πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, η νευροπάθεια εμφανίζεται σε ποσοστό 60-100%<sup>24</sup>. Στη βελτίωση της νευροπάθειας συμβάλλει η επαρκής δόση της προσφερόμενης κάθαρσης. Κυρίως έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση της καρδιακής νευροπάθειας<sup>25</sup>.

Η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και η υπερινσουλιναϊμία, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα-θνητότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης σχετίζεται, εκτός των άλλων όπως π.χ. υπερτριγλυκεριδαϊμία<sup>26</sup>, και με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης ή την επιδείνωσή της μέσω του μηχανισμού της νατριοουσιαισθησίας<sup>27,28</sup>.

Ειδικότερα, για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 διαπιστώθηκε ότι, η σημαντικού βαθμού πρωτεϊνουρία συνοδεύεται με αυξημένη νατριοουσιαισθησία σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται ακόμη στο στάδιο της μικροαλβουμιουρίας<sup>29</sup>. Εκτός όμως της αρτηριακής υπέρτασης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι γνωστό ότι συνυπάρχει και στεφανιαία νόσος όπως επίσης και αγγειακή εγκεφαλική δυσλειτουργία, καταστάσεις οι οποίες δυνητικά επιδεινώνονται από τα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Στα πλαίσια διερεύνησης της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, θα πρέπει αρχικά να αποκλειστούν εμφανείς αιτίες όπως: χορήγηση υπογλυκαιμικών δισκίων, χορήγηση ινσουλίνης μαζί με παρεντερική διατροφή, χορήγηση φαρμάκων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης (β-αδρενεργικοί αναστολείς, σαλικυλικά κ.α.), κατανάλωση αλκοόλ, σήψη, ηπατική δυσλειτουργία (χρόνια και οξεία), χρόνιος υποσιτισμός, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ινσουλίνωμα και άλλες ενδοκρινολογικές κ.α. (Πίν. 1)<sup>30,31</sup>.

Όταν δεν υπάρχει προφανής αιτία για την εξήγηση της ανεπίγνωστης (ασυμπτωματικής) υπογλυκαιμίας, μπορεί να θεωρηθεί ότι αυτή οφείλεται στην ουραιμία. Η παθογένεια της υπογλυκαιμίας στην ΧΝΝ είναι πολύπλοκη, διαφέρει από άτο-

**Πίνακας 1.** Αίτια της υπογλυκαιμίας στην ουραιμία

|   |
|---|
| I. Αυτόματη υπογλυκαιμία                            |
| II. Ιατρογενής                                      |
| α. Θεραπεία με ινσουλίνη                            |
| β. Αντιδιαβητικά δισκία                             |
| Μονοθεραπεία  |
| Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες                      |
| Φάρμακα (σουλφοναμίδες, σαλικυλικά)                 |
| Προχωρημένη ηλικία                                  |
| Υποάλβουμιναιμία                                    |
| Αλκοόλ  |
| Κακή θρέψη  |
| Ηπατική δυσλειτουργία                               |
| Ενδοκρινική ανεπάρκεια                              |
| γ. Διάφορα φάρμακα                                  |
| Προποξυφαίνη  |
| β-αναστολείς  |
| Σουλφοναμίδες                                       |
| Σαλικυλικά  |
| Δισοπυραμίδη  |
| III. Άλλες συνυπάρχουσες υπογλυκαιμικές καταστάσεις |
| Ηπατική νόσος                                       |
| Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια                     |
| Ενδοκρινικές ανεπάρκειες (υπόφυσης, επινεφριδίων)   |
| Σήψη  |
| Ελονοσία  |
| IV. Υπογλυκαιμία στην αιμοκάθαρση                   |
| V. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια                         |
| Αληθής υπογλυκαιμία                                 |
| Ψευδής υπογλυκαιμία                                 |

μο σε άτομο και περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς όπως: 1) ανεπάρκεια πρόδρομων ουσιών της γλυκονογένεσης (αλανίνη), 2) μειωμένη γλυκογονόλυση, 3) μειωμένη νεφρική γλυκονογένεση, 4) μειωμένο νεφρικό καταβολισμό και κάθαρση της ινσουλίνης, 5) μειωμένη θρέψη και 6) μειωμένη παραγωγή ορμονών που ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης (κατεχολαμίνες, γλουκαγόνο, κορτιζόλη) (Πίν. 2)<sup>30</sup>.

Επιπρόσθετα, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός<sup>31-34</sup>, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>32,35-38</sup>, η υπερουριχαιμία<sup>39</sup>, διάφοροι μη ειδικοί παράγοντες (π.χ. λεπτίνη, αντιπυρετική, παχυσαρκία κ.α.)<sup>40,41</sup>, η νεφρική αναιμία<sup>42</sup>, η χρόνια φλεγμονή<sup>43,44</sup> και η μεταβολική οξέωση<sup>45,46</sup> φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην έκκριση όσο και στην δράση της ινσουλίνης.

### Υπογλυκαιμία και αιμοκάθαρση

Αρκετές μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, γεγονός το οποίο αρχικά είχε υποεκτιμηθεί

**Πίνακας 2.** Μηχανισμοί της αυτόματης υπογλυκαιμίας στην ουραιμία

|   |
|---|
| 1. Μειωμένη θερμιδική πρόσληψη  |
| Χρόνια υποθρεψία  |
| Οξεία στέρωση θερμιδών  |
| Γαστρεντερική δυσαπορρόφηση   |
| 2. Μειωμένος νεφρικός καταβολισμός και κάθαρση ινσουλίνης                         |
| 3. Μειωμένη νεφρική γλυκονογένεση   |
| 4. Μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης   |
| Μείωση υποστρώματος (αλανίνη)   |
| Ενζυμική έλλειψη στο μηχανισμό γλυκονογένεσης                                     |
| Έλλειμμα στη γλυκογονόλυση  |
| 5. Μειωμένη άμεση αντιρροπιστική ορμονική απάντηση (γλουκαγόνο και κατεχολαμίνες) |

επειδή οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν σημαντικό βαθμό υπογλυκαιμία ή ήταν ασυμπτωματικοί<sup>10,13,47</sup>. Στις μελέτες όμως αυτές, συμμετείχαν ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση, με σταθερό ιδανικό βάρος και με σωστή θρέψη (1 gr πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους την ημέρα). Τα τελευταία όμως 20 χρόνια, το όριο ηλικίας των ασθενών, σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοκάθαρσης, έχει αυξηθεί σημαντικά. Συνχνά, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα και η θρέψη τους δεν είναι τόσο ικανοποιητική με αποτέλεσμα τα επεισόδια της υπογλυκαιμίας να είναι πιο συχνά<sup>10</sup>. Στους μη διαβητικούς ασθενείς, κατά την διάρκεια της κλασικής αιμοκάθαρσης, υπογλυκαιμία εμφανίζεται όταν χρησιμοποιείται διάλυμα αιμοκάθαρσης το οποίο δεν περιέχει γλυκόζη. Αντίθετα, στους διαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε κλασική αιμοκάθαρση, η υπογλυκαιμία είναι περισσότερο συχνή σε υποθρεπτικούς ασθενείς<sup>48</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι ανάγκες σε ινσουλίνη για την ρύθμιση του σακχάρου σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ποικίλλουν. Στους περισσότερους διαβητικούς ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ μειώνεται η ποσότητα (δόση) της ινσουλίνης που απαιτείται διότι αφ' ενός μειώνεται ο νεφρικός καταβολισμός και αφ' ετέρου, μειώνεται και η νεφρική απέκκριση, τόσο της ενδογενώς παραγόμενης ινσουλίνης όσο και της εξωγενώς χορηγούμενης<sup>49</sup>. Επίσης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η υποθρεψία<sup>50</sup>. Οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι ενδεχομένως να εμπλέκονται στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, εκτός από αυτούς που προαναφέρθηκαν (Πίν. 1), αναπτύσσονται παρακάτω.

## Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

### 1) Απώλεια γλυκόζης

Η χρησιμοποίηση, στα πρώτα χρόνια της αιμοκάθαρσης, διαλύματος που περιείχε γλυκόζη, όχι μόνο στους διαβητικούς αλλά και στους μη διαβητικούς ασθενείς, οφείλονταν στην προσπάθεια αφαίρεσης υγρών από τον νεφροπαθή ασθενή μέσω του μηχανισμού της ώσμωσης και στην πρόληψη της εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η εξέλιξη της τεχνολογίας, με την δυνατότητα αφαίρεσης υγρών χωρίς την αναγκαιότητα χρησιμοποίησης του μηχανισμού της ώσμωσης, οδήγησε στην καθιέρωση της χρησιμοποίησης διαλυμάτων τα οποία δεν περιέχουν γλυκόζη (είτε με οξικό είτε με διττανθρακικό ρυθμιστικό σύστημα). Η χρησιμοποίηση όμως διαλυμάτων χωρίς γλυκόζη έχει σαν αποτέλεσμα την μετακίνηση γλυκόζης, μέσω της κλίσης συγκέντρωσης, από τον ασθενή προς το διάλυμα.

Μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχει απώλεια γλυκόζης περίπου 25-30 g σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης (4-6 h) ποσότητα που ισοδυναμεί με την συνολική ποσότητα η οποία βρίσκεται στο εξωκυττάριο διαμέρισμα, όταν χρησιμοποιείται διάλυμα που δεν περιέχει γλυκόζη<sup>47,51</sup>. Η απώλεια αυτής της ποσότητας γλυκόζης θα μπορούσε να δικαιολογήσει την εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, αφού η γλυκόζη μετακινείται από τον ενδαγγειακό χώρο με την έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Ωστόσο, η μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού, η οποία παρατηρείται κατά την διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, αντανακλά μόνο σε ένα μικρό τμήμα της ολικής απώλειας γλυκόζης, το οποίο είναι περίπου 21% (6 g) [υπολογιζόμενο από τον όγκο κατανομής της γλυκόζης (αντιστοιχεί στο 17% του σωματικού βάρους<sup>51</sup>) και την διαφορά (μείωση) της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού]. Το γεγονός αυτό, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συνεχής παραγωγή από το ήπαρ (περίπου 80%), η οποία κατ' επέκταση οδηγεί σε αναπλήρωση της ποσότητας της γλυκόζης που μετακινείται προς το διάλυμα<sup>51</sup>.

Έτσι λοιπόν, ενώ η πραγματική απώλεια γλυκόζης είναι σημαντική (25-30 g), η ουσιαστική όμως απώλεια είναι περιορισμένη (6 g), και συνεπώς η συμμετοχή της στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι μικρή.

Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι και σήμερα, η χρησιμοποίηση διαλυμάτων γλυκόζης σε συγκέντρωση 200 mg/L γίνεται σε ορισμένες κατηγορίες

ασθενών, όπως: διαβητικοί (οι οποίοι είναι περισσότερο επιρρεπείς στο να εμφανίζουν επεισόδια υπογλυκαιμίας από τους μη διαβητικούς), υποθρεπτικοί, ηλικιωμένοι (υπερήλικες) και τέλος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης όπως αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπηκτικά, κ.α. Επιπρόσθετα, η χρησιμοποίηση διαλυμάτων που περιέχουν γλυκόζη, εκτός της πρόληψης εμφάνισης επεισοδίου υπογλυκαιμίας, έχει διαπιστωθεί ότι έχουν ευεργετική επίδραση στη αρτηριακή πίεση, στην κεφαλαλγία, στο μετά την αιμοκάθαρση σύνδρομο κόπωσης και στην ποιότητα ζωής<sup>52</sup>.

### 2) Ορμονικές διαταραχές

Όπως προαναφέρθηκε και στην εισαγωγή, οι ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ, εκτός της αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης, παρουσιάζουν και μια διαταραχή (καθυστερημένη απάντηση), όσον αφορά τους ορμονικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς (counter-regulatory hormones). Η καθυστερημένη απάντηση του οργανισμού, η οποία ως γνωστό γίνεται με την αντιδραστική, αυξημένη έκκριση των κατεχολαμινών, έχει σαν αποτέλεσμα την απουσία κλινικών συμπτωμάτων (αδρενεργικών) και την εγκατάσταση σοβαρού βαθμού υπογλυκαιμίας καθώς επίσης και την εμφάνιση συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>53</sup>.

Οι ορμόνες οι οποίες εμπλέκονται άμεσα στο μεταβολισμό της γλυκόζης και οι οποίες έχουν μελετηθεί κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αυξητική ορμόνη, η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη. Ωστόσο, ο ρόλος των ορμονών που επιδρούν στα επίπεδα της γλυκόζης του ορού και στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατά την αιμοκάθαρση δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Σε μια παλιά μελέτη, σε μη διαβητικούς ασθενείς, ο Wathen και συν<sup>51</sup> παρατήρησαν παράλληλη μεταβολή (μείωση) της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της ινσουλίνης όταν χρησιμοποιείται διάλυμα χωρίς γλυκόζη, ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε με την χρησιμοποίηση διαλύματος με γλυκόζη. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην συγκέντρωση της γλυκαγόνης. Η σχετικά αμετάβλητη συγκέντρωση της γλυκαγόνης παρά την μείωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης πιθανά να οφείλεται σε καταστολή του παλίνδρομου μηχανισμού<sup>51,54</sup>. Αντίθετα, ο Jackson και συν<sup>10</sup>, μελετώντας μη διαβητικούς ασθενείς, δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μεταβολή, τό-

σο της ινσουλίνης όσο και της γλυκαγόνης, αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης, αν και παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση της συγκέντρωσης των ορμονών που μελετήθηκαν κατά την πρώτη ώρα της αιμοκάθαρσης [να σημειωθεί ότι στην πρώτη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν επίπεδα φίλτρα και οξικό ρυθμιστικό διάλυμα ενώ στην δεύτερη τριχοειδικά φίλτρα και διπτανθρακικό ρυθμιστικό διάλυμα].

Σε μια πρόσφατη μελέτη ο Abe και συν<sup>55</sup> μελέτησαν τις μεταβολές της συγκέντρωσης της ανοσοδραστικής ινσουλίνης (IRI), εκτός της μεταβολής της συγκέντρωσης της γλυκόζης, τόσο σε μη-διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς (με ή χωρίς καλή ρύθμιση του σακχάρου) ασθενείς σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, χρησιμοποιώντας διάλυμα με ή χωρίς γλυκόζη.

Η IRI αναφέρεται στο ελεύθερο και βιολογικά ενεργό τμήμα της ινσουλίνης το οποίο προσδιορίζεται με ανοσολογικές μεθόδους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, η συγκέντρωση της IRI παρουσιάζει σημαντική μείωση κατά την διέλευση του αίματος από το φίλτρο (μελετώντας την διαφορά μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού άκρου), τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη-διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από το είδος του διαλύματος που χρησιμοποιήθηκε (με ή χωρίς γλυκόζη).

Επιπρόσθετα, μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού παρατηρήθηκε μόνο στους διαβητικούς ασθενείς όταν χρησιμοποιήθηκε διάλυμα που περιείχε γλυκόζη, ενώ μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού και σε μη-διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε διάλυμα που δεν είχε γλυκόζη. Η μείωση αυτή της IRI πιθανώς να οφείλεται στο ότι, η IRI «καθαίρεται» σαν ουσία μικρού μοριακού βάρους όταν χρησιμοποιούνται φίλτρα υψηλής διαπερατότητας.

Όπως είναι γνωστό, η αυξητική ορμόνη προάγει την γλυκονογένεση. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι, η συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης μειώνεται κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης εξ αιτίας του ότι: α) μικρά τμήματα της αυξητικής ορμόνης διέρχονται διαμέσου της μεμβράνης του φίλτρου, β) άλλα τμήματα προσκολλώνται στην επιφάνεια της μεμβράνης του φίλτρου και γ) η ηπαρίνη διεγείροντας την λιποπρωτεϊνική λιπάση, οδηγεί σε αύξηση των λιπαρών οξέων του ορού τα οποία στην συνέχεια προκαλούν μείωση της συγκέντρωσης της αυξητικής ορμόνης<sup>56,57</sup>. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην μείωση της αυξητικής ορμόνης στην αιμοκάθαρση είναι το οξικό ρυθμιστικό σύστημα του διαλύματος. Τα οξι-

κά ανιόντα οδηγούν σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που ως γνωστό προκαλούν καταστολή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης<sup>51</sup>.

Είναι γνωστό ότι, όταν ο οργανισμός έχει την τάση (ανεξαρτήτως αιτίας) να εμφανίσει υπογλυκαιμία, η συγκέντρωση της γλυκόζης του ορού διατηρείται σχετικά σταθερή μέσω της μείωσης της έκκρισης της ινσουλίνης και της αύξησης της έκκρισης των καταβολικών ορμονών που ανταγωνίζονται την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης.

Επιπρόσθετα, η οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξάνεται για να καλύψει τις ενεργειακές απαιτήσεις, ενώ ο συνδυασμός των διαδικασιών γλυκονόλυσης και γλυκονογένεσης χρησιμεύει για να εμποδίσει την εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης με διάλυμα που δεν περιέχει γλυκόζη<sup>51</sup>. Ωστόσο, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των μελετών, ο ρόλος των καταβολικών και αναβολικών ορμονών στην πρόληψη εμφάνισης υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, δεν είναι ξεκάθαρος. Εάν πράγματι έχουμε μείωση της ινσουλίνης ή της IRI από το ένα μέρος (το οποίο θα οδηγούσε σε διατήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού ή ακόμη και την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας) και από το άλλο μέρος: α) την διατήρηση των επιπέδων των κατεχολαμινών, β) την διατήρηση ή και αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκαγόνης και γ) την μείωση της αυξητικής ορμόνης, τότε θα έπρεπε λογικά η συγκέντρωση της γλυκόζης να παρέμεινε σχετικά σταθερή και η εμφάνιση υπογλυκαιμίας να μην ήταν τόσο συχνό φαινόμενο.

Έτσι λοιπόν, στην προσπάθεια ερμηνείας της υπογλυκαιμίας μέσω των ορμονών, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης πιθανώς να έχουμε: α) χρονική διαφορά μεταξύ της μείωσης της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού και της έκκρισης των αναβολικών ορμονών, β) απώλεια μέρους των αντιρροπιστικών προς την υπογλυκαιμία ορμονών μέσω της μεμβράνης του φίλτρου της αιμοκάθαρσης, γ) καταστολή της έκκρισης τους και δ) μειωμένη ικανότητα των ασθενών για γλυκονόλυση και γλυκονογένεση<sup>55</sup>.

### 3) Ανακατανομή γλυκόζης

Οι αρχικές θεωρίες ότι, η υπογλυκαιμία προκαλείται από την προσκόλληση της γλυκόζης στην μεμβράνη του φίλτρου ή την παθητική διάχυσή της μέσω της μεμβράνης του φίλτρου ή την απορύθμιση της ορμονικής ομοιοστασίας, αντικαταστάθη-

καν από την θεώρηση ότι η πρόσληψη της γλυκόζης από τα ερυθροκύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό εμφάνισης υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο Takahashi και συν<sup>12</sup> σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξαν ότι η υπογλυκαιμία κατά την αιμοκάθαρση προκαλείται από την διάχυση της γλυκόζης από τον ορό (εξωκυττάριο υδατικό διαμέρισμα) προς το εσωτερικό των ερυθροκυττάρων (ενδοκυττάριο υδατικό διαμέρισμα) κατά την διέλευση του αίματος διαμέσου του φίλτρου.

Ο σχεδιασμός της μελέτης είχε ως σκοπό να μελετήσει, τις τυχόν μεταβολές της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού, στην είσοδο και μετά την έξοδο του φίλτρου χρησιμοποιώντας διάλυμα αιμοκάθαρσης με διττανθρακικά ανιόντα ( $28 \text{ mM/L HCO}_3^-$ ) το οποίο περιείχε γλυκόζη σε συγκέντρωση  $100 \text{ mg/dL}$ . Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι στην αρχή, στο μέσο και στο τέλος της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού στην έξοδο του φίλτρου, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί μεταβολή της συγκέντρωσης της γλυκόζης του διαλύματος. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι μια σημαντική ποσότητα γλυκόζης δεν μετακινήθηκε από το υδατικό τμήμα του πλάσματος προς το διάλυμα, αλλά πιθανώς σε κάποιον άλλο χώρο (ενδοκυττάριο διαμέρισμα). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αύξηση της  $\text{pCO}_2$  και των  $\text{HCO}_3^-$  του ορού και αντίστοιχη μείωση αυτών στο διάλυμα αιμοκάθαρσης με αντίστοιχη μεταβολή του pH τόσο του αίματος όσο και του διαλύματος.

Τέλος, η μείωση της κλίσης διάχυσης του  $\text{CO}_2$  δια μέσου της μεμβράνης του φίλτρου, είχε ως αποτέλεσμα την διατήρηση σχετικά σταθερής της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ορού κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Στην μελέτη, η  $\text{pCO}_2$  θεωρήθηκε ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος συμβάλλει στην εμφάνιση της υπογλυκαιμίας. Το  $\text{CO}_2$  μπορεί εύκολα να διαχέεται δια μέσου των κυτταρικών μεμβρανών (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια) με αμφίδρομη μετακίνηση προκαλώντας αλλαγές στο ενδοκυττάριο pH, το οποίο στη συνέχεια επιταχύνει ή αναστέλλει τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η μετακίνηση (διάχυση)  $\text{CO}_2$  από το πλάσμα προς το εσωτερικό των κυττάρων οδηγεί αρχικά σε μείωση του ενδοκυτταρίου pH (ενδοκυττάρια μεταβολική οξέωση), η οποία γρήγορα μεταπίπτει σε μεταβολική αλκάλωση<sup>58</sup>, που στη συνέχεια επιταχύνει την κα-

τανάλωση γλυκόζης μέσω του αναερόβιου μεταβολισμού της<sup>59</sup>.

## Συμπεράσματα

Η παθογένεια της υπογλυκαιμίας κατά την αιμοκάθαρση είναι πολυπαραγοντική. Φαίνεται επίσης ότι η υπογλυκαιμία στην αιμοκάθαρση είναι συχνό φαινόμενο, αν και τις περισσότερες φορές είναι χωρίς κλινικά συμπτώματα και μπορεί να εμφανισθεί ακόμη και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Στην καθημερινή πρακτική, διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη χρησιμοποιούνται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς, ωστόσο ενδείκνυται η χρησιμοποίησή τους σε υποθρεπτικούς ασθενείς, σε ασθενείς με παρεντερική διατροφή, με ηπατική δυσλειτουργία κ.α.

## Ευχαριστίες

Στον Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο, Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις παρατηρήσεις και διορθώσεις του.

## Summary

**Hypoglycaemia in haemodialysis: Pathophysiologic mechanisms.** X.Th. Zikou, K.P. Katopodis. <sup>1</sup>Nephrologic Unit, University Hospital of Ioannina, Ioannina, <sup>2</sup>Department of Nephrology, General Hospital of Arta, Arta, Greece. *Hellenic Nephrology* 2012; 24 (1): 47-55.

Hypoglycaemia associated with chronic kidney disease and especially during haemodialysis, is more common than generally thought. Hypoglycaemia can be either symptomatic, or asymptomatic and it is observed both in diabetic and non-diabetic dialysis patients. It is often an index of a multisystemic failure and has a worst prognostic significance. Its pathogenesis is complex and involves several pathogenetic mechanisms, such as disorder of glucose metabolism, hormonal disorders and glucose distribution during haemodialysis.

**Key words:** haemodialysis, hypoglycaemia.

## Βιβλιογραφία

1. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al. The glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777-781.
2. Pramming S, Thorsteinsson B, Theilgaard A, et al. Cognitive function during hypoglycemia in type I diabetes mellitus. *Br Med J* 1986; 292: 647-685.
3. Mayer C, Stumvoll M, Welle S, Woerle HJ, Haymond M,

- Gerich J. Relative importance of liver, kidney and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E819-E825.
4. Dominiczak MH. Glucose homeostasis and fuel metabolism. In: Bayenes J and Dominiczek MH, eds. *Medical Biochemistry*, London: Mosby, 1999: 243-266.
  5. Gerich JE, Meyer C, Woorle HJ, et al. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucoses homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1364-1368.
  6. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, Gerich J. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 1995; 96: 2528-2533.
  7. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Pathogenesis of endocrine abnormalities in uremia. *Endocr Rev* 1980; 1: 24-44.
  8. Havin YS, Sharkia M, Satadi R. Hypoglycemia in patients with renal failure. *Ren Fail* 2000; 22: 219-223.
  9. Loipl J, Schmekal B, Biesenbach G. Long-term impact of chronic hemodialysis on glycemic control and serum lipids in insulin-treated type 2-diabetic patients. *Ren Fail* 2005; 27: 305-308.
  10. Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 242-247.
  11. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S195-S199.
  12. Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 362-368.
  13. Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 30-34.
  14. Rodriguez VO, Arem R, Adroque J. Hypoglycemia in dialysis patients. *Semin Dial* 1995; 8: 95-101.
  15. De Fronzo RA, Andres R, Edgar P, et al. Carbohydrate metabolism in uremia: A review. *Medicine* 1973; 52: 469-481.
  16. Rubenfield S, Garder AJ. Abnormal carbohydrate metabolism in chronic renal failure. The potential role of accelerated glucose production, increased gluconeogenesis, and impaired glucose disposal. *J Clin Invest* 1978; 62: 20-28.
  17. Schmitz O, Arnfred J, Orskov L, et al. Influence of hyperglycemia on glucose uptake and hepatic glucose production in non-dialyzed uremic patients. *Clin Nephrol* 1988; 30: 27-34.
  18. Capaldo B, Cinciaryso B, Napoli R, et al. Role of splanchnic tissues in the pathogenesis of altered carbohydrate metabolism in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 69: 127-133.
  19. Pedersen O, Schmitz O, Hjollund E, et al. Postbinding defects in insulin action in human adipocytes from uremic patients. *Kidney Int* 1985; 27: 780-784.
  20. Gouveia LMFB, Moyses-Neto M, Paccola GMGF, et al. Peripheral glucose metabolism in patients with chronic renal failure. *Braz J Mrd Biol Res* 1995; 28: 201-207.
  21. Lee KO, Nam JS, Ahn CW, et al. Insulin resistance is independently associated with peripheral and autonomic neuropathy in Korean type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2010; DOI: 10.1007/500592-010-0176-6.
  22. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 746-751.
  23. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic response to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
  24. Krishnan AV, Kierman MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 2007; 35: 273-290.
  25. Laaksoner S, Voipia-Pulkki L, Erkinjuntti M, Asola U, Falck B. Does dialysis improve autonomic and peripheral nerve system abnormalities in chronic uremia? *J Inter Med* 2000; 248: 21-26.
  26. Abbott WG, Lillioja S, Yong AA, et al. Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36: 897-904.
  27. Scott P, Vaag A, Bruun NE, et al. Effect of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinemic type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance. *Diabetologia* 1991; 34: 275-281.
  28. Vedonato M, Lepore G, Coracina A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia* 2004; 47: 300-303.
  29. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, et al. Sodium sensitivity related to albuminuria appeared before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 111-116.
  30. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 103-121.
  31. Lui SL, Lo WK. Symptomatic hypoglycemia during haemodialysis in a non-diabetic patient with acute hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 944-945.
  32. Mak RH, Bettinelli A, Turner C, et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 229-233.
  33. Strozeccki R, Kretowicz M, Odrowaz-Sypniewska G, et al. The influence 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> therapy on glucose metabolism in hemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2004; 26: 345-348.
  34. Fenederg R, Sparder M, Veldhuis JD, et al. Altered temporal organization of plasma insulin oscillations in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1965-1973.
  35. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
  36. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007; 71: 134-139.
  37. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihy-



- droxyvitamine D(3). *Cell biochem Funct* 2002; 20: 227-232.
38. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-1230.
  39. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 25-29.
  40. Rigalleu V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Cur Opin Clin Nutr Metabol Care* 2005; 8: 463-469.
  41. Atamer A, Ecder A, Akkus Z, et al. Relationship between Leptin, Insulin resistance, Insulin-like Growth factor-1 and Insulin-like growth factor binding protein-3 in patients with chronic kidney disease. *J Int Med Res* 2008, 36: 522-528.
  42. Spaia S, Pangalos M, Askepidis N, et al. Effect of short-term rHuEPO treatment on insulin resistance in hemodialysis patients. *Nephron* 2000, 84: 320-325.
  43. Pscherer S, Heemann U, Frank H. Effect of renin-angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2010; 33: 914-919.
  44. De Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines patients with chronic kidney disease: effect of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Suppl 3): S206-S212.
  45. Chanveau P, Rigalleau V, Aparicio M. Insulin resistance and chronic renal disease. *Nephrol Ther* 2008; 4: 568-574.
  46. Souto G, Donapetry C, Calvino J, et al. Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 24: DOI: 10.089/met 2010.0108.
  47. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Hemodialysis-associated protein catabolism with and without glucose in the dialysis fluid. *Kidney Int* 1994; 46: 814-822.
  48. Tzamaloukas AH. Diabetes. In: Daugirdas JT, Ing TS eds. *Handbook of Dialysis*. Boston: Little, Brawn and Co, 1994: 422-432.
  49. Miles AM, Friedman EA. Complications of dialysis in diabetic patients. In: Lameire N and Metha RI, eds. *Complications of Dialysis*. New York: Marcel Dekker Inc 2000: 697-704.
  50. Cano NJ, Roth H, Aparicio M, et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 2002; 62: 593-601.
  51. Wathen RL, Kashaviah P, Hommeyer P, et al. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1870-1875.
  52. Sangill M, Pedersen EB. The effect of glucose added to the dialysis fluid on blood pressure, blood glucose, and quality of life in hemodialysis patients: a placebo-controlled crossover study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 636-643.
  53. De Feo P, Gallal V, Mazzotta G, et al. Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptom in normal man. *J Clin Invest* 1988; 82: 436-444.
  54. Canda OP, Aoki TT, Soeldner JS, et al. Hormone-fuel concentrations in anephric subjects. Effect of hemodialysis. *J Clin Invest* 1976; 57: 1403-1411.
  55. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Therapeutic Apheresis Dial* 2007; 11: 380-287.
  56. Avram MM, Lipner HI, Sadiqali R, et al. Metabolic changes in diabetic uremic patients on hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 412-419.
  57. Buhi M, Gjedsted J, Granfeldt A, et al. Metabolic effects of free fatty acids during endotoxaemia in a porcine model-free fatty acid inhibition of growth hormone secretion as a potential catabolic feedback mechanism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 348-352.
  58. Bouyer P, Zxou Y, Born WF. An increase in intracellular calcium concentration that is induced by basolateral CO<sub>2</sub> in rabbit renal proximal tubule. *Am J Physiol* 2003; 285: F674-678.
  59. Rapoport I, Rapoport TA, Rapoport SM. Analysis of pH-induced changes of the glycolysis of human erythrocytes. *Acta Biol Med Ger* 1978; 37: 393-401.

\* Παρελήφθη στις 3/8/11

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 19/10/11

\* Received for publication 3/8/11

Accepted in revised form 19/10/11

#### Αλληλογραφία:

Κ.Π. Κατωπόδης  
 Νεφρολογικό Τμήμα  
 Γενικού Νοσοκομείου Άρτας  
 Τηλ.: 26813 61220  
 Fax: 26810 24814  
 e-mail: KatopodisK@gnartas.gr