

Διαβητική νεφροπάθεια Διάγνωση – Πρόληψη – Θεραπεία

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Μ. Παπαδημητρίου

Συμμετέχουν
Μ. Παπαδημητρίου, Σ. Μπακατσέλος, Δ. Τσακίρης
Γ. Σακελλαρίου, Ε. Αλεξόπουλος, Β. Παπανικολάου

Το πρόβλημα της διαβητικής νεφροπάθειας

Μ. Παπαδημητρίου

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προσβάλλει τους νεφρούς σε ένα μεγάλο ποσοστό αρρώστων:

1) Με μηχανισμό αθηροσκλήρωσης των νεφρικών αρτηριών και με εμφάνιση νεφραγγειακής υπέρτασης με ή χωρίς νεφροσκλήρωση.

2) Με συχνές ουρολοιμώξεις που υποτροπιάζουν εξαιτίας της νευρογενούς κύστης.

3) Με την κλασική βλάβη Kimmelstiel-Wilson που χαρακτηρίζεται από πάχυνση της βασικής μεμβράνης, αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας και αλλοιώσεις στον διάμεσο νεφρικό ιστό. Φαίνεται μάλιστα ότι η βλάβη του διάμεσου ιστού που καταλήγει σε ίνωση αντίπροσωπεί προγνωστικά την πιθανότητα εξέλιξης προς νεφρική ανεπάρκεια. Η μικροαγγειοπάθεια των περιωληνιαριακών τριχοειδών που είχε αγνοηθεί στο παρελθόν παρουσιάζεται εξαρχής και γίνεται μεγάλη προσπάθεια συσχέτισής της με την βαρύτητα της διαβητικής νεφροπάθειας σε πειραματικό επίπεδο¹.

Το ενδιαφέρον της νόσου στον νεανικό διαβήτη (τύπος I) περιλαμβάνει και το ανοσολογικό σκέλος που είναι πολύ σημαντικό στη μελέτη του σακχαρώδους διαβήτη². Στην αυτοανοσοποιητική αυτή μορφή της νόσου υπάρχει γενετική προδιάθεση η οποία προσδιορίζεται από ορισμένα αλληλόμορφα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), δηλαδή του DR3 και DR4. Δεν είναι όμως γνωστό τι είναι αυτό που ξεκινάει την αρχική βλάβη. Είναι μικρόβιο ή ιός που διεγείρει την ανοσολογική αυτή διεργασία που τελικά καταστρέφει τα β-κύτταρα του παγκρέατος που εκκρίνουν την ινσουλίνη; Τα ερωτηματικά που έχουν σχέση με την θεωρητική αναζήτηση της παθογένειας της νόσου προς το παρόν δεν φαίνεται να βοηθούν στην πρόληψη και εξέλιξη των επιπλοκών της. Πράγματι, στην πράξη και μάλιστα σε μεγάλες σειρές φαίνεται ότι στις Η.Π.Α. και στα Σκανδιναβικά κράτη πάνω από 25% των αρρώστων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν διαβητική νεφροπάθεια³.

Στην επιστημονική αυτή τράπεζα θα αναπτυχθεί η φυσική πορεία της διαβητικής νεφροπά-

θειας καθώς και η προσπάθεια πρόληψης με συντηρητική θεραπεία από τον κ. Σ. Μπλακατσέλο. Στη συνέχεια ο κ. Δ. Τσακίρης θα αναπτύξει την εφαρμογή της Συνεχούς Φορητής Περιτοναϊκής Κάθαρσης και ο κ. Γ. Σακελλαρίου τον Τεχνητό Νεφρό όταν όλα τα συντηρητικά μέσα έχουν αποτύχει. Τέλος, η μεταμόσχευση νεφρού ή ο συνδυασμός μεταμόσχευσης παγκρέατος και νεφρού θα αναλυθούν από τον κ. Ε. Αλεξόπουλο και τον κ. Β. Γιαπανικόλαου αντίστοιχα. Συμπερασματικά με την Τράπεζα αυτή γίνεται προσπάθεια να ενημερωθούν οι διαβητολόγοι αλλά και οι γιατροί άλλων ειδικοτήτων στο θεραπευτικό σκέλος του προχωρημένου σταδίου της νόσου που δεν είναι τόσο γνωστό. Συγχρόνως περιγράφονται οι τελευταίες εξελίξεις στην πρόληψη του

ρυθμού ταχείας εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας προς το τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Στο στάδιο αυτό υπάρχουν σοβαρά προβλήματα που περιγράφονται και που προστίθενται στα προβλήματα της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας εξαιτίας της συνύπαρξης του σακχαρώδη διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. *Pinter GG, Atkins JL. What causes diabetic renal failure?* Lancet 1990; 335: 590-91.
2. *Editorial. The 64K question in diabetes.* Lancet 1990; 335: 997-98.
3. *Καραμήτσος J. Διαβητική νεφροπάθεια. Στο: Παπαδημητρίου και συν. Νευρολογία, Τόμος II, Θεσσαλονίκη. Εκδ. Α. Σκιάκη 1988: 789-800.*

Διαβητική νεφροπάθεια: Εμφάνιση και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης στο διαβητικό άρρωστο. Θεραπεία-πρόληψη

Σ. Μπακατσέιος

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι, μαζί με την αμφιβληστροδοπάθεια, η πιο σοβαρή χρόνια επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.). Αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με Σ.Δ. τύπου Ι. Περίπου το 30-35% των ασθενών αυτών αναπτύσσει διαβητική νεφροπάθεια στη δεύτερη με τρίτη δεκαετία της νόσου. Ασθενείς που δεν παρουσίασαν διαβητική νεφροπάθεια στο διάστημα αυτό σπάνια θα αναπτύξουν στη μετέπειτα διάρκεια της νόσου. Το πρόβλημα της επιπλοκής αυτής φαίνεται από το γεγονός ότι στα μεγάλα κέντρα το 20-30% των υποψηφίων για χρόνια υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η λευκωματουρία είναι το κύριο γνώρισμα της διαβητικής νεφροπάθειας και η δυνατότητα ανίχνευσης αυτής με απλές μεθόδους ή όχι την διακρίνει σε κλινική ή προκλινική νεφροπάθεια αντίστοιχα. Η κλινική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από τα εξής: 1) Μόνιμη λευκωματουρία, μετρούμενη με κοινές κλινικές μεθόδους (Albustix), το οποίο σημαίνει ολική απέκκριση λευκώματος πάνω από 500 mg/24h. 2) Διάρκεια διαβήτη συνήθως μεγαλύτερη από 10 χρόνια, 3) Παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και 4) Απουσία άλλης νεφρικής νόσου μη διαβητικής προελεύσεως (π.χ. σπειραματονεφρίτιδα) ή απουσία ουρολοιμώξεως. Πριν αναφερθούμε στα διάφορα στάδια εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας είναι σκόπιμο να αναφερθούν και περιγραφούν ορισμένοι βασικοί όροι, απαραίτητοι για την κατανόηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

Νορμολευκωματουρία

Όταν ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματινής στα ούρα είναι μικρότερος από 20 mg/min (αντιστοιχεί περίπου σε < 30 mg/24h). Η μέση απέκκριση λευκωματινής στα φυσιολογικά άτομα είναι 5 mg/min (~ 7 mg/24h), σπανίως δε είναι μεγαλύτερη από 12-15 mg/min (~ 20 mg/24h). Η λευκωματινή αποτελεί περίπου το 11% του συνολικού λευκώματος ούρων ή περισσότερο αλλά μικρότερο του 22%¹.

Μικρολευκωματουρία

Ρυθμός απέκκρισης λευκωματινής στα ούρα

20-200 mg/min (αντιστοιχεί περίπου σε 30-300 mg/24h). Η λευκωματινή αποτελεί ποσοστό μεγαλύτερο του 22% του συνολικού λευκώματος ούρων. Δηλαδή εκτός από την απόλυτη αύξηση της λευκωματινής έχουμε και αύξηση του ποσοστού της στο ολικό λεύκωμα γεγονός που δηλώνει ότι υπάρχει μια εκλεκτική αύξηση διηθήσεως της λευκωματινής στο σπείραμα.

Μακρολευκωματουρία ή κλινική λευκωματουρία

Ρυθμός απέκκρισης λευκωματινής στα ούρα μεγαλύτερος από 200 mg/min (~ > 300 mg/24h). Η λευκωματινή εδώ αποτελεί περίπου το 50% του συνολικού λευκώματος ούρων. Η μακρολευκωματουρία ανιχνεύεται στα ούρα με απλές τεχνικές (Albustix, σουλφοσαλικυλικό οξύ) και υποδηλώνει συνολικό λεύκωμα ούρων περίπου > 500 mg/24h. Μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την μέτρηση της λευκωματινής ούρων στα στάδια της νόσου ή μικρολευκωματουρίας είναι η ραδιοανοσολογική (RIA)². Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και άλλες μέθοδοι όπως ELISA, νεφελομετρία κλπ.

Επειδή ο συντελεστής μεταβλητότητας αυτών των μεθόδων είναι μεγάλος (30-40%), για να ταξινομηθεί ένας διαβητικός ασθενής ανάλογα με το ρυθμό απέκκρισης λευκωματινής, απαιτούνται τουλάχιστο τρία δείγματα ούρων σε διάρκεια εξ μηνών περίπου, από τα οποία τα δύο να είναι μέσα στα όρια που αναφέρθηκαν^{3,4}. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος συλλογής ούρων είναι η ολονύκτια συλλογή. Μερικά κέντρα χρησιμοποιούν συλλογή ούρων 24 ωρών ή συλλογή μερικών ωρών. Το πρώτο πρωινό δείγμα ούρων είναι κατάλληλο για «screening tests»^{5,6,7}. Η συλλογή των ούρων πρέπει να γίνεται όταν ο ασθενής είναι σε ανάπαυση, δεν έχει κετοξέωση, το σάκχαρο του αίματος είναι ρυθμισμένο και τα ούρα του είναι στείρα, διότι οι καταστάσεις αυτές αυξάνουν το λεύκωμα στα ούρα.

Πριν από την εμφάνιση κλινικής νεφροπάθειας σχεδόν πάντα προηγείται το στάδιο υπερδιήθησης και μικρολευκωματουρίας. Δεν υπάρχουν σαφή διαχωριστικά όρια μεταξύ των διαφόρων εξελικτικών σταδίων της νεφροπάθειας. Στον πίνακα I φαίνονται τα διάφορα στάδια της νεφρικής προσβολής όπως τα περιέγραψε ο Mogensen ο οποίος ασχολήθηκε με το θέμα και με τον οποίο συμφωνούν οι περισσότεροι⁷.

Διακρίνουμε το πρώτο στάδιο το οποίο περιγράφεται ως στάδιο υπερλειτουργίας και υπερ-

Πίνακας 1

Στάδιο	Περιγραφή	Κύρια χαρακτηριστικά	Κύριες δομικές αλλαγές	G.F.R. (ml/min)	Απέκκριση αλβουμίνης (U.A.E.)	Αρτηρική πίεση	Προτεινόμενη κύρια παθολογολογική αλλαγή
Στάδιο 1ο	Με τη διάγνωση του Σ.Δ.	Μεγάλα νεφρά και σπειραματική υπερδιήθηση*	Σπειραματική υπερτροφία Παχυνση βλακίτης	≈ 150 ml/min	Μπορεί να είναι αυξημένη	φυσιολογική	Αύξηση σπειραματικού όγκου
Στάδιο 2ο	Πρωτογενής διαβήτης	Σιωπηλό στάδιο με φυσιολογική U.A.E. αλλά παρυσες δομικές βλάβες	Αυξανόμενη πάχυνση βλακίτης μεμβράνης και αύξηση του μεσαγγείου	Με ή όχι υπερδιήθηση*	φυσιολογική (Συχνά αυξάνει σε κατάστασι stress)	φυσιολογική	Οι αλλαγές του προηγούμενου σταδίου, αλλά αρκετά σταθερές (εξαρτημένες από τον μεταβολικό έλεγχο).
Μικροαγγειοδιαβήτης			Υπάρχουν ελαχίστες μελάντες	Με ή όχι υπερδιήθηση	φυσιολογική (Συχνά αυξάνει σε καταστάσεις stress)	φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη	Πίχυνση βλακίτης μεμβράνης και αύξηση βλακίτη μεμβράνης που μοιάζει με τη βλακίτη μεμβράνη
Στάδιο 3ο	Πρωτογενής διαβήτης	Αρχόμενη διαβητική νεφροπάθεια (ή ασθενής σε αυξημένο κίνδυνο για κλινική νεφροπάθεια)	Η σοβαρότητα των δομικών αλλαγών πιθανώς μεταξύ σταδίου 2ου και 4ου	≈ 160	20-70 mg/min	Συχνά αυξηση κατά 5-10% συγκριτικά με αρχικό επίπεδο και με ρυθμό αύξησης 3,5% το χρόνο. Συχνά με την άσκηση υφέεται	Αποκλεισμός των σπειραμάτων αρχίζει στο στάδιο αυτό. Αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση
Καθυστατημένη νεφροπάθεια				≈ 130	70-200 mg/min		

Πίνακας 1 (συνέχεια)

Στάδιο 4ο									
Πρώιμη φάση	Κλινική διαβητική νεφροπάθεια	Κλινική λευκοκυτταίρια ή U.A.E.	Περαιτέρω αύξηση του μεσογασίου και της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης	Αιχμαλωτισμός των σπειραμάτων	≈ 130-70	αύξηση της αρτηριακής πίεσης ~ 75% τον χρόνο συχνά υπέρταση	Μόνιμη υπέρταση	Αυξημένος ρυθμός αποκλιτισμού σπειραμάτων και αύξηση του μεσογασίου	
Ενδιάμεση φάση		$\bar{GFR} > 200 \mu\text{g/min}$	Αιχμαλωτισμός των σπειραμάτων	Υπερτροφία των ενδομεσάντων φασιολογικών σπειραμάτων	~ 30-10	Μόνιμη υπέρταση	Υπερδιήθηση στα εναπομείναντα σπειράματα (βλαπτική)		
Προχωρημένη φάση									
Στάδιο 5ο	Ουραμία	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	Γενικευμένος αποκλιτισμός των σπειραμάτων	0-10 (20% αποκλιτισμός των σπειραμάτων)	Ελαττωμένη	Υψηλή αρτηριακή πίεση, συχνά ρεθιζόμενη με νεφρική υποκατάσταση	Προχωρημένες βλάβες και αποκλιτισμός των σπειραμάτων		

*Χαρακτηριστικά τα οποία είναι πιθανώς παρόντα σε όλα τα στάδια όταν ο έλεγχος του σακχάρου είναι φτωχός.

**Πιθανός δείκτης μελλοντικής νεφροπάθειας (πύθ G.F.R. > 150 ml/min)

τροφίας. Χαρακτηριστικά του σταδίου αυτού είναι οι μεγάλοι νεφροί και η σπειραματική υπερδιήθηση. Το στάδιο αυτό είναι σύγχρονο με την κλινική διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη. Παρατηρείται υπερτροφία των σπειραμάτων, αύξηση της σπειραματικής διήθησης (GFR = 150 ml/min) και «κλιτουργική» μικρολευκωματινουρία. Προτεινόμενη παθοφυσιολογική διαταραχή είναι η αύξηση του σπειραματικού όγκου και αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Με την εφαρμογή της θεραπείας και την επίτευξη ευγλυκαιμίας η υπερδιήθηση επανέρχεται σχεδόν στα φυσιολογικά όρια και επιτυγχάνεται νορμολευκωματινουρία. Οι διαταραχές αυτές πιθανώς είναι παρούσες σε όλα τα στάδια, αν η ρύθμιση του σακχάρου είναι ελλιπής ($HbA_{1c} > 7,5\%$).

Δεύτερο στάδιο: Περιγράφεται ως σιωπηλό στάδιο ή στάδιο της νορμολευκωματινουρίας αλλά με εμφανείς δομικές αλλαγές – αυξανόμενη πάχυνση της βασικής μεμβράνης και αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας. Εμφανίζεται λίγα χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη (2-3 χρόνια) και η σπειραματική διήθηση είναι φυσιολογική ή αυξημένη πιθανώς σχετιζόμενη με τη ρύθμιση του σακχάρου. Η απέκκριση λευκωματινής συχνά αυξάνεται με την κόπωση.

Προτεινόμενη παθοφυσιολογική διαταραχή είναι του πρώτου σταδίου, μεταβαλλόμενη ανάλογα με τη ρύθμιση, και η αυξημένη άθροιση υλικού στο μεσάγγειο το οποίο μοιάζει με το υλικό της βασικής μεμβράνης. Το στάδιο αυτό μπορεί να διαρκεί για πολλά χρόνια σε μερικά άτομα χωρίς να εξελίσσεται περαιτέρω. Βασική παράμετρος που πιθανώς σχετίζεται με τις βλάβες και την εξέλιξη στο πρώτο και δεύτερο στάδιο είναι η υπερδιήθηση^{8,9,10,11,12} η οποία συσχετίζεται, μερικώς τουλάχιστο, με το βαθμό ρύθμισης του σακχάρου¹³. Ασθενείς με καλή ρύθμιση ($HbA_{1c} < 7,5-8\%$) έχουν μικρότερη υπερδιήθηση και σπανίως εξελίσσονται στο τρίτο στάδιο της μικρολευκωματινουρίας^{14,15,16,17}. Αντίθετα, από τους ασθενείς με όχι ιδανική ρύθμιση στο στάδιο αυτό, μέρος μόνο εξελίσσεται. Φαίνεται ότι εκείνοι που εξελίσσονται έχουν μια «ειδική ευαισθησία» ή εκείνοι που δεν παρουσιάζουν μόνιμη μικρολευκωματινουρία εμφανίζουν έναν ειδικό «προστατευτικό παράγοντα». Προς το παρόν δεν είναι γνωστός πλήρως ο επιπλέον παράγων που ευαισθητοποιεί μερικά άτομα με κακή ρύθμιση έναντι της διαβητικής νεφροπάθειας ή αντίθετα προστατεύει τα υπόλοιπα. Από τις μέχρι τώρα επιδημιολογικές παρατηρήσεις και έρευνες φαίνεται

ότι άτομα με γενετική ευαισθησία για ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν πιο συχνά νεφροπάθεια^{18,19,20}. Έτσι η φτωχή ρύθμιση του σακχάρου και η γενετική προδιάθεση για υπέρταση δρουν συνεργικά στην ανάπτυξη της νεφροπάθειας¹⁸. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι δύο αυτοί παράγοντες συνεργάζονται δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος προς το παρόν. Είναι γνωστό όμως ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας νατρίου-λιθίου αποτελεί γενετικό δείκτη ευαισθησίας για ιδιοπαθή υπέρταση²⁰. Πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το 30% των διαβητικών ασθενών με νορμολευκωματινουρία και χωρίς υπέρταση εμφανίζει αυξημένη δραστηριότητα αντλίας νατρίου-λιθίου η οποία συσχετίζεται με αυξημένη υπερδιήθηση (GFR), ανεξάρτητα από τον βαθμό ρύθμισης του σακχάρου²¹. Βλέπουμε λοιπόν ότι το κοινό σημείο των δύο αυτών παραγόντων είναι η υπερδιήθηση μέσω της οποίας πιθανόν συνεργάζονται²². Το χρονικό διάστημα που απαιτείται έτσι ώστε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία (στάδιο II) να εμφανίσουν μικρολευκωματινουρία (στάδιο III), χωρίς θεραπευτική παρέμβαση, είναι αρκετά μεγάλο (10-20 χρόνια περίπου).

Τρίτο στάδιο: Περιγράφεται ως αρχόμενη νεφροπάθεια ή στάδιο στο οποίο οι ασθενείς είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κλινικής νεφροπάθειας. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η μόνιμη μικρολευκωματινουρία (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$). Διακρίνεται σε δύο επιμέρους εξελικτικές φάσεις: την πρώιμη και την καθυστερημένη. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από ήπια μικρολευκωματινουρία (20-70 $\mu\text{g}/\text{min}$) και αυξημένη υπερδιήθηση (~ 160 ml/min). Οι ασθενείς στην αρχόμενη αυτή φάση παρουσιάζουν μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία είναι 5-10% μεγαλύτερη απ' ό,τι στα άτομα με νορμολευκωματινουρία και παρουσιάζει ένα ρυθμό αύξησης 3,5% το χρόνο περίπου. Η αύξηση της πίεσεως δεν είναι σημαντική αλλά εκείνο που έχει σημασία είναι ο ρυθμός αύξησης και κυρίως της διαστολικής πίεσης^{23,24}. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει σταθερή προϊούσα αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων, ο κίνδυνος προόδου της νεφροπάθειας είναι μεγαλύτερος²⁵. Κατά την κόπωση παρατηρούνται παθολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης. Η καθυστερημένη φάση χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη μικρολευκωματινουρία (70-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) και από βαθμιαία πτώση της υπερδιήθησης (~ 130 ml/min). Η σοβαρότητα των δομικών αλλαγών στο σπείραμα είναι

μεταξύ του σταδίου II και IV και η προτεινόμενη κύρια παθοφυσιολογική αλλαγή είναι η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, η οποία σε μερικούς ασθενείς είναι αρκετά αυξημένη. Η συμπίεση και ο αποκλεισμός των τριχοειδών του σπειράματος από την αυξανόμενη μεσαγγειακή ουσία πιθανώς αρχίζει από το στάδιο αυτό. Στο στάδιο αυτό σημαντική παράμετρος η οποία έχει σχέση με την εξέλιξη της νόσου είναι ο ρυθμός αύξησης της μικρολευκωματινουρίας^{4,25}. Ο ρυθμός αυτός εξαρτάται από την ρύθμιση του σακχάρου αφ' ενός και τον ρυθμό αύξησης της αρτηριακής πίεσης αφ' ετέρου^{4,25}. Η μικρολευκωματινουρία, χωρίς θεραπευτική παρέμβαση, εξελίσσεται σε κλινική νεφροπάθεια στο 80% των ασθενών και ο χρόνος που απαιτείται είναι περίπου 8-10 χρόνια²⁶. Ασθενείς με χαμηλές τιμές μικρολευκωματινουρίας (<50 μg/min) ή φυσιολογικές τιμές εξελίσσονται σε κλινική νεφροπάθεια σε πολύ μικρότερη αναλογία (4%). Βλέπουμε λοιπόν ότι η προγνωστική σημασία της μικρολευκωματινουρίας είναι πολύ σημαντική. Μικρολευκωματινουρία πάνω από 70 μg/min συνδυάζεται με πτωτική τάση της υπερδιήθησης (160 ml/min → 130 ml/min) που παρατηρείται στην πρώιμη φάση του σταδίου αυτού⁴.

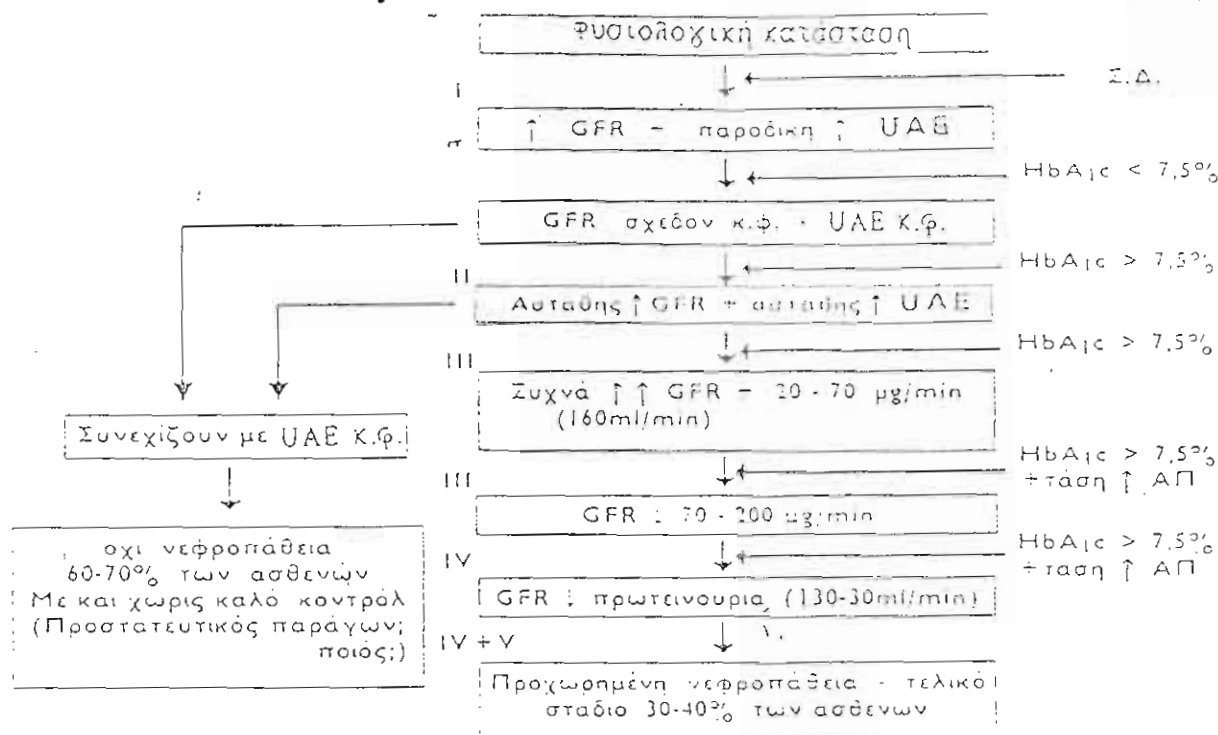
Τέταρτο στάδιο: Περιγράφεται ως κλινική νεφροπάθεια και το κύριο χαρακτηριστικό είναι η μακρολευκωματινουρία (>200 μg/min). Διακρίνεται σε τρεις εξελικτικές φάσεις ανάλογα με το επίπεδο της σπειραματικής διήθησης και τη βαρύτητα της υποκειμένης σπειραματικής βλάβης.

- 1) **Πρώιμη φάση:** Σπειραματική διήθηση μεταξύ 130-70 ml/min περίπου, περαιτέρω αύξηση της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης, επέκταση του μεσαγγείου και αυξανόμενος ρυθμός αποκλεισμού των τριχοειδών του σπειράματος. Ο ρυθμός αύξησης της αρτηριακής πίεσης είναι διπλάσιος από εκείνον του σταδίου III (7,5% τον χρόνο) και συχνά διαπιστώνεται μόνιμη υπέρταση.
- 2) **Ενδιάμεση φάση:** Σπειραματική διήθηση 70-30 ml/min περίπου, μόνιμη υπέρταση πλέον, στο σπείραμα χαρακτηριστική είναι η υπερτροφία των υπολειπομένων σπειραμάτων και προτεινόμενη παθοφυσιολογική αλλαγή, όπως και στην πρώιμη φάση, είναι ο υψηλός ρυθμός αποκλεισμού των σπειραμάτων και η προχωρημένη αύξηση του μεσαγγείου.
- 3) **Προχωρημένη φάση:** Σπειραματική διήθηση 30-10 ml/min περίπου, μόνιμη υπέρταση, στο σπείραμα παρατηρείται υπερτροφία των υπολειπομένων σπειραμάτων και προτεινόμενη παθοφυσιολογική αλλαγή είναι η αυξημένη υπερ-

διήθηση των υπολειπομένων σπειραμάτων, η οποία δρα πιθανώς καταστρεπτικά. Στο στάδιο αυτό σημαντική παράμετρος που έχει σχέση με την εξέλιξη της νόσου είναι ο ρυθμός πτώσης της σπειραματικής διήθησης (GFR) και η λευκωματουρία^{27,28}. Από την εμφάνιση της κλινικής νεφροπάθειας μέχρι το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας μεσολαβούν κατά μέσο όρο 10 χρόνια (εύρος 3-20 χρόνια). Ο ρυθμός ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο και φαίνεται να έχει σχέση κυρίως με το επίπεδο της διαστολικής υπέρτασης^{29,30}. Η σημασία της ρύθμισης του σακχάρου στη φάση αυτή αμφισβητείται³¹ από μερικούς ενώ κατ' άλλους έχει σημασία³².

Πέμπτο στάδιο: Είναι το τελικό στάδιο και περιγράφεται ως στάδιο ουραιμίας. Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη απόφραξη των σπειραμάτων, σπειραματική διήθηση 0-10 ml/min, προοδευτική ελάττωση της λευκωματουρίας και υπέρταση πολύ υψηλή, η οποία συχνά ρυθμίζεται με την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Στο σχήμα 1 βλέπουμε τη φυσική ιστορία των αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας και νεφροπάθειας σε ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη χωρίς ιδιαίτερη θεραπευτική παρέμβαση πλὴν της συμβατικής. Στο σχήμα φαίνεται ότι το εξελικτικό στάδιο που έχει μεγάλη σημασία στην μετέπειτα πορεία του διαβητικού ασθενούς είναι αυτό που προηγείται της μόνιμης μικρολευκωματινουρίας. Η παράμετρος που χαρακτηρίζει ιδιαίτερα αυτό το στάδιο είναι η δυσκολία επίτευξης ιδανικού ελέγχου του σακχάρου ($HbA_{1c} > 7,5\%$), αντιστοιχεί στο δεύτερο στάδιο κατά Mogensen (νορμολευκωματινουρία-σιωπηλό στάδιο) και μόνο ένα τμήμα των ασθενών θα εμφανίσουν μόνιμη μικρολευκωματινουρία. Οι υπόλοιποι θα συνεχίσουν, όπως και εκείνοι με ιδανική ρύθμιση, να είναι νορμολευκωματινουρικοί. Οι ασθενείς που θα εξελιχθούν έχουν την τάση να εμφανίζουν ελιπέστερη ρύθμιση του σακχάρου, αν και υπάρχει αρκετή αλληλεπικάλυψη⁷. Η ύπαρξη αυξημένων τιμών υπερδιήθησης (>150 ml/min) στο στάδιο αυτό αποτελεί πιθανό προγνωστικό δείκτη μελλοντικής νεφροπάθειας⁷. Άρα, εκτός της κακής ρύθμισης απαιτείται και αυξημένη υπερδιήθηση για περαιτέρω εξέλιξη, την οποία πιθανώς δεν έχουν στον ίδιο βαθμό αυτοί που δεν εξελίσσονται, παρ' ότι μπορεί να έχουν εξ' ίσου κακή ρύθμιση του σακχάρου. Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς του σταδίου αυτού που δεν εμφανίζουν νεφροπάθεια, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως,



Σχ. 1. Φαίνεται η φυσική πορεία των αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας και νεφροπάθειας σε μη θεραπευόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Σ.Δ.: Σακχ. διαβήτης, ΑΠ. αρτηριακή πίεση, G.F.R.: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, U.A.E.: απέκκριση λευκοματινής στα ούρα. Νορμολυμία: Νορμολευκοματινουρία.

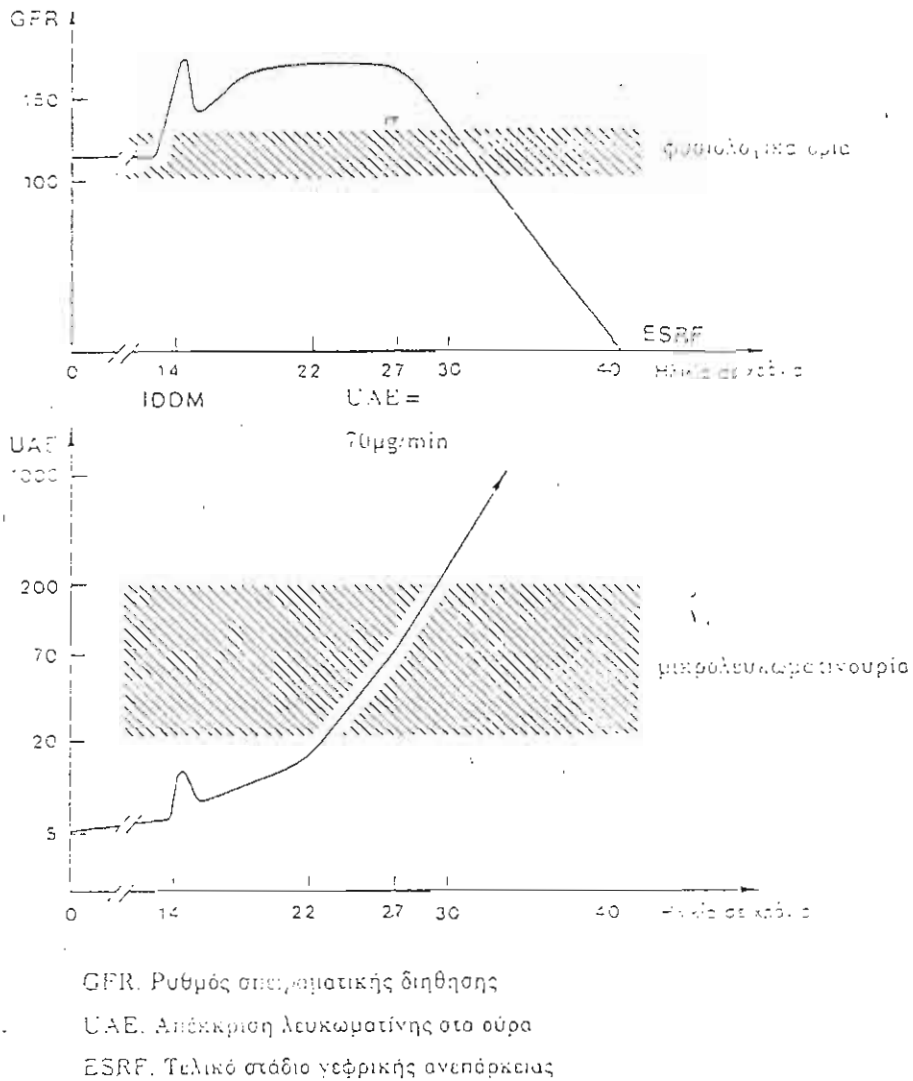
νωσ, προστατεύονται από κάποιο παράγοντα όχι πλήρως γνωστό προς το παρόν.

Η αναλογία των διαβητικών ασθενών που θα εμφανίσει τελικά νεφροπάθεια είναι 30-40%, ενώ το 60-70% δεν θα εμφανίσει, είτε με, είτε με όχι ιδανική ρύθμιση σακχάρου³³. Η ομάδα των διαβητικών ασθενών που εμφανίζει νεφροπάθεια, όπως φαίνεται στο σχήμα 1, έχει σταθερά κακή ρύθμιση (HbA_{1c} > 7,5-8%) και πολύ νωρίς στο στάδιο της μικρολευκωματινουρίας, ή και με οριακή νορμολευκωματινουρία, εμφανίζει τάση ανόδου της αρτηριακής πίεσης ή σαφή υπέρταση μετά από κόπωση. Επίσης, η ίδια ομάδα εμφανίζει πτωτική τάση της GFR όταν εγκαθίσταται μόνιμη μικρολευκωματινουρία μεγαλύτερη από 70 μ g/min. Η πτώση της αυξημένης υπερδιήθησης με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, σημαίνει εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Αντίθετα η πτώση της υπερδιήθησης στο προηγούμενο στάδιο (νορμολευκωματινουρία), η οποία επιτυγχάνεται με αυστηρή ρύθμιση (HbA_{1c} < 7,5-8%) δρα ανασταλτικά στην εμφάνιση νεφροπάθειας^{2,10,11}. Στο σχήμα 2 φαίνεται η αυτόματη πορεία των δύο σημαντικών παραμέτρων - υπερδιήθηση και μικρολευκωματινουρία, ενός ασθενούς

με Σ.Δ. τύπου I σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα. Φαίνεται χαρακτηριστικά η πρώιμη υπερδιήθηση και η μετέπειτα σταδιακή πτώση αυτής παράλληλα με τις αντίστοιχες μεταβολές της λευκοματινουρίας (νορμο-μικρομακρολευκωματινουρία).

Συμπερασματικά σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν, οι παράμετροι που σχετίζονται με την πρόοδο της νεφρικής βλάβης προς το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας είναι: α) η υπερδιήθηση (> 150 ml/min) στο στάδιο I και II, β) ο ρυθμός αύξησης της μικρολευκωματινουρίας στο στάδιο III και γ) ο ρυθμός ελάττωσης της GFR και αύξησης της λευκοματινουρίας στο στάδιο IV.

Σχετικά με την υπερδιήθηση υπάρχουν λίγες μακροχρόνιες μελέτες της προγνωστικής σημασίας αυτής για τη μελλοντική ανάπτυξη νεφροπάθειας. Τρεις μελέτες από το ίδιο κέντρο απέδειξαν ότι η σημαντική υπερδιήθηση (> 150 ml/min/1,73 m²), αν παραμένει για πολλά χρόνια, συσχετίζεται στενά με την ανάπτυξη νεφροπάθειας στο μέλλον³⁴. Δεν μπορεί όμως να αποκλεισθεί το γεγονός ότι, η υπερδιήθηση και η αργότερα εμφανιζόμενη νεφροπάθεια, προκαλούνται



Σχ. 2. Φαίνονται οι μεταβολές των δύο βασικών παραμέτρων, G.F.R. και U.A.E. ενός ασθενή με Σ.Δ. τύπου 1, ο οποίος διαγνώσθηκε σε ηλικία 14 ετών. Με την κλινική διάγνωση παρατηρείται αυξημένη U.A.E. και G.F.R. Με καλό μεταβολικό έλεγχο οι παράμετροι αυτοί επανέρχονται σε σχεδόν φυσιολογικά όρια. Εννέα χρόνια μετά τη διάγνωση περίπου, σε ηλικία 23 χρόνων ο ασθενής εμφανίζει μικρολευκωματινουρία με ταχεία αύξηση της U.A.E., η οποία συσχετίζεται με φτωχό μεταβολικό έλεγχο και αυξανόμενη αρτηριακή πίεση. Μετά την τιμή 70 μg/min η G.F.R. αρχίζει να ελαττώνεται με γραμμική μορφή, η οποία συνεχίζει να ελαττώνεται και στο στάδιο της κλινικής νεφροπάθειας. Σε ηλικία 40 χρόνων ο ασθενής εμφανίζει τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η σκιαγραφούμενη περιοχή πάνω παριστάνει τον φυσιολογικό μέσο ορό, ενώ μια σταθερή απόκλιση της G.F.R. και κάτω την περιοχή της μικρολευκωματινουρίας 20-200 μg/min.

από έναν άλλο κοινό παράγοντα που είναι ο φτωχός μεταβολικός έλεγχος. Όμως σήμερα υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις από πειράματα σε ζώα ότι, η υπερδιήθηση εμπλέκεται στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας^{10,11,12}. Ελάττωση της υπερδιήθησης με φαρμακολογικά ή διαιτητικά μέσα πιστεύεται ότι προφυλάσσει από την ανάπτυξη νεφροπάθειας στα πειραματόζωα. Κατ' επέκταση μια τέτοια μεταβολή στους διαβητι-

κούς ασθενείς θα μπορούσε να θεωρηθεί ωφέλιμη εάν βέβαια δεν συσχετίζεται με αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης^{11,12}.

Στόχος της θεραπείας ή της πρόληψης της νεφρικής νόσου πρέπει να είναι η ευνοϊκή επίδραση στις παραπάνω παραμέτρους δηλαδή η ελάττωση της υπερδιήθησης, ελάττωση της μικρολευκωματινουρίας και τέλος επιβράδυνση του ρυθμού πτώσης της GFR ή ελάττωση της λευκω-

ματινουρίας, ανάλογα με το εξελικτικό στάδιο. Απο την μέχρι τώρα έρευνα παράγοντες που επιδρούν δυσμενώς στις παραμέτρους αυτές είναι η κακή ρύθμιση του σακχάρου, η υπέρταση ή ακόμη και ο ρυθμός αύξησης αυτής και τέλος η αυξημένη πρόσληψη λευκώματος με την διαίτα. Οι παράγοντες αυτοί αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νεφρικής νόσου. Στον πίνακα 2 βλέπουμε πως συσχετίζονται οι παράγοντες με τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν. Στην συνέχεια θα αναφερθούν τα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με την θεραπεία και πρόληψη, χωριστά για κάθε παράγοντα κινδύνου.

Πίνακας 2. Φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας και των βασικών παραμέτρων κατά στάδιο, οι οποίες έχουν προγνωστική αξία για μελλοντική εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας ή την πρόοδο αυτής.

Στάδιο	HbA1c	ΑΠ	Πρωτεΐνη
1+2: Υπερδιήθηση	ναι	όχι	πιθανώς ναι
3: Μικρολ'ρία (ρυθμός αύξησης)	ναι	ναι με την μέση ΑΠ ή με τον ρυθμό ↓	;
4: Ρυθμός ↓ GRF	ναι ή όχι	ναι με την μέση ΑΠ	ναι

Οι αριθμοί παριστάνουν τα εξελικτικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. (↓) ελάττωση, (;) άγνωστο προς το παρόν, (!) αύξηση. Α.Π.: αρτηριακή πίεση.

Μεταβολικός έλεγχος (μεταβολικός παράγοντας κινδύνου)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου παίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη και την πρόοδο της διαβητικής νεφροπάθειας στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς αν και άλλοι τροποποιητικοί ή επιτρεπτικοί παράγοντες μπορεί να υπάρχουν^{34,35}.

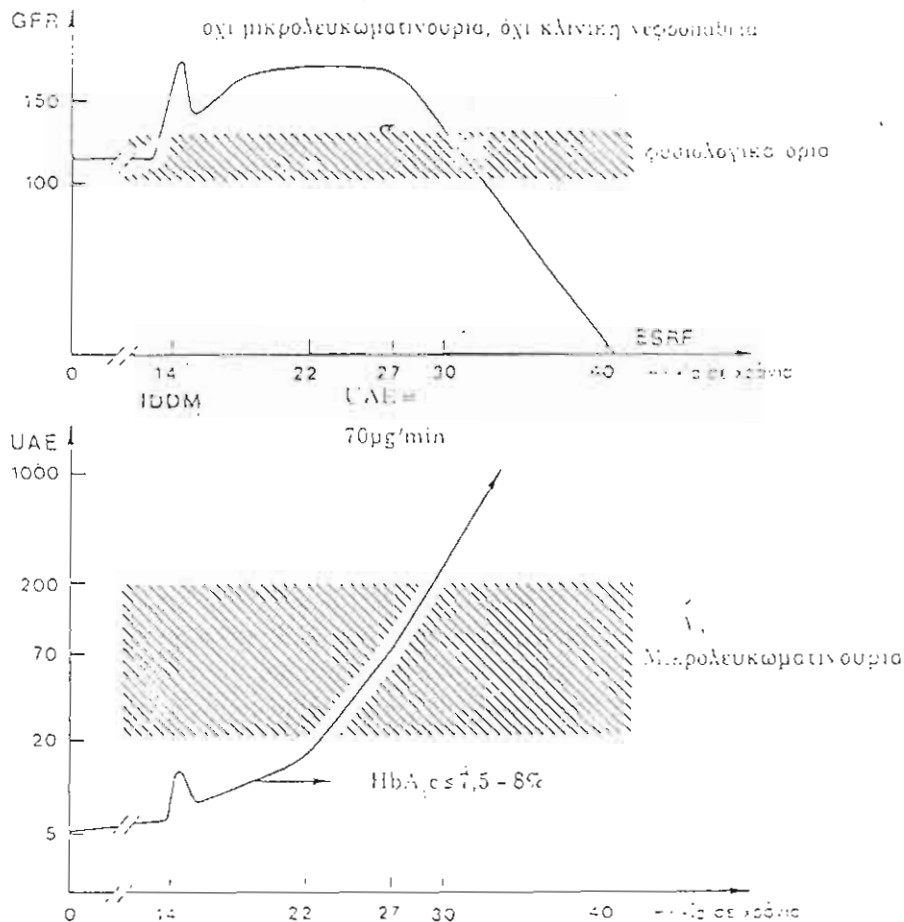
1) Νορμολευκωματινουρικοί ασθενείς (στάδιο I και II)

Η μόνη λειτουργική ανωμαλία που μπορεί να καθορισθεί στο στάδιο αυτό είναι η υπερδιήθηση. Έχει δείχθει ότι αυστηρός μεταβολικός έλεγχος με αντλίες ινσουλίνης επαναφέρει την υπερδιήθηση εντός φυσιολογικών ορίων^{16,17}. Η

έντονη επίδραση που παρατηρείται όμως στην αρχή της εντατικής θεραπείας είναι λιγότερο εκσεσημασμένη με την πάροδο της θεραπείας¹⁷. Επίσης βρέθηκε μια σημαντική αλληλοεπικάλυψη στις δύο ομάδες σχετικά με το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου. Η πιο μεγαλύτερη σε διάρκεια μελέτη της επίδρασης του μεταβολικού ελέγχου στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης στο στάδιο αυτό είναι η μελέτη του Oslo, διάρκειας τεσσάρων χρόνων¹⁵. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν ρυθμό απέκκρισης λευκωματινής στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (13-20 μg/min). Παρατηρήθηκε μικρή ελάττωση της υπερδιήθησης λόγω καλύτερου μεταβολικού ελέγχου αλλά ελαττώθηκε σημαντικά ο ρυθμός απέκκρισης της λευκωματινής συγκριτικά με αυτήν που παρουσίαζαν οι ασθενείς που ακολουθούσαν συμβατική θεραπεία. Οι ασθενείς που εξελίχθηκαν στο στάδιο της μικρολευκωματινουρίας ήταν πολύ λίγοι στην ομάδα με εντατική θεραπεία. Είναι πολύ δύσκολο όμως τέτοιες μελέτες να γίνουν για αρκετά χρόνια (δεκαετίες), ώστε να καθορισθεί αν η ανάπτυξη μικροαλβουμινουρίας ή κλινικής νεφροπάθειας μπορεί να προληφθεί σ' αυτούς τους ασθενείς δεδομένης της διάρκειας αυτού του σταδίου. Υπάρχουν όμως αναδρομικές μελέτες που στηρίζουν το γεγονός αυτό³⁶. Ενδιαφέρον είναι ότι μερικοί ασθενείς αν και έχουν τον ίδιο βαθμό υπεργλυκαιμίας έχουν διαφορετικό βαθμό υπερδιήθησης³⁷. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά στόχος της θεραπείας στο στάδιο αυτό είναι επίτευξη ιδανικού μεταβολικού ελέγχου ($HbA_{1c} < 7,5-8\%$) αν και κάποιοι ασθενείς που προστατεύονται μπορεί «να υπερθεραπεύονται». Προς το παρόν όμως δεν είναι εύκολο να διακρίνουμε τους «προστατευόμενους» από τους μη «προστατευόμενους» αφενός και αφετέρου οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της εντατικής θεραπείας (κυρίως υπογλυκαιμία) είναι ελάχιστες. Στο σχήμα 3 βλέπουμε την επίδραση του ιδανικού μεταβολικού ελέγχου στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Το όριο ($HbA_{1c} < 7,5-8\%$) επιλέχθηκε διότι ασθενείς με αυτό το επίπεδο ρύθμισης εμφανίζουν πολύ μικρό κίνδυνο εξέλιξης σε μικρολευκωματινουρία¹⁴.

2) Μικρολευκωματινουρικοί ασθενείς ή αρχόμενη νεφροπάθεια (στάδιο III)

Το θέμα της επίδρασης της εντατικής θεραπείας του σακχάρου στην εξέλιξη της αρχόμενης νεφροπάθειας είναι πιο σαφές. Σε μια προσχεδιασμένη μελέτη γνωστή ως «Steno study» στον ένα



Σχ. 3. Φαίνεται ότι, εάν ο ασθενής διατηρεί επίπεδα $HbA_{1c} < 7,5-8\%$, ο κίνδυνος προόδου σε μικρολευκωματινουρία και ο κίνδυνος προοδευτικής ελάττωσης της $G.F.R.$ είναι πολύ μικρός. Έτσι μπορεί να προβλεφθεί ότι τέτοιοι ασθενείς θα αναπτύξουν μικρολευκωματινουρία πολύ αργότερα, εάν όχι ποτέ.

χρόνο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην πειραματική διήθηση ή τον ρυθμό απέκκρισης λευκωματινής²³ αλλά μόνο ελάττωση στο μέγεθος των νεφρών. Στο δεύτερο χρόνο παρακολούθησης στους ασθενείς με εντατική ινσουλινοθεραπεία παρατηρήθηκε σταθεροποίηση ή αναστροφή του ρυθμού απέκκρισης λευκωματινής, σημαντική ελάττωση της πειραματικής διήθησης, πιθανώς λόγω καλύτερου μεταβολικού ελέγχου και τέλος ελάττωση της HbA_{1c} . Αντίθετα στην ομάδα με συμβατική ινσουλινοθεραπεία συνεχίστηκε η προοδευτική αύξηση της απέκκρισης λευκωματινής και δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην HbA_{1c} και στην πειραματική διήθηση. Η μελέτη διακόπηκε στα δύο χρόνια διότι πολλοί ασθενείς με συμβατική θεραπεία παρουσίασαν υπέρταση για την οποία έπρεπε να πάρουν αντιπυρετασική αγωγή. Στο διάστημα των δύο χρόνων κανένας ασθενής με εντατική ινσουλινοθεραπεία

δεν παρουσίασε κλινική νεφροπάθεια ενώ συμβατική παρουσιάστηκε σε πέντε ασθενείς. Ο ρυθμός προόδου της μικρολευκωματινουρίας συσχετίστηκε άμεσα με το βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου. Μακροχρόνιες μελλοντικές μελέτες χρειάζονται όμως για να δώσουν σαφείς ενδείξεις ότι η ελάττωση της μικρολευκωματινουρίας θα προφυλάξει μακροχρονίως από την εμφάνιση της νεφροπάθειας και την αυξημένη θνησιμότητα. Στόχος της θεραπείας είναι ο ίδιος με τον του προηγούμενου σταδίου.

3) Κλινική νεφροπάθεια

Δεν υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες της επίδρασης του μεταβολικού ελέγχου στον ρυθμό πτώσης της πειραματικής διήθησης στο στάδιο αυτό. Μελέτη από το Guy's Hospital του Λονδίνου, με περιορισμένο αριθμό όμως ασθενών και με φτωχή ρύθμιση της πίεσεως, έδειξε ότι στην

ομάδα με εντατική ινσουλινοθεραπεία υπήρχε μικρότερος ρυθμός προόδου αλλά η διαφορά από την άλλη ομάδα δεν ήταν σημαντική³¹. Υπάρχουν όμως άλλες μελέτες στις οποίες βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ εξέλιξης της κλινικής νεφροπάθειας και βαθμού του μεταβολικού ελέγχου³². Πρέπει να σημειωθεί ότι σ' αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί ιδανικός μεταβολικός έλεγχος, αλλά θα πρέπει να θεωρείται λογικό για τον κλινικό γιατρό να προσπαθεί να πετύχει τον καλύτερο δυνατό μεταβολικό έλεγχο. Ο ακριβής στόχος παραμένει άγνωστος, αλλά η εξέλιξη είναι συνήθως βραδεία όταν η HbA_{1c} είναι <7,5-8%, υπό την προϋπόθεση ότι παράλληλα επιτυγχάνεται ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσεως³³.

Συνοπτικά μπορούμε να πούμε ότι η επιδείνωση της νεφρικής βλάβης σε όλα τα στάδια σχετίζεται με την κακή ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου. Η θεραπεία και η πρόληψη σχετικά με τον μεταβολικό παράγοντα κινδύνου συνίσταται στην επίτευξη της καλύτερης δυνατής ρύθμισης του σακχάρου με στόχο HbA_{1c} <7,5-8% σε όλα τα εξελικτικά στάδια της νόσου.

Αρτηριακή υπέρταση ως παράγοντας κινδύνου

Ο ρυθμός προόδου της διαβητικής νεφροπάθειας φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης στο στάδιο της αρχόμενης και της κλινικής νεφροπάθειας^{4,25}.

1) Αρχόμενη νεφροπάθεια (ασθενείς με μικρολευκωματινουργία)

Είναι σαφές από πολλές μελέτες και αναφέρθηκε ήδη, ότι ασθενείς με μικρολευκωματινουργία έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση απ' ό,τι οι νορμολευκωματινουργικοί. Επίσης οι ασθενείς αυτοί δείχνουν μεγαλύτερη τάση ανόδου της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα της διαστολικής πίεσης²³. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συσχετίζεται επίσης με αύξηση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματινής και γενικά η εξέλιξη της νεφρικής νόσου είναι πιο γρήγορη στους ασθενείς με αυξημένη ή αυξανόμενη αρτηριακή πίεση^{4,25}. Σύμφωνα με τα παραπάνω η αντιυπερτασική θεραπεία θα ήταν σημαντική παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς. Πράγματι θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης προκάλεσε υποστροφή της μικρολευκωματινουργίας σε ασθενείς με οριακή υπέρταση ή ακόμη και με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ενώ η ομάδα ελέγχου με placebo έδειξε περαιτέρω αύξηση της μικρολευκωματινουργίας. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν

έναν χρόνο^{38,39}, αλλά και μελέτη για 5 χρόνια πριν από τη θεραπεία και 5 χρόνια μετά από συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή (β-αδρενεργικοί αναστολείς + διουρητικό) έδειξε σημαντική ελάττωση στο ρυθμό απέκκρισης λευκωματινής. Η πειραματική διήθηση διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια της αγωγής⁴⁰. Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά 10% περίπου (135/93 -- 124/84 mmHg). Δεν υπήρχαν μεταβολές στον έλεγχο σακχάρου και στη ποσότητα πρόσληψης πρωτεΐνης με την διαίτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προτείνεται από τους ερευνητές ότι η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελαττώνεται όταν παρουσιάζει σημαντική αύξηση με το χρόνο ή όταν υπερβαίνει την τιμή 140/90 mmHg. Σύμφωνα με αυτά, οριακή αρτηριακή υπέρταση (οριακή υπέρταση κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας θεωρείται η ΔΠ: Σ = 140-160, Δ = 90-95 mmHg) πρέπει να ελαττώνεται και ο στόχος της θεραπείας να είναι < 130-135/80-85 mmHg⁷. Στο σχήμα 4 φαίνεται σε σχηματική παράσταση η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής, συγχρόνως με επίτευξη καλού μεταβολικού ελέγχου, πάνω στην πορεία δύο βασικών μεταβλητών που είναι η μικρολευκωματινουργία και η GFR. Πρέπει να σημειωθεί ότι κακή ρύθμιση του σακχάρου (HbA_{1c} >7,5-8%) στο στάδιο αυτό συνοδεύεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης²⁵. Στον πίνακα 3 φαίνεται ο κίνδυνος κακής εξέλιξης της αρχόμενης νεφροπάθειας με την ύπαρξη ενός ή δύο παραγόντων κινδύνου συγχρόνως.

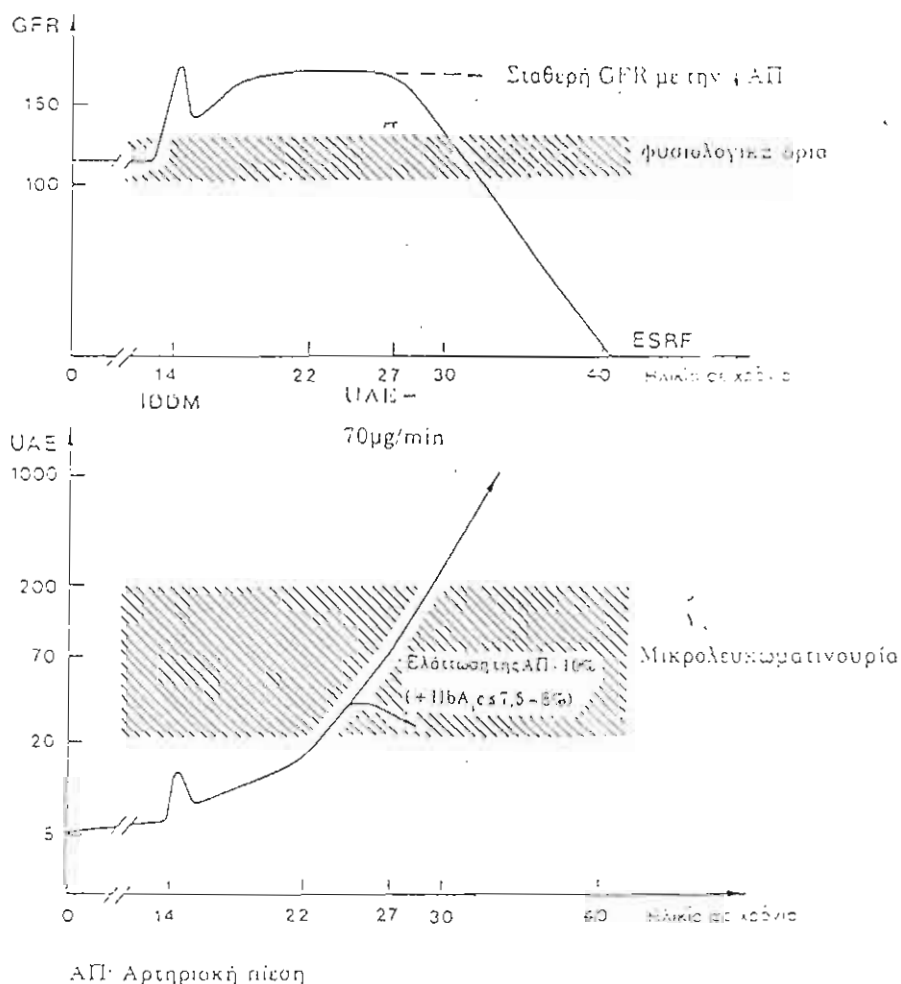
2. Κλινική νεφροπάθεια

Μελέτες έχουν δείξει ότι η GFR ελαττώνεται γραμμικά με τον χρόνο σε ινσουλινοεξαρτώ-

Πίνακας 3. Η ύπαρξη αυξημένης αρτηριακής πίεσης, φτωχού μεταβολικού ελέγχου και πολύ περισσότερο ο συνδυασμός αυτών, αυξάνουν τον κίνδυνο πρόοδου της αρχόμενης διαβητικής νεφροπάθειας

ΜΑΠ mmHg			
	Υψηλός κίνδυνος		Πολύ υψηλός κίνδυνος
100	-----		
	Σχετικά χαμηλός κίνδυνος		Υψηλότερος κίνδυνος
		7,5	HbA _{1c} %

ΜΑΠ = Μέση Αρτηριακή Πίεση



Σχ. 4. Φαίνεται ότι η αντιυπερτασική αγωγή προκαλεί ελάττωση της μικρολευκωματινουρίας και σταθεροποίηση της G.F.R.

μενους διαβητικούς με κλινική νεφροπάθεια. Ο ρυθμός ελάττωσης διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, αλλά σε κάθε ασθενή η ελάττωση είναι σαφώς γραμμική και ο μέσος όρος είναι 0,9 ml/min/μήνα περίπου χωρίς παρέμβαση⁴¹. Μελέτες έχουν δείξει ότι αντιυπερτασική θεραπεία με διάρκεια παρακολούθησης 6 χρόνια, χορηγώντας καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς και διουρητικά, μερικές φορές συμπληρούμενη με αγγειοδιασταλτικά, προκάλεσε δραματική ελάττωση στη πρόοδο της νεφροπάθειας, όπως υπολογίζεται από το ρυθμό πτώσης της GFR^{29,41}. Επίσης, πρόσφατες μελέτες επίσης δείχνουν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είναι χρήσιμοι στην αντιμετώπιση της υπέρτασης ασθενών με κλινική νεφροπάθεια⁴² και συγχρόνως έχουν κάποια επί πλέον δράση στην εξέλιξη της νεφροπάθειας, μεταβάλλοντας τις ενδοσπειραματικές αι-

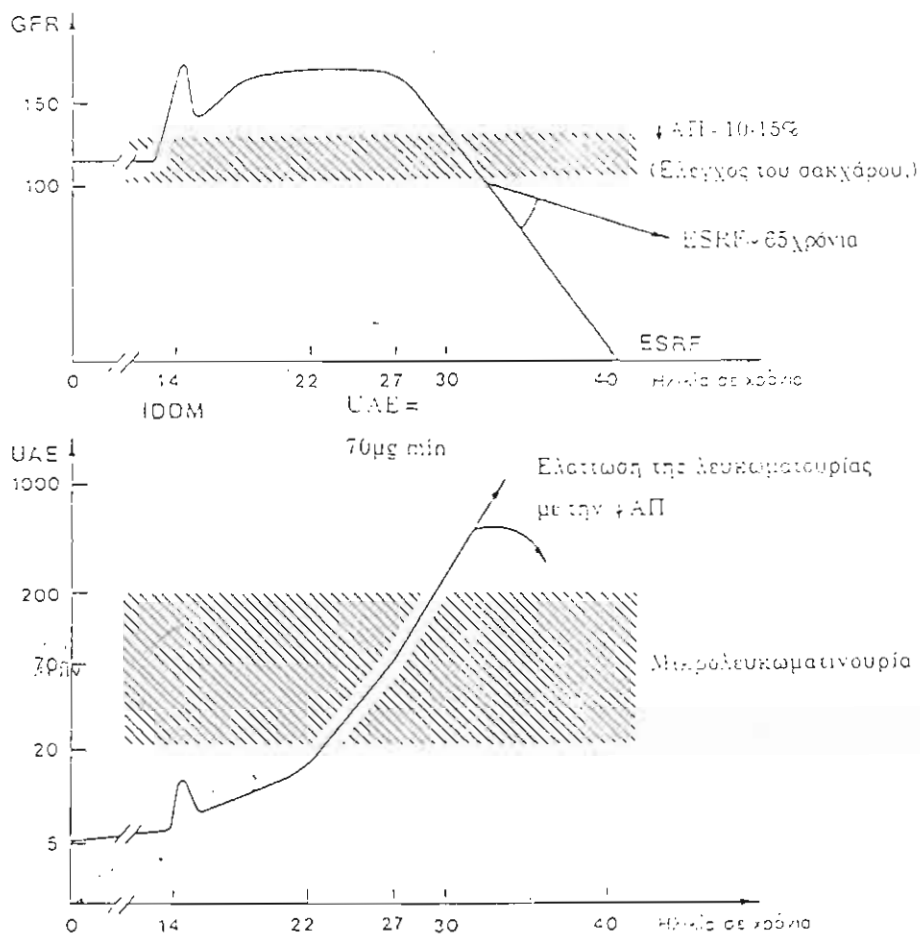
μοδυναμικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τους διαβητικούς ασθενείς. Σημειώνεται ότι αυτή η επιπλέον δράση είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης⁴¹. Η δράση αυτή αποδίδεται στην αγγειοδιαστολή την οποία προκαλούν κυρίως στο απαγωγό αρτηρίδιο, ελαττώνοντας έτσι την ενδοσπειραματική πίεση και το κλάσμα διηθήσεως^{39,43}.

Φαίνεται ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι καρδιοεκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αναστολείς συνδυασμένοι με διουρητικά ή και τριπλή θεραπεία (συνδυασμός αυτών) είναι χρήσιμοι στο να ελαττώνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου ασθενών με κλινική νεφροπάθεια. Ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ελαττώνεται σημαντικά όταν η αρτηριακή πίεση ελαττωθεί περίπου στα 135/85 mmHg⁷. Από την άλλη πλευρά, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, επίσης

ανακοινώθηκε, ότι προκαλούν ελάττωση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε μη ινσουλινοεξαρτωμένους διαβητικούς (M.I.D.D.)⁴⁴. Στο σχήμα 5 φαίνεται η επίδραση της αντιυπέρτασικής αγωγής στην πορεία της λευκωματουρίας και στο ρυθμό ελάττωσης της G.F.R. Παρατηρείται λοιπόν ότι το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να αναβληθεί για αρκετά χρόνια. Επίσης στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο ρυθμός θανάτων στα 10 χρόνια, μετά την εμφάνιση νεφροπάθειας ελαττώθηκε από 50-77% στο 15-20% μετά από τη δραστική αντιυπερτασική αγωγή⁴⁵.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου έχει ευνοϊκή επίδραση και σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ή λευκωματουρία χωρίς όμως υπέρταση. Η ελάττωση της απέκκρισης λευκωματινής δεν συσχετίζεται με μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής

υπέρτασης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αλλά με ελάττωση του κλάσματος διηθήσεως³⁹. Αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η αγγειοτενσίνη II έχει πιο έντονη αγγειοσυσπαστική δράση στο απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος απ' ό,τι στο προσαγωγό⁴⁶, αιμοδυναμική διαταραχή που χαρακτηρίζει τους διαβητικούς¹³. Τελευταία αναφέρεται ότι οι αναστολείς αυτοί πιθανώς δρουν ευνοϊκά στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου μέσω άλλου μηχανισμού, μη αιμοδυναμικού. Υπενθυμίζεται απλώς ότι η αγγειοτενσίνη II παρουσιάζει και μιτογόνες δραστηριότητες, σκέλος στο οποίο μπορεί να δρουν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου⁴⁷. Είναι όμως γεγονός οι μελέτες που αναφέρονται στην ευνοϊκή δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου σε νορμοτασικούς με αρχόμενη ή κλινική διαβητική νεφροπάθεια είναι βραχυχρόνιες. Χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες για να δικαιωθεί η χρήση τους σ'



Σχ. 5. Φαίνεται ότι ο ρυθμός ελάττωσης της G.F.R. σε ασθενείς με κλινική διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να ελαττωθεί σημαντικά με την αντιυπερτασική αγωγή και το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να αναβληθεί για αρκετά χρόνια (40 → ~65 χρόνια).

αυτή την ομάδα ασθενών, με στόχο την επιβράδυνση ή αναστολή της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας.

3) Νορμολευκωματινουρικοί ασθενείς

Η αρτηριακή πίεση σ' αυτούς τους ασθενείς είναι φυσιολογική. Αν η πίεση είναι αυξημένη (>160/95 mmHg) πιθανολογείται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν δύο συνυπάρχοντα νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση¹⁸. Οι ασθενείς με νορμολευκωματινουρία παραμένουν νορμοτασικοί παρά ίσως τη μεγάλη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη³. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η χρήση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου σε νορμοτασικούς με λευκωματινουρία ασθενείς, βραχυχρόνια τουλάχιστο, έχει ευνοϊκή δράση στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η δράση αυτή αποδίδεται, όπως αναφέρθηκε, κυρίως στην ελάττωση της αυξημένης ενδοσπειραματικής πίεσης και συνεπώς στην ελάττωση της υπερδιήθησης. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζει τους νορμολευκωματινουρικούς ασθενείς κυρίως όταν η ρύθμιση του σακχάρου δεν είναι ιδανική. Συνεπώς η ελάττωση της υπερδιήθησης σ' αυτούς τους ασθενείς με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου ή άλλο τρόπο εκτός βέβαια από την ιδανική ρύθμιση του σακχάρου, αποτελεί ενδιαφέρουσα πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση. Δεν υπάρχουν όμως μακροχρόνιες μελέτες στον άνθρωπο πάνω σ' αυτό το θέμα. Στον πίνακα 4 φαίνεται πως τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον διαβητικό ασθενή.

Οι ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια συχνά παρουσιάζουν εκσημασμένη αθηρωμάτωση και νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν συστολική κυρίως υπέρταση λόγω σκλήρυνσης της αορτής, περιφερική αγγειοπάθεια και συγχρόνως βαρεία ορθοστατική υπόταση. Οι επιπλοκές αυτές κάνουν πολύ δύσκολη την θεραπεία της υπέρτασης και τη χρήση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων ιδιαίτερα προσεκτική.

Η έντονη αντιυπερτασική αγωγή επιδεινώνει την ορθοστατική υπόταση σε σημείο που να καθλώνει τον άρρωστο στο κρεβάτι. Η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών επιδεινώνει την περιφερική αγγειοπάθεια και καλύπτει τα πρόδρομα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, κυρίως όταν οι β-αποκλειστές δεν είναι καρδιοεκλεκτικοί. Σχετικά με την θεραπεία ασθενών με μόνο συστολική υπέρταση δεν υπάρχουν μελέτες μακροχρόνιες που να δείχνουν ότι η αντιυπερτασική αγωγή επηρεάζει την νοσηρότητα και θνητότητα. Ο τύπος αυτός υπέρτασης εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (N.I.D.D.), μεγάλης ηλικίας κατά κανόνα, και έτσι μεγαλύτερες τιμές αρτηριακής πίεσης μπορεί να γίνουν αποδεκτές. Να σημειωθεί εδώ ότι βαρεία ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι μια από τις αιτίες επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι προς το παρόν το θέμα θεραπείας της καθαρά συστολικής υπέρτασης παραμένει ανοικτό. Είναι όμως λογικό, λόγω της νεφροπαθειας, υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης να θεραπεύονται

Πίνακας 4. Φαίνεται πως τα διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να συνδυασθούν στον διαβητικό υπερτασικό ασθενή

β-αναστολείς	ναι				
A.C.E. αναστολείς	ναι	ναι	ναι		
Νιφεδιπίνη	ναι	ναι	πιθανώς	ναι (σημαντική πτώση Α.Π. μπορεί να συμβεί)	
Βεραπαμίλη	ναι	όχι	όχι	ναι (σημαντική πτώση Α.Π. μπορεί να συμβεί)	όχι
	Διουρητικά	β-αναστολείς	β-αναστολείς διουρητικά	A.C.E. αναστολείς	νιφεδιπίνη

A.C.E. = Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης

ίσως σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότi σε ασθενείς χωρίς νεφροπάθεια.

Το αυξημένο λεύκωμα της διαίτας ως πιθανός παράγων κινδύνου

Είναι γνωστό ότι αυξημένη πρόσληψη λευκώματος προκαλεί υπερδιήθηση σε φυσιολογικά άτομα πιθανώς αυξάνοντας τη νεφρική ροή πλάσματος και την ενδοσπειραματική πίεση²⁵. Αναφέρθηκε ήδη ότι η υπερδιήθηση πιθανώς συμμετέχει στη παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας. Επομένως η αυξημένη πρόσληψη λευκώματος για πολλά χρόνια, όπως πράγματι συμβαίνει στις παραδοσιακές δίαιτες των διαβητικών, μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Η ελάττωση επομένως του προσλαμβανόμενου λευκώματος μπορεί να συμβάλλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας. Επίσης η χαμηλή πρόσληψη λευκώματος πιστεύεται ότι είναι ικανή να επιβραδύνει την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας οποιασδήποτε αιτιολογίας²⁶. Πράγματι πρόσφατα αποδείχθηκε ότι, η μεταφορά από διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα, σε διαίτα μετριας περιεκτικότητας, προκάλεσε ελάττωση της αυξημένης G.F.R. σε νορμολευκωματινουργικούς ασθενείς²⁹.

Βραχυχρόνιες μελέτες δείχνουν ότι η μικρο-

λευκωματινουρία μπορεί να ελαττωθεί με μια ισοθερμική διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα²¹. Χρειάζονται όμως μακροχρόνιες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η ευνοϊκή αυτή δράση. Στην κλινική νεφροπάθεια, προκαταρκτικές μελέτες συνηγορούν στο ότι ο ρυθμός εξέλιξης μπορεί να ελαττωθεί. Η εφαρμογή διαίτας με χαμηλό λεύκωμα (40 g/24h) προκάλεσε ελάττωση της λευκωματινουρίας και επίσης ελάττωση του ρυθμού πτώσης της G.F.R. σε έρευνα με διάρκεια παρακολούθησης 12 μήνες²². Ο έλεγχος του σακχάρου και η αρτηριακή πίεση δεν άλλαξαν στο διάστημα αυτό συγκριτικά με την προηγούμενη περίοδο και η επιβράδυνση αποδόθηκε στον περιορισμό του λευκώματος. Σύμφωνα με τις προκαταρκτικές αυτές μελέτες οι παραδοσιακές δίαιτες με περιορισμό των υδατανθράκων αρχικά και του λίπους αργότερα εκθέτουν πολλούς διαβητικούς σε μάλλον αυξημένη ποσότητα λευκώματος²³. Συμφωνία στο θέμα αυτό δεν έχει ακόμα επιτευχθεί και πολλά ερωτήματα μένουν αναπάντητα²⁹. Στον πίνακα 5 βλέπουμε τη νεφρική επίδραση της ποσότητας του προσλαμβανόμενου λευκώματος στα διάφορα εξελικτικά στάδια της νεφρικής νόσου σε I.D.D.M. ασθενείς. Τέλος στον πίνακα 6 βλέπουμε συνοπτικά τα αποτελέσματα των αναφερθέντων θεραπευτικών ή προ-

Πίνακας 5. Φαίνονται οι επιδράσεις της οξείας φόρτωσης με λεύκωμα, του βραχυχρόνιου και μακροχρόνιου περιορισμού λευκώματος, στην νεφρική λειτουργία των διαφόρων σταδίων της διαβητικής νεφροπάθειας και των φυσιολογικών ατόμων

	Οξεία φόρτωση με λεύκωμα	Βραχυχρόνιος περιορισμός λευκώματος	Μακροχρόνιος περιορισμός λευκώματος
Φυσιολογικά άτομα	G.F.R. ↑ R.P.F. ↑ F.F. ↑ ή -	G.F.R. ↓ R.P.F. ↓	G.F.R. ↓
Νορμολευκωματινουργικοί ασθενείς	G.F.R. ↑ R.P.F. ↑	G.F.R. ↓ R.P.F. ↓ ή - U.A.E. ↓	Άγνωστη
Αρχόμενη νεφροπάθεια	G.F.R. ↑	G.F.R. ↓ R.P.F. ↓ ή - U.A.E. ↓	Άγνωστη
Κλινική νεφροπάθεια	G.F.R. -	G.F.R. - R.P.F. - U.A.E. ↓	Ρυθμός ελάττωσης G.F.R. ↓ ή ↓ Λευκωματινουρίας

G.F.R. = ρυθμός σπειραματικής διήθησης, R.P.F. = νεφρική ροή πλάσματος, F.F. = κλάσμα διήθησεως U.A.E.: Απέκκριση λευκωματινής στα ούρα, (↑) αύξηση, (-) αμετάβλητος, (↓) ελάττωση

Πίνακας 6. Φαίνεται η επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης στα διάφορα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας και ο στόχος της θεραπείας. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις παριστάνουν τα εξελικτικά στάδια της νεφροπάθειας (1) ελάττωση, (2) άγνωστο προς το παρόν

Παράμετρος	Ιδανική ρύθμιση	Αντιυπερτασική αγωγή	Χαμηλή πρωτεΐνη
Υπερδιήθηση (1+2)	↓		↓
Μικροαλβουμινουρία (3)	↓		↓
Ρυθμός ↓ GFR πρωτεΐνουρία (4)	↓ ή ουδεμία		↓
Στόχος της θεραπείας	HbA _{1c} < 7,5%	≤ 130/85 mmHg	< ;

ληπτικών παρεμβάσεων πάνω στις βασικές παραμέτρους στα διάφορα στάδια της νεφρικής νόσου. Επίσης σημειώνεται ο στόχος της θεραπείας κατά περίπτωση.

Εκτός από τις θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις υπάρχουν εργασίες που αναφέρονται σε άλλους τρόπους πιθανής ευνοϊκής επίδρασης στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για πιθανή συμμετοχή της αυξημένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, που παρατηρείται στους διαβητικούς, στην παθογένεια και στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και ειδικότερα της μικροαγγειοπάθειας. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (διπυριδαμόλη + ασπιρίνη) χρησιμοποιήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών με προχωρημένη κλινική νεφροπάθεια - λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια - . Περίπου το 25% των ασθενών παρουσίασε αναστολή της συνεχιζόμενης πτώσης της G.F.R. και το 75% όχι. Η μελέτη αυτή όμως δεν έχει ομάδα ελέγχου, αλλά προτείνει ότι ίσως υπάρχει μια ομάδα διαβητικών νεφροπαθών που μπορεί να ωφεληθεί⁵⁴. Επίσης, σε μια πρόσφατη διπλή-τυφλή μελέτη διάρκειας μόνο μιας εβδομάδος και αφορούσε μικρή ομάδα ασθενών I.D.D.M. με κλινική νεφροπάθεια, χρησιμοποιήθηκε αναστολέας της σύνθεσης θρομβοξάνης. Η θεραπεία προκάλεσε σημαντική ελάττωση της κλασματικής απέκκρισης της λευκωματίνης χωρίς να επηρεάσει τις αιμοδυναμικές λειτουργίες του νεφρού⁵⁵. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας ενοχοποιούνται επίσης η αυξητική ορμόνη

και αυξημένη εναπόθεση σορβιτόλης. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές, για ευνοϊκή επίδραση στη νεφροπάθεια (μικρολευκωματινουρία) των αναστολέων της αναγωγής της αλδόξης και σωματοστατίνης. Η χρήση αυτών των παραγόντων κυρίως αναφέρεται σε πειραματόζωα^{56,57}.

Συμπέρασμα

Υπάρχουν σήμερα σαφείς ενδείξεις ότι η έναρξη και η πρόοδος της νεφρικής νόσου σχετίζεται με το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου, αν και υπάρχουν σημαντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και πιθανώς η ποσότητα του προσλαμβανόμενου λευκώματος. Είναι πιθανόν ότι υπάρχουν άγνωστοι προδιαθεσικοί παράγοντες και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκυνθεί το ερώτημα γιατί ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς αναπτύσσουν νεφροπάθεια και άλλοι όχι, αν και έχουν τον ίδιο μεταβολικό έλεγχο. Ο μεταβολικός έλεγχος, η αρτηριακή πίεση και το προσλαμβανόμενο λεύκωμα δεν είναι μόνο παράγοντες κινδύνου αλλά υπεισέρχονται και στην παθογένεια της νεφρικής νόσου. Μακροχρόνιες μελέτες μέχρι τώρα έχουν γίνει μόνο με αντιυπερτασική αγωγή. Αναμένονται τα αποτελέσματα παρομοίων μελετών με ιδανική ρύθμιση του σακχάρου αφενός και μειωμένη πρόσληψη λευκώματος αφετέρου. Προς το παρόν είναι σκόπιμη η θεραπεία και η πρόληψη με την καλύτερη δυνατή ρύθμιση του σακχάρου, την αντιυπερτασική αγωγή - ακόμη και σε οριακές περιπτώσεις - και την ελαττωμένη ή τουλάχιστον όχι αυξημένη πρόσληψη λευκώματος. Η πρόωπη διάγνωση του σταδίου της

μικρολευκωματινουρίας έχει για το διαβητικό ασθενή μεγάλη προγνωστική αξία. Η δυνατότητα να ανιχνεύουμε τους ευαίσθητους για νεφροπάθεια ασθενείς πριν από το στάδιο αυτό, π.χ. με την ανεύρεση αυξημένης δραστηριότητας αντλίας νατρίου-λιθίου,^{19,21} ή τη διαπίστωση αυξημένης δραστηριότητας προρερίνης πλάσματος²⁸ θα ήταν ίσως ακόμη μεγαλύτερης σημασίας για την πρόληψη.

Βιβλιογραφία

1. Viberti G. Recent advances in understanding mechanisms and natural history of diabetic renal disease. *Diabetes care* 1988; 11 (Suppl 1): 3-9.
2. Brodows RC, Nichols D, Shaker G, et al. Evaluation of a new radioimmunoassay for urinary albumin. *Diabetes Care* 1986; 9: 139-193.
3. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 1984; 3: 101-107.
4. Christensen C, Mogensen C. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med* 1985; 2: 97-103.
5. Hutchison A, O'Reilly D, MacCuish A. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clin Chem* 1988; 34: 2019-2021.
6. Viberti G, Mogensen C, Keen K, et al. Urinary excretion of albumin in normal man. The effect of water loading. *Scand J Lab Invest* 1982; 42: 147-151.
7. Mogensen C. Microalbuminuria and diabetic renal disease. In Mogensen C and Standl E, eds. *Prevention and treatment of diabetic late complications*. Berlin; New York: de Gruyter 1989: 41-73.
8. Mogensen C, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
9. Mogensen C. Early glomerular hyperfiltration in insulin dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 201-206.
10. Hostetter T, Renke H, Brenner B. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-380.
11. Zatz R, Dunih B, Meyer T, Anderson S, Renke H, Brenner B. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-30.
12. Anderson S, Reunke H, Brenner B. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in rats. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-1996.
13. Scholey J, Meyer T. Control of glomerular hypertension by insulin administration in diabetic rats. *J Clin Invest* 1989; 83: 1224.
14. Mathiesen E, Ronn B, Jensen T, et al. Microalbuminuria precedes elevation in blood pressure in diabetic nephropathy (abstract) *Diabetologia* 1988; 31: 519A.
15. Dahl-Jorgensen K, Hanssen K, Kierulf P, Bjoro T, Sandvik L, Juhanas O. Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 19-25.
16. Christensen C, Christiansen J, Schmitz A, Christensen T, Hermansen K, Mogensen C. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in IDDM patients: a two year controlled study. *J Diabetic compl* 1987; 1: 91-95.
17. Beck-Nielsen H, Mogensen C, Olsen T, Ehlers N, Nielsen C, Charles P. Effect of insulin pump treatment for 1 year on renal function and retinal morphology in patients with I.D.D.M. *Diabetes Care* 1985; 8: 585-89.
18. Krolewski A, Canessa M, Warram J, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-45.
19. Margalit R, Bending J, Scott G, et al. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988; 318: 146-150.
20. Hillen P. Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Engl J Med* 1986; 314: 222-29.
21. Carr S, Mbuaya G, Thomas T, et al. Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med* 1990; 22: 500-505.
22. Viberti G. The pathogenesis of nephropathy: an update. *Diabetes news* 1990; 11: 1-3.
23. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett R, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26: 401-405.
24. Mathiesen E, Oxenboll B, Johansen K, et al. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406-410.
25. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen E, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on the progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986; 11: 1300-1304.
26. Viberti G, Hill R, Jarrett R, Argropoulos A, Mahmud V, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-32.
27. Mogensen C. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 683-88.
28. Parving H, Hommel E, Smidt V, et al. Effect of antihypertensive treatment of kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 294: 1443-47.
29. Krolewski A, Warram J, Christlieb A, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
30. Parving H, Hommel E. High blood pressure is a major risk factor in progression of diabetic nephropathy. *J*

- Diabetic Complications 1988; 2: 92-95.
31. *Viberti G, Bilous R, Mackintosh D, et al.* Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1983; 286: 593-602.
 32. *Nyberg G, Blohne G, Norden G.* Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 82-86.
 33. *Mogensen C.* Therapeutic interventions in nephropathy of IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11 (sup. 1): 10-15.
 34. *Mogensen C.* Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89.
 35. *Viberti G, Wiseman M.* The kidney in diabetes: significance of the early abnormalities. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 753-59.
 36. *Raskin P.* Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. *Metabolism* 1978; 27: 235-39.
 37. *Mogensen C.* Early diabetic renal involvement and nephropathy: Can treatment modalities be predicted from identification of risk factors? In Alberti K.G.M.M. and Krall L.P. eds. the Diabetes Annual/3 Elsevier 1987: 306-323.
 38. *Marre M, Chatellier G, Leblanc H, et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1988; 297: 1092-95.
 39. *Marre M.* Microalbuminuria and A.C.E. inhibition in non-hypertensive Diabetics. *J Diab Complications* 1990; 2: 84-85.
 40. *Christensen C, Mogensen C.* Antihypertensive treatment: Long term reversal of progression of albuminuria in incipient diabetic nephropathy. A longitudinal study of renal function. *J Diab complications* 1987, 1: 45-52.
 41. *Mogensen C.* Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685-89.
 42. *Parving H, Andersen A, Smidt V, et al.* Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1983; 297: 1086-1091.
 43. *Christensen C, Pedersen M, Mogensen C.* Combining Antihypertensive agents in early Diabetic nephropathy. *J Diab Complications* 1990; 2: 88-90.
 44. *Cooper M, Doyle A, Millin T, et al.* Peridopril versus nifedipine: effects on microalbuminuria in Hypertensive and normotensive diabetic subjects. European Association for the study of diabetes 26th Annual Meeting, Copenhagen 10-13 Septembre 1990 Abstracts 253: A75.
 45. *Parving H.* ACE inhibition in diabetic nephropathy. *J Diab Complications* 1990; 2: 86-87.
 46. *Myers B, Been W, Brenner B.* Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975; 37: 101-110.
 47. *Ritz E, Hasslacher C.* Retarding loss of renal function after onset of nephropathy. *J Diab Complications* 1990; 2: 82-83.
 48. *Christensen C, Krussell L, Mogensen C.* Increased blood pressure in diabetes: essential hypertension or diabetic nephropathy? *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47: 363-370.
 49. *El Nahas A, Coles G.* Dietary treatment of chronic renal failure: ten unanswered questions. *Lancet* 1986; 1: 597-600.
 50. *Pedersen M, Mogensen C, Schonau Jorgensen F, et al.* Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminouric diabetic patients. *Kid Intern.* 1989; 36: (Supp. 27) 115-121.
 51. *Cohen D, Dodds R, Viberti G.* Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 1987; 294: 795-98.
 52. *Evanoff G, Thomson G, Brown J et al.* The effect of dietary proteins restriction of the progression of diabetic nephropathy. A 12 month follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147: 492-95.
 53. *Wood F, Bierman E.* Is diet the cornerstone in management of diabetes? *N Engl J Med* 1986; 315: 1224-1227.
 54. *Donadio J, Ilstrup D, Holley K, Romero J.* Platelet-Inhibitor treatment of diabetic nephropathy: a 10-year prospective study.
 55. *Kontessis P, Hayward A, Collins A, De cosmo S, Viberti G.* Thromboxane synthase inhibition and renal function in diabetic nephropathy. European Association for the study of diabetes 26th Annual Meeting Copenhagen 10-13 Septembre 1990 Abstracts 258 A76.
 56. *McCaleb M, McKean M.* Reduced progression of albuminuria in diabetic rats by the aldose reductase inhibitor, tolrestat. European Association for the study of diabetes. 26th Annual Meeting Copenhagen 10-13 Septembre 1990. Abstracts 215: A65.
 57. *Flyvbjerg A, Marshall S, Frysvk J et al.* Six months sandostatin treatment in diabetic rats: effects on kidney growth and urinary albumin excretion. European Association for the study of diabetes. 26th Annual Meeting Copenhagen 10-13 Septembre 1990 Abstracts 213: A65
 58. *Wilson D, Luetscher J.* Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 16: 1101-1106.

Ο άρρωστος με διαβητική νεφροπάθεια σε συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση

Δ. Τσακίρης

Η αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) από διαβητική νεφροπάθεια στη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 είχε δώσει απογοητευτικά αποτελέσματα μια και η θνητότητα των αιμοκαθαιρομένων από ουραιμία ξεπερνούσε το 40% στον δεύτερο χρόνο αιμοκάθαρσης^{1,2}. Το σκηνικό της πικρής αυτής αλήθειας φαίνεται να αλλάζει στη δεκαετία του 1980, χάρη στις προόδους στον τομέα της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης και στην καθιέρωση της συνεχούς φορητής περιτοναϊκής κάθαρσης (ΣΦΠΚ) στη θεραπεία της ΧΝΑ.

Ο χαρακτηρισμός του κοινωνικού πλαισίου είναι καθοριστικός για την αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων και οι καλύτερες στατιστικές των τελευταίων χρόνων αποδίδονται κατά ένα μεγάλο μέρος στην υποστήριξη της θεραπείας της διαβητικής νεφροπάθειας από την σύγχρονη κοινωνία. Στις Η.Π.Α. το 1981 ο αριθμός των διαγνωσμένων διαβητικών υπολογίζονταν σε 6,0 εκατομμύρια και η θνητότητα από διαβητική νεφροπάθεια ανέρχονταν σε 3100 θανάτους το χρόνο³. Ωστόσο, ο αριθμός των νέων κατά έτος ασθενών σε όλες τις μεθόδους θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (τεχνητός νεφρός, ΣΦΠΚ, μεταμόσχευση) ξεπερνούσε τον ετήσιο αριθμό θανάτων από όλα τα αίτια της ΧΝΑ, συμπεριλαμβανομένης και της διαβητικής νεφροπάθειας (305 έναντι 237 ασθενών ανά εκατομμύριο πληθυσμού το χρόνο)³. Η στατιστική αυτή δείχνει ότι, δεδομένης μιας κοινωνικοοικονομικής υποδομής, οι διαβητικοί στο καιρό μας, θεωρητικά, δεν πεθαίνουν από ουραιμία.

Σήμερα σε ορισμένες περιοχές των Η.Π.Α. το ποσοστό των διαβητικών στο σύνολο των ασθενών που περιλαμβάνονται σε προγράμματα χρόνιας θεραπείας με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση ανέρχεται στο 25-30%⁴. Στην Ευρώπη το 1981 ο ρυθμός αποδοχής ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια σε κέντρα 17 χωρών που πρόσφεραν θεραπεία υποκατάστασης υπερτριπλασιάστηκε (3,8 έναντι 1,2 ανά εκατ. πληθυσμού) συγκριτικά με το 1976⁴. Συγκεκριμένα στην Ελλάδα, οι αντίστοιχοι αριθμοί για το 1976 και 1981 ήταν 1 και 3,2 ανά εκατ. πληθυσμού⁵. Σε μια πρόσφατη στατιστική ανασκόπηση που έγινε από την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία βρέθηκε ότι από τους 2086 και 555 ασθενείς που είχαν υποβληθεί

σε θεραπεία υποκατάστασης με τεχνητό νεφρό και ΣΦΠΚ αντίστοιχα μέχρι το τέλος του 1987, 5% και 14% είχαν διαβητική νεφροπάθεια⁶. Ήδη, στην Ευρώπη πιο πρόσφατες στατιστικές δείχνουν ότι 12% του συνόλου των ασθενών σε θεραπεία υποκατάστασης με τεχνητό νεφρό, ΣΦΠΚ ή μεταμόσχευση πάσχουν από διαβητική νεφροπάθεια⁷.

Η ένταξη μεγαλύτερου αριθμού διαβητικών σε αιμοκάθαρση τα τελευταία χρόνια οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ανάπτυξη της ΣΦΠΚ στα περισσότερα κέντρα της Ευρώπης και της Αμερικής^{4,6,7}. Στα περισσότερα από αυτά τα κέντρα, η ΣΦΠΚ, θεωρείται σαν θεραπεία εκλογής για το τελικό στάδιο της ΧΝΑ από διαβητική νεφροπάθεια.

Η θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας με ΣΦΠΚ

Η ΣΦΠΚ εφαρμόστηκε σαν θεραπεία υποκατάστασης του τελικού σταδίου της ΧΝΑ το 1976³, αλλά καθιερώθηκε και άρχισε να αναπτύσσεται ταχύτατα μετά το 1978⁹. Η αρχή της τεχνικής στηρίζεται στην έγχυση 1.5-2.0 lt διαλύματος μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω ενός μόνιμου περιτοναϊκού καθετήρα, και στη χρησιμοποίηση της περιτοναϊκής μεμβράνης για την διαχυσεως απομάκρυνση νερού, ηλεκτρολυτών, ουρίας, κρεατινίνης κλπ. από το αίμα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Κάθε 4-6 ώρες το διάλυμα παροχετεύεται μέσω του ίδιου καθετήρα προς τα έξω και ανανεώνεται με νέο διάλυμα για τον επόμενο κύκλο. Έτσι ο ασθενής υποβάλλεται σε συνεχή αιμοκάθαρση 24 ώρες το 24ωρο, 7 ημέρες την εβδομάδα. Το διάλυμα που χρησιμοποιείται μπορεί να είναι ισότονο ή υπέρτονο και το πρόγραμμα αλλαγών προσαρμόζεται ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες κάθε αρρώστου.

Στο Νεφρολογικό Τμήμα του Ίπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, η ΣΦΠΚ άρχισε να εφαρμόζεται το 1981 και από τότε αντιμετωπίστηκαν 262 ασθενείς με ΧΝΑ από τους οποίους 40 (15%) είχαν διαβητική νεφροπάθεια (Πίν. 1). Η μέση ηλικία των διαβητικών ασθενών ήταν 52 χρόνια και οι 17 από αυτούς ήταν ινσουλινοεξαρτώμενοι (43%) ενώ οι υπόλοιποι 23 μη ινσουλινοεξαρτώμενοι (57%). Η επιβίωση των ασθενών αυτών ήταν 63% στα 3 χρόνια και 53% στα 5 χρόνια σε σύγκριση με 68% και 64% των μη διαβητικών στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα. Η επιβίωση αυτή θεωρείται ικανοποιητική αν αναλογισθεί κανείς τα φτωχά αποτελέσματα της δεκαετίας του

Πίνακας 1. Διαβητικοί ασθενείς σε ΣΦΠΚ. Νευρολογικό Τμήμα ΑΠΘ, ΙΓΠΝΘ

1981-82	2/28	7%
1983-84	12/72	17%
1985-86	7/55	13%
1987-88	11/62	18%
1989-90	8/44	18%
Σύνολο	40/262	15%

1970^{1,2}. Παρόμοια άποψη εκφράζεται και από άλλες μονοκεντρικές μελέτες κέντρων με μεγάλο πληθυσμό ασθενών σε ΣΦΠΚ, όπως το Τορόντο του Καναδά, όπου το ποσοστό επιβίωσης 37 διαβητικών ασθενών και 173 μη διαβητικών ασθενών στα 4 χρόνια ήταν 52% και 72% αντίστοιχα¹⁰. Πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς διαβητικών και μη διαβητικών αναφέρουν επιβίωση 58% και 72% στους 30 μήνες αντίστοιχα¹¹, ενώ η πιο πρόσφατη ανακοίνωση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιμοκάθαρσης και Μεταμόσχευσης, σε ανάλυση 300.000 ασθενών, αναφέρει επιβίωση ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια σε ΣΦΠΚ, που κυμαίνεται αναλόγως με την ηλικία των ασθενών από 32-75% στα 3 χρόνια¹².

Πλεονεκτήματα της ΣΦΠΚ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια με ΣΦΠΚ παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι του τεχνητού νεφρού (Πίν. 2). Η ρύθμιση του σακχάρου αίματος στη ΣΦΠΚ θεωρείται πολύ ικανοποιητική, γεγονός που αποδόθηκε στην ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης μαζί με το χορηγούμενο διάλυμα¹³⁻¹⁵. Η συνεχής αιμοκάθαρση, που επιτυγχάνεται με την παρουσία του διαλύματος ενδοπεριτοναϊκά επί 24ωρου βάσεως όλη την εβδομάδα, εξασφαλίζει σταθερό βιοχημικό έλεγχο χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις, γεγονός που, όπως συμβαίνει στη θεραπεία με τεχνητό νεφρό^{16,17}. Για τον ίδιο λόγο, η αφυδάτωση (υπερδιήθηση) είναι συνεχής και ελεγχόμενη, δηλαδή χωρίς απότομες διακινήσεις με αποτέλεσμα ο έλεγχος της υπέρτασης και η καρδιαγγειακή λειτουργία να είναι καλύτερη σε σύγκριση με εκείνη που επιτυγχάνεται στη κλασική αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό^{16,17}. Ένα άλλο επιχείρημα υπέρ της ΣΦΠΚ είναι η αποφυγή ηπαριτισμού που είναι απαραίτητος στον τεχνητό νεφρό. Ο ηπαριτισμός ενοχοποιήθηκε για την επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, λό-

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα ΣΦΠΚ έναντι ΤΝ

Ρύθμιση σακχάρου αίματος
Σταθερός βιοχημικός έλεγχος ουραμίας
Σταθερή καρδιαγγειακή λειτουργία, μη ταχεία διακίνηση υγρών
Έλεγχος υπέρτασης
Ηπαριτισμός
Συντήρηση υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας
Ανεξαρτησία από μηχανήματα

γω επίταξης των αιμορραγιών στο βυθό των ασθενών που υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό¹⁸. Αντίθετα, οι Sharfiro και Comty αντέκρουσαν αυτή την άποψη και θεώρησαν τη ρύθμιση της υπέρτασης και την αποφυγή ισχαιμικών επεισοδίων από ταχεία διακίνηση υγρών σαν την κύρια αιτία της επιδείνωσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στον τεχνητό νεφρό².

Η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία των ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση τόσο στη ΣΦΠΚ όσο και στον τεχνητό νεφρό με τον καιρό ελαττώνεται προοδευτικά, αλλά θεωρήθηκε ότι στη ΣΦΠΚ αυτή η απώλεια γίνεται με βραδύτερο ρυθμό¹⁹. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην σταθερά υψηλότερη ωσμωτική πίεση του πλάσματος στους ασθενείς με ΣΦΠΚ συγκριτικά με τον τεχνητό νεφρό, καθώς και στην απουσία ισχαιμικών βλαβών των νεφρώνων από οξεία μετακίνηση υγρών και ελάττωση του όγκου του ενδοκυττάρου χώρου^{19,20}. Τέλος, η μη εξάρτηση των ασθενών από τα μηχανήματα και η μη προσέλευση στο νοσοκομείο μέρα παρά μέρα, που συμβαίνει στους ασθενείς του τεχνητού νεφρού, συνιστά ένα είδος θεραπείας που γίνεται βασικά στο σπίτι και προσφέρει πιο ευέλικτο πρόγραμμα για κοινωνικές δραστηριότητες.

Η ρύθμιση του σακχάρου στους διαβητικούς σε ΣΦΠΚ

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης στους διαβητικούς σε ΣΦΠΚ χαρακτηρίστηκε σαν θεραπεία «τεχνητού παγκρέατος»^{13,15}. Πράγματι, φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετές ομοιότητες ανάμεσα στη φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα ύστερα από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση¹⁴. Φυσιολογικά, η ινσουλίνη εκκρίνεται

στην πυλαία φλέβα και η μέγιστη τιμή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου σε 40 λεπτά ύστερα από ένα υδατανθρακούχο γεύμα²¹. Το 50% της ποσότητας της ινσουλίνης αυτής απάγεται από την πυλαία φλέβα και μεταβολίζεται δια του ήπατος²². Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης μιμείται τη φυσιολογία της κινητικής της ενδογενούς ινσουλίνης, μια και ένα μεγάλο ποσοστό απορροφάται στην πυλαία φλέβα, ενώ η μέγιστη τιμή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται με καθυστέρηση 20-30 λεπτών της φυσιολογικής τιμής και διαρκεί περισσότερο^{16,21,22}. Ο τρόπος της απορρόφησης της ινσουλίνης από την περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι πλήρως γνωστός, αν και πιθανολογείται η παθητική διάχυση της στην πυλαία κυκλοφορία δια των τριχοειδών του περιτοναίου και των λεμφαγγείων²³⁻²⁵. Επίσης δεν είναι γνωστό αν η ινσουλίνη απορροφάται από την περιτοναϊκή κοιλότητα υπό τη μονομερή²⁴ ή την τριμερή της χημική δομή²⁵.

Στην κλινική πράξη, αμέσως μετά την έναρξη της ΣΦΠΚ σε διαβητικούς ασθενείς εφαρμόζεται ένα καθορισμένο πρωτόκολλο χορήγησης της ινσουλίνης ενδοπεριτοναϊκά (Πίν. 3), και κατά τη διάρκεια της αρχικής νοσηλείας του ο ασθενής εκπαιδεύεται στην τεχνική της ΣΦΠΚ και της προσθήκης της ινσουλίνης στους σάκκους που περιέχουν το διάλυμα. Οι ημερήσιες ανάγκες της ινσουλίνης καθορίζονται και εξατομικεύονται σε διάστημα 3-4 ημερών περίπου, ύστερα από 4 ημερήσιες εκτιμήσεις του σακχάρου αίματος, δηλαδή μια το πρωί (νηστικός) και 1 ώρα μετά τα τρία κύρια γεύματα, και προσαρμογή της δόσης με βάση μια τυποποιημένη κλίμακα (Πίν. 4). Η συνολική ημερήσια δόση της ενδοπε-

Πίνακας 3. Πρωτόκολλο χορήγησης ινσουλίνης στη ΣΦΠΚ

Οδός	Ενδοπεριτοναϊκώς
Αρχική δόση/2L ¹¹ Πιν	1/4 προηγούμενης ημ. δόσης
Βραδινή δόση	130-50%
Ινσουλίνη IU/% γλυκόζης	1
1.36-1.5%	1/4 προηγούμενης ημ. δόσης +1
2.27%	1/4 " " " +2
3.86-4.25%	1/4 " " " +3
Αριθμός 2L αλλαγών	4
Δίαιτα, θερμίδες	20-25 Kcal/χ.β.σ.
λεύκωμα	1.2-5 γρ./χ.β.σ.
υδατάνθρακες	130-160 γρ./ημέρα

Πίνακας 4. Ρύθμιση σακχάρου αίματος στη ΣΦΠΚ

Επίπεδα γλυκόζης		Αλλαγή δόσης ινσουλίνης/2L
Νηστικός	1h μετά γεύματα	
80-140	120-180	0
40	80	-2
<40	40	-4
-	<40	-6
180	240	+2
240	>240	+4
>400		+6

ριτοναϊκά χορηγούμενης ινσουλίνης μπορεί να κυμαίνεται από 50-200 μονάδες¹⁸. Η απορρόφηση της δόσης αυτής από την περιτοναϊκή κοιλότητα βρέθηκε να ανταποκρίνεται στο 46% της δόσης της ινσουλίνης που απαιτούνταν υποδόρια πριν την έναρξη της ΣΦΠΚ²⁶. Η σαφώς μεγαλύτερη δόση της ινσουλίνης που απαιτείται με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση οφείλεται α) στην απώλεια ποσότητας 10-65% της ινσουλίνης από το πλαστικό των σάκκων και της γραμμής^{26,27}, β) στη βραδεία απορρόφηση της ινσουλίνης από την περιτοναϊκή κοιλότητα και στην απώλεια της με την παροχέτευση του διαλύματος²⁸ και γ) στον καταβολισμό της ινσουλίνης από ινσουλινάσες του περιτοναίου και της συστηματικής κυκλοφορίας ή στην τροποποιημένη δράση της ινσουλίνης μέσα στην πυλαία κυκλοφορία¹⁸.

Τα περισσότερα κέντρα αναφέρουν εξαιρετικό έλεγχο του σακχάρου αίματος με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης^{13-15,18,22,23}. Υπεργλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί συχνά στη διάρκεια περιτονίτιδας ή άλλων λοιμώξεων ενώ επεισόδια υπογλυκαιμίας είναι σχετικά σπάνια και σχετίζονται με κακή θρέψη του ασθενούς¹⁸. Στην πρώτη περίπτωση, απαιτείται αύξηση της δόσης της ινσουλίνης μέχρι να αποθεραπευθεί η λοίμωξη, ενώ στην υπογλυκαιμία πρέπει να παροχετευθεί το διάλυμα και να χορηγηθεί γλυκόζη από το στόμα ή ενδοφλέβια.

Τα τελευταία χρόνια ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) θεωρήθηκε σαν πιο ευαίσθητος δείκτης για τη σωστή ρύθμιση του σακχάρου αίματος²⁹. Ωστόσο, επειδή οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν υψηλά επίπεδα HbA_{1c} αίματος, λόγω παθολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και ουραιμικών τοξινών που επηρεάζουν τον προσδιορισμό της³⁰, οι διαβητικοί σε ΣΦΠΚ βρέθηκε να έχουν πάντα ψηλά επίπεδα HbA_{1c} παρά την ικα-

νοποιητική ρύθμιση του σακχάρου αίματος³⁰. Γιαυτό ο προσδιορισμός της ουσίας αυτής δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης για τη ρύθμιση του σακχάρου στη νεφρική ανεπάρκεια.

Μειονεκτήματα της ΣΦΠΚ

Το κυριότερο μειονέκτημα της ΣΦΠΚ που αποτελεί και τη συχνότερη επιπλοκή της τεχνικής αυτής είναι η περιτονίτιδα^{8,9,18,31} (Πίν. 5). Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης, λόγω της πιθανής ρήξης της ασηψίας της τεχνικής, θα ανέμενε κανείς να αυξήσει τη συχνότητα της περιτονίτιδας στους διαβητικούς. Ωστόσο, στους ασθενείς που μελετήσαμε στο κέντρο μας, η συχνότητα της περιτονίτιδας στους διαβητικούς ήταν 1 επεισόδιο ανά 12,8 μήνες σε σύγκριση με 1 επεισόδιο ανά 11,9 μήνες στους μη διαβητικούς. Η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική και παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από άλλα κέντρα^{32,33}.

Πίνακας 5. Μειονεκτήματα ΣΦΠΚ έναντι ΤΝ

Περιτονίτις
Επιπλοκές τεχνικής (κήλες, καθετήρας)
Υποπρωτεϊναιμία
Ανορεξία, καχεξία
Υπερλιπιδαιμία
Απώλεια υπερδιήθησης
Νοσοκομειακή υποστήριξη

Άλλα μειονεκτήματα σχετίζονται με προβλήματα του μόνιμου περιτοναϊκού καθετήρα (απόφραξη, μετατόπιση και δυσχέρεια παροχέτευσης, διαφυγή διαλύματος και φλεγμονή αντιστοιμίου) καθώς και με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης από την παρουσία του διαλύματος (κήλες, αιμορροΐδες, επιβάρυνση καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας). Οι επιπλοκές αυτές δεν είναι συχνότερες στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς¹⁸. Το ίδιο ισχύει και για την υποπρωτεϊναιμία¹⁷, λόγω ημερήσιας απώλειας περίπου 8 g λευκώματος και 2,25 g αμινοξέων στο παροχετευόμενο διάλυμα³⁴. Αλλά στους διαβητικούς η απώλεια λευκώματος, όταν δεν αναπληρώνεται από την κατάλληλη πρόσληψη λευκώματος στη διαίτα της τάξης των 1,1-1,3 g/Κ.Β.σ./ημέρα, μπορεί να οδηγήσει συχνότερα σε κακή θρέψη και καχεξία, δεδομένης της ανορεξίας των διαβητικών σε ΣΦΠΚ¹⁸. Η ανορεξία είναι αποτέλεσμα τόσο του αισθήματος πληρότη-

τας από τη μηχανική παρουσία του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όσο και από την θερμιδική κάλυψη που παρέχεται από τα σακχαρούχα διαλύματα.

Η υπερλιπιδαιμία είναι κοινό χαρακτηριστικό των αιμοκαθαρισμένων και μη ασθενών με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά οι διαβητικοί ασθενείς σε ΣΦΠΚ έχουν χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς¹⁶. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης, που, ωστόσο, δεν βρέθηκε να έχει κανένα αποτέλεσμα όταν χορηγήθηκε σε μη διαβητικούς με υπερλιπιδαιμία³⁵.

Η απώλεια υπερδιήθησης στους διαβητικούς ενέχει τον κίνδυνο της υπερφόρτωσης με υγρά και επιβάρυνσης της καρδιακής λειτουργίας, απορρύθμισης του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωσης της αγγειοπάθειας³⁶. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται αναπροσαρμογή του προγράμματος αλλαγών ή παροδική διακοπή της ΣΦΠΚ και μεταφορά στον τεχνητό νεφρό μέχρι να αποκατασταθεί η ικανότητα της περιτοναϊκής μεμβράνης για υπερδιήθηση³⁶.

Είναι γνωστό, ότι οι διαβητικοί λόγω της μικρο και μακροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθεια, τύφλωση, γάγγραινα, στηθάγχη, υπέρταση) και της περιφερικής νευροπάθειας (ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, διάρροιες) συνιστούν ένα επιβαρυνμένο πληθυσμό που απαιτεί συχνή νοσοκομειακή κάλυψη. Η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία στους διαβητικούς ήταν σχεδόν διπλάσια των μη διαβητικών σε ΣΦΠΚ¹⁸, αλλά εξίσου υψηλή ήταν και η νοσηρότητα των διαβητικών σε τεχνητό νεφρό³⁷. Στους 40 διαβητικούς που μελετήσαμε στο κέντρο μας τα συχνότερα αίτια νοσηρότητας, πλην της περιτονίτιδας, φαίνονται στον πίνακα 6.

Παρόλο λοιπόν, που η αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας στον καιρό μας έδωσε πιο αισιόδοξα αποτελέσματα και αύξησε σημαντικά

Πίνακας 6. Επιπλοκές διαβητικών στη ΣΦΠΚ (n = 40)

Αμφιβληστροειδοπάθεια	23	58%	Γάγγραινα	6	15%
Ορθοστατική υπόταση	14	35%	ΑΕΕ	5	13%
Στηθάγχη	13	33%	Νευροπάθεια	5	13%
Υπέρταση	12	30%	Τύφλωση	4	10%
Γαστροπάρεση	8	20%	Καχεξία	2	5%

το μέσο όρο ζωής των διαβητικών, η ποιότητα της ζωής τους, τόσο στη ΣΦΠΚ όσο και στον τεχνητό νεφρό, παρουσιάζει ακόμη σοβαρά προβλήματα. Με δεδομένη τη διαπίστωση αυτή, το ερώτημα είναι αν υπάρχει εναλλακτική πρόταση για ριζικότερη αντιμετώπιση της νόσου.

Ενδείξεις θεραπείας υποκατάστασης στη διαβητική νεφροπάθεια

Αναμφίβολα, η απάντηση στην προηγούμενη ερώτηση είναι η επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος. Ωστόσο, μέχρι να φθάσει ο ασθενής στη μεταμόσχευση στην καλύτερη δυνατή φυσική κατάσταση, χρειάζεται τη σωστότερη δυνατή αντιμετώπιση με ΣΦΠΚ ή τεχνητό νεφρό. Υπάρχουν ενδείξεις για ΣΦΠΚ ή τεχνητό νεφρό και τότε πρέπει να αρχίζει η θεραπεία υποκατάστασης;

Η εμπειρία των τελευταίων χρόνων μας έδωσε μια σημαντική γνώση που συνετέλεσε στην δραματική βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών. Και η γνώση αυτή έγκειται στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας υποκατάστασης και στη σύντομη πρόωθηση των διαβητικών προς μεταμόσχευση.

Σήμερα, είναι γενικά παραδεκτό ότι η αιμοκάθαρση στη διαβητική νεφροπάθεια πρέπει να αρχίζει όταν η κρεατινίνη ορού φθάσει σε επίπεδα μεταξύ 5-7 mg% κυρίως στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς². Από αυτό το σημείο και πέρα, η διαβητική νεφροπάθεια καλπάζει με ταχύτατο ρυθμό σε καταστροφικές επιπλοκές. Η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται και οι υπογλυκαιμικές κρίσεις γίνονται συχνότερες². Η αμφιβληστροειδοπάθεια επιδεινώνεται πολύ γρήγορα και είναι γνωστό ότι η έγκαιρη έναρξη της ΣΦΠΚ συνετέλεσε στην αναστολή και ακόμη στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας, ενώ δεν είχε κανένα αποτέλεσμα όταν ο ασθενής φθάνει στην αιμοκάθαρση με προχωρημένες βλάβες^{2,38}. Η επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας συνοδεύεται συνήθως με επιδείνωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ συγχρόνως η νεφροπάθεια προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις (ορθοστατική υπόταση, γαστροπύρεση, διάρροιας, νευρογενή κύστη, σξζουαλική ανεπάρκεια)^{2,18,38}. Επιπλέον, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές συνιστούν μεγάλο μειονέκτημα όσο αφορά τη πιθανότητα της μεταμόσχευσης. Για όλους αυτούς τους λόγους, οι διαβητικοί συνιστούν ένα πληθυσμό ασθενών που δικαιολογεί τη έγκαιρη έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Ποιο είδος αιμοκάθαρσης θα προτιμηθεί; Οι

συγκριτικές μελέτες ανάμεσα στη ΣΦΠΚ και στον τεχνητό νεφρό έχουν εγγενείς περιορισμούς. Λόγω μικρού αριθμού ασθενών, βραχύ χρόνου παρακολούθησης και διαφορετικών κριτηρίων επιλογής ασθενών. Η επιλογή των ασθενών υπέρ της ΣΦΠΚ ή του τεχνητού νεφρού είναι συνάρτηση παραγόντων, από τους οποίους η εμπειρία κάθε κέντρου με τις μεθόδους αυτές και οι δεδομένες τεχνικές δυνατότητες σε κάθε χώρα παίζουν τον κύριο ρόλο. Στον πίνακα 7 συνοψίζονται οι ενδείξεις για την επιλογή της ΣΦΠΚ ή του τεχνητού νεφρού σαν θεραπεία υποκατάστασης. Επειδή, πρόσφατες συγκριτικές στατιστικές επιβίωσης των διαβητικών σε ΣΦΠΚ και τεχνητό νεφρό δεν διαφέρουν ουσιαστικά¹², εκείνο που είναι βασικό στην αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας στο τελικό της στάδιο, είναι η ύπαρξη κέντρων που διαθέτουν εμπειρία και στις δύο μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά όταν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Η συνύπαρξη ενός δυναμικού προγράμματος μεταμόσχευσης είναι απαραίτητη, όχι μόνο επειδή είναι η καλύτερη τελική επιλογή, αλλά και για λόγους αποσυμφόρησης θέσεων στο χώρο της αιμοκάθαρσης, που υπολείπονται κατά πολύ μπροστά στην αυξανόμενη λίστα των ασθενών που επιβιώνουν με διαβητική νεφροπάθεια.

Πίνακας 7. Ενδείξεις θεραπείας υποκατάστασης στη διαβητική νεφροπάθεια

Έγκαιρη έναρξη: Κρεατινίνη ορού 5-7 mg/dl	
ΣΦΠΚ	TN
Μεταμόσχευση από ζώντα δότη	Τύφλωση
Αστάθεια καρδιαγγειακού	Προβληματική εκπαίδευση
Ανθεκτική υπέρταση	Υποτροπιάζουσες περιτονίτιδες
Ανθεκτικό οίδημα	Απώλεια υπερδιήθησης
Άμεση έναρξη αιμοκάθαρσης	Κακή θρέψη

Συμπέρασμα

Η ΣΦΠΚ αποτελεί εναλλακτική μέθοδο θεραπείας χρόνιας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας που συνετέλεσε αποφασιστικά στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια. Ο έλεγχος του σακχάρου αίμα-

τος και της υπέρτασης είναι ικανοποιητικός, αλλά οι επιπλοκές της περιτονίτιδας, της αγγειοπάθειας και της νευροπάθειας συνιστούν ακόμα σοβαρά προβλήματα για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η έγκαιρη έναρξη της αιμοκάθαρσης με ΣΦΠΚ έχει απόλυτη ένδειξη στους διαβητικούς σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και η συνύπαρξη προγράμματος τεχνητού νεφρού και μεταμοσχεύσης θεωρείται απαραίτητη για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας.

Βιβλιογραφία

1. Ghavanian M, Gutch CF, Kopp KF, Kolf WJ. The sad truth about haemodialysis in diabetic nephropathy. *J Am Med Assoc* 1972; 222: 1386-1989.
2. Shapiro FL, Comty CM. Dialysis of patients with diabetes mellitus. In: Textbook of Nephrology, Massry SG, Glasscock RJ, eds. Williams/Wilkins: Baltimore 1983; 8:37-8,41
3. *End Stage Renal Disease Annual Report to Congress 1981*. Health Care Financing Administration. HCFA 82-02144.
4. *The USA CAPD registry*. In: Peritoneal Dialysis. Nolph KD, ed. Kluwer: Dordrecht 1989; 389-413.
5. *Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe*. 1982.
6. *Πρακτικά του Παγκόσμιου Νεφρολογικού Συνεδρίου* 1983: 1-20.
7. *Peritoneal dialysis results in the EDTA registry*. In: Peritoneal Dialysis. Nolph KD, ed. Kluwer: Dordrecht 1989; 414-428.
8. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Int Med* 1978; 88: 449-456.
9. Oreopoulos DG, Robson M, Izatt S, Clayton S, de Vetter G. A simple and safe technique for CAPD. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1978; 24: 483-489.
10. Khanna R, Wu G, Chisholm L, Oreopoulos D. Further experience with CAPD in diabetics with end stage renal disease. *Diab Nephropathy* 1983; 2: 8-12.
11. Nolph KD, Steinberg S, Cutler SJ, Novak JW. Diabetic nephropathy and CAPD registry. *Diab Nephropathy* 1985; 4: 161-163.
12. *Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe*. 1989.
13. Flynn CT, Nanson JA. Intraperitoneal insulin with CAPD-an artificial pancreas. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1979; 25: 114-117.
14. Editorial. New insulin delivery system for diabetics. *Lancet* 1979; 1: 1275-1277.
15. Shade DS, Eaton RP. The peritoneum - a potential insulin delivery route for a mechanical pancreas. *Diabetes Care* 1980; 3: 229.
16. Amar P, et al. CAPD in diabetics with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 625.
17. Tsakiris D, Smith WGS, Briggs JD, Junor BJR. Three years experience of CAPD. *Scot Med* 1986; 31: 79-84.
18. Khanna R, Oreopoulos DG. CAPD in patients with diabetes mellitus. In: CAPD. Gokal R, ed. Churchill Livingstone: Edinburgh 1986; 295-305.
19. Rottembourg J, et al. Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance haemodialysis of CAPD. *Proc EDTA* 1982; 19: 397-401.
20. Mion C, et al. Home intermittent peritoneal dialysis in the treatment of end-stage diabetic nephropathy. In: Prevention and treatment of diabetic nephropathy. Keen H, Legrain M, eds. MTP Press: Lancaster, 1983; 263-277.
21. Porte D, Jr, Bagdade JD. Human insulin secretion, an integrated approach. *Ann Rev Med* 1970; 21: 219-240.
22. Graber AL. Chronic peritoneal dialysis in insulin dependent diabetes mellitus-diabetic clinical care conference. *J Tenn Med Assoc* 1981; 2: 74.
23. Shade DS, Eaton RP, Spencer W. The advantages of the peritoneal route of insulin delivery. In: New approaches to insulin therapy. Irsigler K, Kunz KN, Owens DR, Regal H, eds. MTP Press: Lancaster 1981; 31-39.
24. Shapiro DJ, Blumenkrantz MJ, Levin SR, Coburn JW. Absorption and action of insulin added to peritoneal dialysate in dogs. *Nephron* 1979; 23: 174-180.
25. Brachet E, Rasio E. The passage of (125 I) insulin across isolated mesentery. Effect of anti-insulin serum. *Biochim Biophys Acta* 1969; 183: 162-168.
26. Wideroe TE, Sineöv LC, Berg KJ. Intraperitoneal (125 I) insulin absorption during intermittent and continuous peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1983; 23: 22-38.
27. Hirsch JC, Fraikin MJ, Wood JH. Clinical significance of insulin absorption by polyacrylamide infusion systems. *Am J Hosp Pharm* 1977; 44: 583-588.
28. Balducci A, Slama G, Rottenbourg J, Baumelou A, Delage A. Intraperitoneal insulin in uraemic diabetics undergoing CAPD. *Brit Med J* 1981; 283: 1021-1023.
29. Graft RJ, Porte DJ. Glycosylated haemoglobin as an index of glycemia independent of plasma insulin in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1977; 27: 368-372.
30. Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980; 18: 437-440.
31. Smith WGS, Tsakiris DJ, Junor BJR, Briggs JD, Alcock SR, Reading P, Hallam S. Peritonitis in CAPD. *Scot Med J* 1986; 31: 85-89.
32. Flynn CT. The diabetic patient on CAPD. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 16-20.
33. Toronto Collaboratory Dialysis Group. CAPD in Toronto-an overview. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 2-6.
34. Dombros N, et al. Plasma amino acid profiles and amino acid losses in patients undergoing CAPD. *Perit dial Bull* 1982; 2: 27-32.
35. Beardsworth SF, Goldsmith HJ, Stanbridge BR. Intraperitoneal insulin cannot correct the hyperlipidemia of CAPD. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 126-128.

36. *Slingeneyer A, Canaud B, Mion C.* Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis. *Nephron* 1983; 33: 133-138.
37. *Shapiro FL, Comty CM.* Haemodialysis in diabetics-1981 update. In: *Diabetic renal-retinal syndrome*. Friedman EA, et al (eds). Grune/Stratton, New York 1981; 309-320.
38. *Khanna R, Wu G, Chisholm L, Oreopoulos DG.* Further experience with CAPD in diabetics with and stage renal disease. In: *Prevention and treatment of diabetic nephropathy*. Keen H, Legrain M, eds. MTP Press, Boston 1983; 279-288.
-

Η θέση της αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

Γ. Σακελλαρίου

Την τελευταία 10ετία η διαβητική νεφροπάθεια ως αίτιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παρουσιάζει μια συνεχή και σημαντική αύξηση σ' όλες τις αναπτυγμένες χώρες. Το γεγονός αυτό είχε ως συνέπεια μια συνεχή αύξηση της ροής των ασθενών στις νεφρολογικές μονάδες με αντίστοιχη ποσοστιαία αύξηση στα προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα πριν από το 1975 η συμμετοχή των διαβητικών ασθενών στα προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ήταν μικρότερη από 2% ενώ το 1981 και το 1985 αυξήθηκε στο 7 και 11% αντίστοιχα¹.

Η αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό βασικά ήταν η πρώτη μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Τα πρώτα αποτελέσματα της αιμοκάθαρσης αναφέρονται στη 10ετία του 60 και του 70 και δεν μπορούν να θεωρηθούν ικανοποιητικά. Η επιβίωση των ασθενών το πρώτο χρόνο ήταν μικρότερη από 20%^{2,3}. Στη 10ετία του 80 τα στατιστικά στοιχεία ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και σ' αυτό έχουν συμβάλει οι νέες τεχνικές αιμοκάθαρσης και η έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση σοβαρών εξωνεφρικών επιπλοκών.

Συχνότητα διαβητικής νεφροπάθειας και αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό

Η διαβητική νεφροπάθεια θεωρείται η αιτία για το 50% περίπου των θανάτων σε ασθενείς με τύπου I διαβήτη⁴. Αντίθετα σε ασθενείς με τύπου II διαβήτη η κύρια αιτία θανάτου είναι τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Μόνο στις ΗΠΑ υπολογίζεται πως 2.500-3200 διαβητικοί ασθενείς πεθαίνουν ετησίως λόγω της νεφροπάθειας⁵. Η ολική συχνότητα πλησιάζει τους 15 ασθενείς/εκατομμύριο πληθυσμού/έτος. Υπολογίζεται ότι οι ετήσιες ανάγκες σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας φθάνουν τους 60 ασθενείς/εκατομμύριο/έτος⁶. Ιδιαίτερα για ορισμένες χώρες (Φιλανδία-Σουηδία) το 20% από τους νέους ασθενείς που εντάσσονται σε πρόγραμμα υποκατάστασης είναι διαβητικοί ασθενείς^{1,9,10}.

Ποτέ και ποιές είναι οι προϋποθέσεις έναρξης αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό

Η έναρξη της αιμοκάθαρσης με TN στους

διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να γίνεται σε πρωιμότερη φάση σε σχέση πάντα με άλλες κατηγορίες ουραιμικών ασθενών για τους εξής λόγους^{11,12}.

1. Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς ανέχονται το ουραιμικό περιβάλλον λιγότερο καλά απ' ότι άλλοι ασθενείς.
2. Η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας συνήθως είναι ταχεία.
3. Ταχεία επιδείνωση της όρασης.
4. Καλύτερος έλεγχος της ΑΠ.

Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι βασικές ενδείξεις έναρξης της αιμοκάθαρσης. Αντίθετα μ' ότι συμβαίνει σ' άλλες νεφροπάθειες, στην περίπτωση της διαβητικής νεφροπάθειας η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας όταν η κρεατινίνη του ορού περάσει τα 2,5 mg/dl δεν είναι δυνατό να προληφθεί. Εξιπλέον ταυτόχρονα με την εξέλιξη της νεφροπάθειας παρατηρείται σημαντική επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας η οποία μάλιστα τις περισσότερες φορές προηγείται κατά 6-12 μήνες της πλήρους έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Το αίτιο της απότομης επιδείνωσης της όρασης είναι συνδυασμός της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, διαταραχών της πήξεως λόγω της ουραιμίας και υπέρτασης^{8,13,14}. Η έγκαιρη έναρξη της αιμοκάθαρσης και κατ' επέκταση ο έλεγχος της υπέρτασης συντελούν στη βελτίωση της όρασης. Με βάση αυτά τα στοιχεία και την υπάρχουσα κλινική εμπειρία η προετοιμασία για την αγγειακή προσπέλαση στους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται όταν η κρεατινίνη του ορού πλησιάζει τα 4-5 mg/dl ώστε να υπάρχει η δυνατότητα άμεσης έναρξης της αιμοκάθαρσης με τις πρώτες ενδείξεις

Πίνακας 1. Ενδείξεις έναρξης αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

Απόλυτες	Σχετικές
SCr ≥ 10 mg/dl CCr ≤ 5 ml/min	Αδυναμία ελέγχου του ουραιμικού συνδρόμου με συντηρητική αγωγή
Ουραιμική γαστρίτιδα, χολίτιδα, περικαρδίτιδα	Καρδιαγγειακά προβλήματα από κατακράτηση υγρών
Μη ελεγχόμενη υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια	Προϊούσα αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια
Απώλεια βάρους με ταχεία ελάττωση της μυϊκής μάζας	SCr 5-8 mg/dl CCr 5-15 ml/min

επιδείνωσης της όρασης.

Ένα άλλο ερώτημα το οποίο συχνά απασχολεί το κλινικό γιατρό είναι ποιο κριτήριο θα πρέπει να χρησιμοποιήσει για την ένταξη του διαβητικού ασθενή στον τεχνητό νεφρό ή στη φορητή περιτοναϊκή κάθαρση. Βασική προϋπόθεση για την ένταξη του διαβητικού ασθενή στο τεχνητό νεφρό είναι η δυνατότητα αγγειακής προσπέλασης. Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο και καθιστά απαγορευτική την αιμοκάθαρση σε σημαντικό αριθμό ασθενών, λόγω της περιφερικής αρτηριοσκληύρυνσης⁶. Τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί το φλεβικό σύστημα λόγω των πολλαπλών αιμοληψιών που έχουν προηγηθεί και έχουν προκαλέσει ίνωση και απόφραξη της βραχιοκεφαλικής φλέβας⁶.

Γι' αυτό το λόγο της περισσότερες φορές εφαρμόζονται ειδικές αναστομώσεις. Η κλασική αρτηριοφλεβική επικοινωνία του Scribner έχει περιορισμένο χρόνο ζωής γι' αυτό και αποτελεί την τελευταία επιλογή. Τα βόεια μοσχεύματα και τα συνθετικά τύπου GORETEX στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής απ' ό,τι η κλασική αρτηριοφλεβική επικοινωνία που γίνεται με τη χρησιμοποίηση των ίδιων αγγείων των ασθενών^{15,16}. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι το 50% των κλασικών αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών είναι ανεπαρκείς εξ αρχής (Πίν. 2-3). Ωστόσο και η επιλογή των βόειων και συνθετικών μοσχευμάτων παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα με κυριώτερο τις λοιμώξεις. Μια άλλη εναλλακτική λύση που εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια είναι η υποδόρια τοποθέτηση συνθετικού παρακαμπτήριο μοσχεύματος που φέρει ενσωματωμένο ένα σύστημα παροχής αίματος (Hemasite)^{17,18}. Με το σύστημα αυτό αποφεύγονται οι επανελημμένες παρακεντήσεις, αλλά, παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα το ποσοστό επιλοίμωξης είναι ιδιαίτερα υψη-

Πίνακας 2. Αγγειακή προσπέλαση σε διαβητικούς ασθενείς Shapiro et al¹⁵

Είδος	Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες)
Αρτηριοφλεβική επικοινωνία	
Εξωτερική	4,1
Εσωτερική	3,5
Βόειο μόσχευμα	13,9

Πίνακας 3. Αγγειακή προσπέλαση σε διαβητικούς ασθενείς Aman et al¹⁶

Είδος	Επιβίωση (1 έτος)
Εσωτερική αρτηριοφλεβική επικοινωνία	67%
Βόειο μόσχευμα	76%
GORETEX	81%

λό. Συμπερασματικά, η επιλογή του είδους της αγγειακής προσπέλασης είναι δύσκολη απόφαση που απαιτεί καλή γνώση του προβλήματος από τον γιατρό και είναι τελείως εξατομικευμένη. Βέβαια όποια και αν είναι η τελική επιλογή θα πρέπει να γινεί προσπάθεια να αποφευχθούν σοβαρές επιπλοκές όπως νέκρωση των δακτύλων και το σύνδρομο STEAL¹⁹.

Απόλυτη ένδειξη για ένταξη στο τεχνητό νεφρό έχουν επομένως ασθενείς χωρίς αγγειακό πρόβλημα, τυφλοί, νέοι σε ηλικία καθώς και όσοι δεν έχουν βασικές προϋποθέσεις για μεταμόσχευση στο άμεσο μέλλον. Η τελική απόφαση εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως είναι κοινωνικοί και οικονομικοί και τέλος αυτή καθ' αυτή η εμπειρία του νεφρολογικού κέντρου. Αυτό φαίνεται και από το τελευταίο Registry του EDTA¹ όπου τα ποσοστά προτίμησης της μεθόδου αιμοκάθαρσης ποικίλλουν από χώρα σε χώρα.

Επιλογή μεθόδων αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό

Πέρα από τη κλασική αιμοκάθαρση με οξεικό διάλυμα ως εναλλακτικές λύσεις σήμερα εφαρμόζονται η αιμοκάθαρση με διαττανθρακικά (BHD), η αιμοδιήθηση (HF) και η αιμοδιαδιήθηση (HDF). Ωστόσο η επιλογή της μεθόδου για κάθε ασθενή καθορίζεται μετά από εκτίμηση της συνολικής κατάστασης.

Ασθενείς με αστάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος (συμπτωματική υπόταση), διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος (συμπτωματική υπόταση) και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με BHD. Θεωρητικά ωλά και στη κλινική πράξη η BHD έχει περισσότερα πλεονεκτήματα από την αιμοκάθαρση με οξεικά τόσο σε επίπεδο αιμοδυναμικό όσο και σε επίπεδο μεταβολικό. Συγκεκριμένα με την BHD επιτυγχάνουμε: 1) Ελάττωση της συχνότητας και βαρύτητας της υποξαιμίας. 2) Βαθμιαία και ομαλή διόρθωση του pH

του αίματος. 3) Αποκατάσταση του χρόνιου ελλείμματος βάσης. 4) Διατήρηση υψηλότερης μέσης αρτηριακής πίεσης και κατ' επέκταση μείωση των επεισοδίων συμπτωματικής υπότασης. 5) Βελτίωση της ικανότητας αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων σε δεδομένη ανάγκη. 6) Στο μεταβολικό επίπεδο η αιμοκάθαρση με οξεικά συνοδεύεται με υπερλιπιδαιμία η οποία σ' ένα ποσοστό αποδίδεται στη μετατροπή μιας ποσότητας οξεικών που δεν έχουν μεταβολισθεί σε τριγλυκερίδια. Έχει αναφερθεί ότι η BHD σε μακροχρόνια βάση συνοδεύεται από ελάττωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση των HDL οι οποίες δρουν προστατευτικά στην πρόκληση αγγειοπάθειας. Γνωρίζοντας την επίπτωση του διαβήτη στην αρτηριοσκληρόνωση είναι φανερό πόσο μπορεί να βοηθήσει η BHD σ' αυτή τη κατηγορία ασθενών. 7) Από την άλλη πλευρά με την BHD επιτυγχάνεται καλύτερη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης και κατ' επέκταση καλύτερος έλεγχος της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Για όλους αυτούς τους λόγους και εφ' όσον υπάρχει η δυνατότητα η BHD πρέπει να θεωρείται ως μέθοδος εκλογής.

Η HF και η HDF μπορούν να θεωρηθούν ως εναλλακτικές λύσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με τάση υπερυδάτωσης (> 3L) με βαρεία συμπτωματική υπόταση, με μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια¹.

Ιδιαίτερα με την HF επιτυγχάνεται: 1) Βελτίωση της αγγειακής σταθερότητας. 2) Καλλίτερος έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης. 3) Βελτίωση της νευροκάθειας. 4) Ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. 5) Ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. 6) Σταθεροποίηση ή ακόμη και βελτίωση της όρασης²⁷⁻²⁹. Στα μειονεκτήματά της μεθόδου περιλαμβάνονται: 1) Απομάκρυνση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις. 2) Απαιτείται πολύ καλή αρτηριοφλεβική επικοινωνία. 3) Το κόστος είναι ιδιαίτερο υψηλό.

Ειδικά προβλήματα των διαβητικών ασθενών στη χρόνια αιμοκάθαρση

Οι πρώτες 4-6 εβδομάδες από την έναρξη της αιμοκάθαρσης θεωρούνται ως περίοδος προσαρμογής. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4 συνήθως παρατηρείται επιδείνωση ορισμένων κλινικών εκδηλώσεων του διαβήτη που πρέπει να αντιμετωπισθούν έγκαιρα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη δοσολογία της ινσουλίνης και τη διαίτα. Είναι γνωστό ότι οι ανάγκες σε ιν-

Πίνακας 4. Προβλήματα κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης με T.N (Περίοδος προσαρμογής 4-6 εβδ.)

1. Επιδείνωση της κακουχίας και της αδυναμίας
2. Έμετοι λόγω γαστροπάρεσης
3. Διαρροϊκές κενώσεις
4. Αναθεώρηση της δοσολογίας της ινσουλίνης
5. Συμπτωματική υπόταση στη διάρκεια της συνεδρίας
6. Ορθοστατική υπόταση

σουλίνη των διαβητικών ασθενών μειώνονται προοδευτικά όσο επιδεινώνεται ο βαθμός της νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης συνήθως παρατηρείται αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη περίπου στο διπλάσιο σε σχέση με την προ της αιμοκάθαρσης περίοδο. Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, η αύξηση παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και ιδιαίτερα η γλυκονεογένεση από την αλανίνη αυξάνουν την παραγωγή γλουκαγόνου και PTH. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να δρουν συνεργικά και αυξάνουν τις ανάγκες σε ινσουλίνη⁶.

Οι παράγοντες που καθορίζουν τη δοσολογία της ινσουλίνης είναι το διαιτολόγιο, η όρεξη του ασθενή, η συχνότητα των εμετών, ο βαθμός της φυσικής δραστηριότητας και οι συνοδές επιπλοκές⁶. Στο τέλος της περιόδου προσαρμογής συνήθως η μέση δόση της ινσουλίνης κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με αυτά που υπήρχαν κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης με στόχο τα επίπεδα της σακχαραιμίας να κυμαίνονται μεταξύ 100-200 mg/dl. Για να επιτευχθούν αυτά τα επίπεδα σακχάρου απαιτούνται κυρίως στην αρχή συχνό προσδιορισμοί του σακχάρου από το δάκτυλο, τυποποίηση της δόσης της ινσουλίνης ή ακόμη, σε ακραίες περιπτώσεις, χρησιμοποίηση αντλίας ινσουλίνης. Επίσης πρέπει να γίνει αναθεώρηση της διαίτας και του σωματικού βάρους και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Όσον αφορά τη διαίτα αυτή πρέπει να περιέχει 30-35 CAL/ΧΒΣ/24ωρο, και να περιλαμβάνει 1 g/ΧΒΣ λεύκωμα υψηλής βιολογικής αξίας και 0,56 g/ΧΒΣ λεύκωμα χαμηλής βιολογικής αξίας.

Η ημερήσια πρόσληψη υγρών δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500 ml συν τη ποσότητα ούρων εφόσον υπάρχει υκολειπόμενη διούρηση^{6,31,32}. Η αμφιβληστροειδοπάθεια στην πρώτη περίοδο έναρξης της αιμοκάθαρσης μπορεί να επιδεινω-

θεί με νέες αιμορραγίες και εξιδρώματα. Η επιδείνωση αυτή οφείλεται κυρίως στην ηπαρίνη που χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό και στην αρτηριακή υπέρταση. Σήμερα η βαρεία αυτή επιπλοκή μπορεί να προληφθεί με τη χρησιμοποίηση ειδικών μεμβρανών που επιτρέπουν την αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη ή απαιτούν πολύ μικρές δόσεις και μη καλό έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης. Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο συχνός οφθαλμολογικός έλεγχος είναι περισσότερο από αναγκαίος.

Πέρα από όλα αυτά είναι γνωστό ότι η αιμοκάθαρση είναι μια μέθοδος εξωσωματικής κυκλοφορίας η οποία συνοδεύεται από οξεία προβλήματα πολλά από τα οποία ευθύνονται για την αυξημένη νοσορότητα και θνησιμότητα των ουραιμικών ασθενών. Από τις περισσότερο συνηθισμένες επιπλοκές είναι τα υποτασικά επεισόδια, η ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγίες, μυϊκές συνολκές και έντονη κόπωση κυρίως μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης⁶. Από σύγκριση που έγινε σε ομάδες διαβητικών και μη, βρέθηκε ότι η νοσηρότητα από τις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης είναι διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα τα υποτασικά επεισόδια στους διαβητικούς ασθενείς είναι αυξημένα κατά 20%, τα επεισόδια υπέρτασης κατά 50% και η ναυτία με εμέτους κατά 20%³¹.

Πέρα από τους γενικούς παράγοντες που δικαιολογούν την εμφάνιση των παραπάνω συμπτωμάτων στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης υπάρχουν και ειδικοί παράγοντες στους διαβητικούς ασθενείς που συντελούν στην αυξημένη συχνότητα. Τέτοιοι παράγοντες είναι κυρίως η ανεπαρκής ρύθμιση του σακχάρου, η ανεξέλεκτη λήψη Na⁺, η υπερυδάτωση και η ρήξη της ωσμωτικής ισορροπίας⁶.

Με την εφαρμογή ελεγχόμενης υπερδιήθησης, αιμοκάθαρσης με διατανθρακικά ή αιμοδιήθησης πολλοί από τους αιτιολογικούς παράγοντες διορθώνονται και μειώνεται η συχνότητα των συμπτωμάτων. Η ρύθμιση του σωματικού βάρους είναι ιδιαίτερα επίπονη και δύσκολη διαδικασία στους διαβητικούς ασθενείς. Η αφαίρεση των υγρών και η σταθεροποίησή του σωματικού βάρους πρέπει να γίνεται σταδιακά και είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται υγρό αιμοκάθαρσης με υψηλή περιεκτικότητα σε Na + (140-45 mEq/L)³⁴. Επίσης το διάλυμα πρέπει να περιέχει γλυκόζη (100 mg/dl) γιατί στην αντίθετη περίπτωση αφαιρείται με την αιμοκάθαρση γλυκόζη από το αίμα με αποτέλεσμα γλυκονογένεση και αρνητι-

κό ισοζύγιο αζώτου^{6,34}. Όπως φαίνεται στο πίνακα 5 η προσθήκη γλυκόζης ελαττώνει τη συχνότητα ορισμένων συμπτωμάτων.

Η αφαίρεση με την αιμοκάθαρση αγγειοδραστικών αμινών φαίνεται ότι είναι λιγότερο σημαντικό παράγοντας για την πρόληψη της συμπτωματικής υπότασης. Βέβαια είναι αδύνατο με οποιαδήποτε μέθοδο κάθαρσης να προλάβουμε την απομάκρυνση αγγειοδραστικών ουσιών. Γι' αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα η βραδεία χορήγηση IV ντοπαμίνης, μεταραμίνης ή νορεπινεφρίνης³⁵. Επίσης πολλές φορές η αλλαγή της μεμβράνης και ιδιαίτερα η χρησιμοποίηση περισσότερο βιοσυμβατών μεμβρανών (πολυακρυλονιτρίλιο, πολυσουφλόνη, PMMA) αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά το πρόβλημα της συμπτωματικής υπότασης. Τέλος ένα άλλο πρόβλημα στους διαβητικούς ασθενείς είναι η αρτηριακή υπέρταση τόσο στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης όσο και στα ελεύθερα μεσοδιαστήματα. Η φαρμακευτική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι ιδιαίτερα προβληματική γιατί πολλά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα επιδεινώνουν ήδη υπάρχουσες καταστάσεις όπως προϋπάρχουσα στηθάγχη, ορθοστατική υπόταση και γαστρεντερικές διαταραχές.

Φάρμακα που αναστέλουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα όπως η μεθυλντόπα, ρεζεργίνη, κλονιδίνη και γουανεθιδίνη επιτείνουν τα επεισόδια συμπτωματικής υπότασης⁶. Τα αγγειοδιασταλτικά όπως η υδραλαζίνη, πραζοσίνη και μινοξιδίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά αλλά όταν χρησιμοποιούνται από μόνα τους επιδεινώνουν προϋπάρχουσα στηθάγχη ενώ οι β-αναστολείς καλύπτουν τη κλασική συμπτωματολογία της υπογλυκαιμίας⁶.

Σήμερα για τη ρύθμιση της αρτηριακής

Πίνακας 5. Γλυκόζη διαλύματος αιμοκάθαρσης και επιπλοκές

	0 mg/dl	100 mg/dr	p
Σάκχαρο αίματος	101	147	< 0.01
Κεφαλαλγία	33%	18%	> 0.05
Εύκολη κόπωση	22%	13%	NS
Υπέρταση	32%	23%	NS
Μυϊκές συνολικές	23%	15%	NS

υπέρτασης χρησιμοποιούνται κυρίως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Πριν όμως αποφασισθεί οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή πρέπει να γίνεται γενική εκτίμηση του ξηρού βάρους του ασθενή. Εάν ο ασθενής είναι υπερυδατωμένος πρέπει να αφυδατωθεί προοδευτικά με ελεγχόμενη υπερδιήθηση ή εφόσον υπάρχει η δυνατότητα να αντιμετωπισθεί με ΗF. Συνήθως με αυτά τα μέτρα ρυθμίζεται η αρτηριακή υπέρταση και αν ακόμα χρειασθούν φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγηθούν σε μικρές δόσεις.

Αποτελέσματα, αίτια θανάτου και προγνωστικοί παράγοντες

Η έγκαιρη έναρξη της αιμοκάθαρσης σε συνδυασμό με την εφαρμογή νέων μεθόδων βοήθησαν σημαντικά ώστε να βελτιωθεί τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητα των ουραιμικών διαβητικών ασθενών. Στη 10ετία του 70 η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 3 ημέρες/ασθενή/μήνα ενώ στη διάρκεια του 80 μειώθηκε σε 1½ ημέρα/ασθενή/μήνα. Η μείωση της νοσηρότητας είχε ως συνέπεια να αυξηθεί η ετήσια επιβίωση. Πράγματι, στη δεκαετία του 60 και 70 η ετήσια επιβίωση δεν ξεπερνούσε το 30% των ασθενών στη δεκαετία του 80 ξεπέρασε το 80%. Τέλος, σύμφωνα με τα τελευταία στατιστικά στοιχεία του EDTA¹ (η 5ετής επιβίωση στην περίοδο 1980-1984 σε σχέση με την ηλικία κυμαίνεται από 13-50%.

Οι κυριώτεροι παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση των διαβητικών ασθενών είναι: 1) η ηλικία του ασθενή, 2) ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια της νόσου (διαβήτης), 3) η κατάσταση της όρασης, 4) ιστορικό ή εργαστηριακές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου, 5) η κακή ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχάρου του αίματος^{1,6}.

Η θνησιμότητα σε ασθενείς >60 ετών είναι 4 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς <60 ετών και η 5ετής επιβίωση είναι 75% και 30% αντίστοιχα^{12,36,37}.

Η ηλικία λοιπόν και ιδιαίτερα >60 ετών σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς θεωρείται ο βασικότερος παράγοντας που καθορίζει τη πρόγνωση. Ένας άλλος βασικός παράγοντας που επιβαρύνει την πρόγνωση είναι προϋπαρξη καρδιαγγειακής νόσου. Ιδιαίτερα από τους Shapiro και συν.¹² τονίζεται ότι οι ασθενείς με θετικό ΗΚΓ ή ιστορικό στεφανιαίας ανεπάρκειας έχουν υψηλά ποσοστά πρώιμου θανάτου.

Τα βασικά αίτια θανάτου του διαβητικού

ασθενή στην αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό είναι καρδιαγγειακά, εγκεφαλικά, η ουραιμία και η σήψη. Η συχνότητα ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο αιμοκάθαρσης. Τους πρώτους 18 μήνες η συχνότητα θανάτων από καρδιαγγειακά επεισόδια πλησιάζει το 75% ενώ μετά τους 18 μήνες οι θάνατοι που οφείλονται σε ουραιμία και σήψη είναι σχεδόν ίδιοι σε συχνότητα (47%) με τα καρδιαγγειακά επεισόδια⁶.

Ανάλογα στοιχεία αναφέρονται και στο τελευταίο Registry του EDTA.

Η συχνότητα περικαρδίτιδας στους διαβητικούς ασθενείς είναι διπλάσια σε σχέση με τους μη διαβητικούς (30% έναντι 19%). Η υπερκαλιαιμία επίσης είναι συχνή ιδιαίτερα τον πρώτο χρόνο της αιμοκάθαρσης και ευθύνεται για το 3,6% των αιφνιδίων θανάτων. Τα επεισόδια της υπεργλυκαιμίας σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελούν παράγοντες που προδιαθέτουν στην υπερκαλιαιμία.

Οι λοιμώξεις αποτελούν τη τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου διαβητικών ασθενών υπό αιμοκάθαρση^{13,12,36}. Η σηψαιμία και η οστεομυελίτιδα είναι δύο φορές περισσότερο συχνές απ' ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς και έχουν ως πύλη εισόδου συνήθως την αγγειακή προσπέλαση. Αντίθετα δεν έχει παρατηρηθεί διαφορετική συμπεριφορά των διαβητικών ασθενών σε άλλες λοιμώξεις. Η αυξημένη συχνότητα σηψαιμίας και οστεομυελίτιδας δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Η οστεομυελίτιδα συχνά σχετίζεται με την νευροπάθεια, την ισχαιμία, τα άτονα έλκη και τη γάγγραινα που παρατηρείται σε βαρείες περιπτώσεις αγγειοπάθειας⁶.

Αξιολόγηση της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τη ΣΦΠΚ και τη μεταμόσχευση νεφρού

Η αξιολόγηση των τριών μεθόδων αντιμετώπισης των διαβητικών ασθενών είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω κυρίως της ανομοιογένειας του υλικού. Παρά το γεγονός ότι η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ) φαίνεται να κερδίζει τα τελευταία χρόνια συνεχώς έδαφος και παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης, η αιμοκάθαρση εξακολουθεί να παραμένει η πλέον δημοφιλής τεχνική. Σύμφωνα με τα στοιχεία του EDTA¹ το 63% των ασθενών με διαβήτη τύπου I αντιμετωπίστηκε στην περίοδο 1983-85 με αιμοκάθαρση, 10% με διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση, 25% με ΣΦΠΚ και μόλις 2% με μεταμόσχευση νεφρού.

Αντίστοιχα με μικροδιαφορές παρουσιάζονται και τα ποσοστά σε ασθενείς με τύπου II διαβήτη, 78% αντιμετωπίστηκαν με αιμοκάθαρση, 12% με διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση, 16% με ΣΦΠΚ και περίπου 1% με μεταμόσχευση νεφρού. Σύμφωνα πάλι με την ίδια πηγή (EDTA) στις 31 Δεκεμβρίου του 1985, 60,3% των διαβητικών ασθενών ζούσαν με αιμοκάθαρση, 19,5% με ΣΦΠΚ, 2,5% με διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση και 17,7% με μεταμόσχευση νεφρού. Βέβαια τα ποσοστά αυτά αναφέρονται στο σύνολο των χωρών που συμμετέχουν στο Registry του EDTA και διαφέρουν σημαντικά από το ένα κράτος στο άλλο (Πίν. 6.7).

Οι διαφορές που παρατηρούνται στη πολιτική επιλογής των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας επιρρεάζονται κυρίως από παράγοντες οικονομικούς και κοινωνικούς, την εμπειρία των κέντρων και κυρίως από τη δυνατότητα που έχει κάθε χώρα στη δωρεά οργάνων. Η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών είναι δύσκολο να αξιολογηθεί γιατί παρεμβάλλονται πάρα πολλοί παράγοντες που αν δεν ληφθούν υπόψη ασφαλώς θα δώσουν εσφαλμένα αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ αιμοκάθαρσης και ΣΦΠΚ φαίνονται στον πίνακα 8.

Συμπερασματικά η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ανήκει στο νεφρολόγο ο οποίος με αυστηρά κριτήρια θα επιλέξει τη μέθοδο. Η αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό θα πρέπει να εφαρμόζεται ως μέθοδος επιλογής κυρίως σε ασθενείς με απώλεια της όρασης, με καλά αγγεία ώστε να υπάρχουν οι προϋποθέσεις αγγειακής προσπέλασης, σε υποψήφιους για πτωματική μεταμόσχευση και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα αστάθειας του καρδιαγγειακού συστήματος. Τέλος η αιμοκάθαρση αποτελεί εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς που δια-

Πίνακας 6. % κατανομή διαβητικών ασθενών που ζουν με διάφορες μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

	ΤΝ	ΣΦΠΚ	ΔΠΚ	Μεταμόσχευση
Δυτική Γερμανία	82	6	3	8
Γαλλία	66	24	6	4
Αγγλία	20	46	1	34
Σουηδία	21	15	1	63

Πίνακας 8. % αθροιστική επιβίωση διαβητικών ασθενών σε σχέση με την ηλικία και τη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Χρόνος επιβίωσης	HD		ΣΦΠΚ	
	<50	>50	<50	>50
1	88	80	90	90
2	80	50	80	65
3	78	40	70	50

κόπουν τη ΣΦΠΚ ή απορρίπτουν το μόσχευμα.

Βιβλιογραφία

1. Brunner FP, Brunger H, Challah S, et al. Renal Replacement therapy in Patients with Diabetic Nephropathy 1980-1985. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 585-595.
2. Chazan BI, Rees SB, Balodimos MC, Younger D, Ferguson BD. Dialysis in diabetics: a review of 44 patients. *JAMA* 1969; 209: 2026-2030.
3. Drukker W, Haagsma-Schouwen WAG, Alberts CHR, Baarda B. Report on regular dialysis treatment in Europe VI. 1970. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1970; 7: 3-14.
4. Blagg CR, Eschbach JW, Sawyer TK, Casaretto AA. Dialysis for endstage diabetic nephropathy. *Proc Eur Dial Transplant Forum* 1971; 1: 133-135.
5. Comty CM, Shapiro FL. Management and prognosis of diabetic patients treated by chronic hemodialysis. *Am Soc Nephrol* 1971; 5: 20.
6. Kjellstrand CM, Whitley K, Comptv CM, Shapiro FL. Dialysis in Patients with Diabetes Mellitus. *Diab Nephropathy*. 1983; 2: 5-17.
7. Knowles HC. Magnitude of the renal failure problem in diabetic patients. *Kidney Int* 1974; 6(1): 2-7.
8. Kjellstrand CM. Dialysis in diabetics, in Friedman EA (ed) *Strategy in Renal Failure*. NY, J. Wiley and Sons. 1977, pp. 345-391.
9. Goetz FC, Kjellstrand CM. The treatment of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 1979; 17: 267-281.
10. Burton BT, Hirschman GH. End stage renal disease in the diabetic patient. *Nephrol Urol Audiol* 1980; 1: 105-116.
11. Massry SG, Feinstein EI, Goldstein DA. Early dialysis in diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron* 1979; 23: 2-5.
12. Shapiro FL, Comty CM. Hemodialysis in diabetics - 1981 update, in *Diabetic Renal-Retinal Syndrome* (2nd Ed), Friedman EA and L'Esperance EA (eds). NY, Grune and Stratton, 1983.
13. Kjellstrand CM, Simmons RL, Goetz FC, Clein MB, Buselmeier TJ, Najarian JS. Mortality and morbidity in diabetic patients accepted for renal transplantation.

- Proc Eur Dial Transplant Assoc 1972; 9: 345-358.
14. Kassissich SD, Yen MC, Lazarus JM, Lowrie EG, Goldstein HH, Takacs FJ, Hampers CL, Merrill JP. Hemodialysis-related problems in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1974; 6(1): 100-107.
 15. Shapiro FL, Comty CM. Hemodialysis in diabetics-1979 update in Friedman EA and L'Esperance FA (eds), *Diabetic Renal-Retinal Syndrome*, NY, Grunc and Stratton 1980, pp. 333-343.
 16. Aman LC, Levin NW, Smith DW. Hemodialysis access site morbidity. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1980; 10: 35-40.
 17. Collins AJ, Shapiro FC, Keshaviah P, Ilstrup K, Anderson R, O'Brien T, Martinez FJ, Cosentino LC. Blood access without skin puncture. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 308-312.
 18. Golding AL, Nisverson AR, Higgins R, Raible D. Carbon transcatheter access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 105-109.
 19. Buselmeier TJ, Najarian JS, Simmons RL, Rattazzi LC, von Hartitzsch B, Callender CO, Goetz RD, Kjellstrand CM. A-V fistulas and the diabetic: Ischemia and gangrene may result in amputation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 49-52.
 20. Barcenas CG, Olivero J, Ayus J. Bicarbonate dialysis is haemodynamically superior to acetate dialysis. *Kidney Int* 1979; 16: 881-890.
 21. Burns CB, Schetnhorn DJ. Hypoxemia during hemodialysis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1350-1353.
 22. Iseki K, Onoyama K, Maeda T, et coll. Comparison of haemodynamics induced by conventional acetate haemodialysis, bicarbonate dialysis and ultrafiltration. *Clin Nephrol* 1980; 14: 294-198.
 23. Βέργουλας Γ, Σακελλαρίου Γ, Δούμας Σ και συγ. Κλινική εμπειρία από την εφαρμογή της αιμοκάθαρσης με διαταναθρακικά. *MMG* 1987; 15(2): 109-116.
 24. Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, et coll. Metabolic consequences of high mass-transfer haemodialysis. *Kidney Int* 1997; 11: 366-378.
 25. Shapiro FL, Leonard A, Comty CM. Mortality, morbidity and Rehabilitation results in regular dialyzed patients with diabetes mellitus. *Kid Int* 1974; 8-14.
 26. Ramos JM, Muirhead N, Laker MF, Ward MK, Kerr DNS. Metabolisme phosphocalcaique pendant la dialyse au bicarbonate chez des hemodialyses chroniques stables. *Nephrology* 1983; 4: 231-235.
 27. Segoloni GP, Paoletti A, Solomone M, Vercellone A. Hemofiltration in Uremic Patients. *Diab Nephropathy* 1986; 5: 21.
 28. Quellhorst E, Doth B, Schumemann B. Haemofiltration: treatment of renal failure by ultrafiltration and substitution. *J Dial* 1977; 1: 529-543.
 29. Rockel A, Gilge U, Ohl B, Lieward A, Heidland A. Elimination of low molecular weight proteins during hemofiltration. *Contr Nephrol* 1983; 32: 40-45.
 30. Henning HV, Balusek E. Lipid metabolism in uremia: effect of regular hemofiltration and hemodialysis treatment. *J Dial* 1977; 1: 595-605.
 31. Davis M, Comty CM, Sapiro FL. Dietary management of patients with diabetes treated by hemodialysis. *J Am Diet Assoc* 75: 265, 1979.
 32. Σακελλαρίου Γ. Η διαίτα της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Θεσ/νίκη 1988.
 33. Shideman JR, Buselmeier TJ, Kjellstrand CM. Hemodialysis complications in insulin dependent diabetic patients accepted for transplantation. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1126-1130.
 34. Kjellstrand CM. Cardiovascular instability during dialysis osmolality and sodium. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 27: 42-46.
 35. Oswald N, Keusch G, Binwanger U. Therapie der urämischen sympathikophic mit L-dopa. *Schweitz med Wsehr* 1977; 107: 1790-1973
 36. Jacobs C, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Donekerwolcke RA, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ, Blake PH. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. XI, 1980. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 2-58.
 37. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B. Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann Int Med* 1982; 96: 417-423.

Η νεφρική μεταμόσχευση σε διαβητικούς ασθενείς
Ε. Αλεξόπουλος

Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του '70 η θεραπεία των ουραιμικών διαβητικών περιοριζόταν στην αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό ή την περιτοναϊκή κάθαρση, εξαιτίας κυρίως της διστακτικότητας των ασχολουμένων με το θέμα αλλά και των πενιχρών αποτελεσμάτων της νεφρικής μεταμόσχευσης. Σε μια αντιπροσωπευτική εργασία (1978) η διετής επιβίωση ασθενών υπό αιμοκάθαρση ανέρχονταν σε 74% ενώ η αντίστοιχη μετά από νεφρική μεταμόσχευση μόνο σε 54%¹. Στη συνέχεια όμως βελτιώσεις σε πολλούς τομείς και κυρίως η απόκτηση μεγαλύτερης πείρας στο χειρισμό των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων οδήγησαν σε προοδευτική βελτίωση των αποτελεσμάτων έτσι ώστε οι Sutherland και συν.² από το πανεπιστήμιο της Minnesota ανακοίνωσαν το 1982 ότι «όλοι σχεδόν οι διαβητικοί με νεφρική ανεπάρκεια γίνονται αποδεκτοί στο πρόγραμμα νεφρικών μεταμοσχεύσεων άσχετα με την παρουσία ή μη επιπλοκών» και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η «νεφρική μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής για τους διαβητικούς ουραιμικούς ασθενείς».

Η άποψη αυτή επικράτησε γρήγορα σ' όλα σχεδόν τα κέντρα των Η.Π.Α. όπου, πρόσφατα στοιχεία από το Los Angeles Transplant Registry επιβεβαιώνουν ότι «προκειμένου περί πτωματικών μεταμοσχεύσεων, ο σακχαρώδης διαβήτης έπαψε να αποτελεί πλέον παράγοντα υψηλού κινδύνου για την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων»³. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια και στην Ευρώπη όπου ο ρυθμός των νεφρικών μεταμοσχεύσεων σε διαβητικούς ασθενείς αυξήθηκε θεαματικά και είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η αύξηση αυτή σημειώθηκε και σε διαβητικούς μεγαλύτερων ηλικιών⁴.

Επιβίωση ασθενών και νεφρικών μοσχευμάτων σε διαβητικούς ασθενείς

Παρά τα απογοητευτικά αποτελέσματα των πρώτων νεφρικών μεταμοσχεύσεων, σημαντικός αριθμός ασθενών που πήραν νεφρικό μόσχευμα στο τέλος της δεκαετίας του '60 εξακολουθεί να ζει μέχρι σήμερα. Έτσι από 265 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I που μεταμοσχεύθηκαν στη Minnesota μεταξύ 1966 και 1978, ποσοστό 32% εξακολουθεί να έχει λειτουργούν μόσχευμα 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση⁵.

Οι ζωντανοί συγγενείς δότες προσφέρουν

μεγαλύτερες πιθανότητες για μακροχρόνια ευνοϊκή εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων στους ασθενείς αυτούς. Σ' ορισμένες μάλιστα μεγάλες σειρές ασθενών δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι η 5ετής επιβίωση μοσχευμάτων ήταν 65% για διαβητικούς και 72% για μη διαβητικούς ασθενείς ενώ η επιβίωση των ασθενών ήταν 79% και 88% αντίστοιχα⁶. Εξάλλου οι Cheigh και συν.⁷ ανακοίνωσαν παρόμοια επιβίωση διαβητικών (81%) και μη διαβητικών ασθενών (83,5%) μετά από 2 χρόνια.

Στην ίδια εργασία η 5ετής επιβίωση των μοσχευμάτων από ζωντανούς ή πτωματικούς δότες δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών. Τα αποτελέσματα όμως υπερείχαν σαφώς κατά 20% περίπου, στην περίπτωση των ζωντανών δοτών, στο ίδιο χρονικό διάστημα. Επιπλέον σε άλλη εργασία η ετήσια επιβίωση μοσχευμάτων έφτασε το 100% όταν αυτά προέρχονταν από συγγενείς δότες με πλήρη ταυτότητα στο σύστημα HLA⁸.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματά μας σε 12 διαβητικούς μεταμοσχευθέντες (10 από ζωντανό συγγενή) στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης, 5 περίπου χρόνων, 7 ζουν σήμερα με λειτουργούν μόσχευμα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 3 επανεπιάχθηκαν σε αιμοκάθαρση λόγω απόρριψης και 2 πέθαναν με λειτουργούν μόσχευμα.

Πρόσφατα επίσης δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αιμοκάθαρσης και Μεταμοσχεύσεων (EDTA) επιβεβαιώνουν την ανωτερότητα των αποτελεσμάτων από ζωντανούς συγγενείς δότες και τονίζουν την ευνοϊκή επίδραση της πλήρους ιστοσυμβατότητας στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων⁹. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι παρατηρήσεις μετά την πρώτη 10ετία από την μεταμόσχευση έδειξαν καλλίτερη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων στους μη διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους διαβητικούς¹⁰.

Η εφαρμογή της κυκλοσπορίνης βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών αυτών κυρίως λόγω της δυνατότητας χρήσης μειωμένων δόσεων κορτικοστεροειδών. Ο συνδυασμός της εξάλλου με άλλα ανοσοκατασταλτικά επέτρεψε τη χρησιμοποίηση χαμηλών δοσολογικών σχημάτων, περιορίζοντας έτσι την έκταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι Cook και Takiff¹¹ παρα-

τήρησαν αύξηση της ετήσιας επιβίωσης νεφρικών μοσχευμάτων κατά 17% με χορήγηση CyA σε σύγκριση με την αντίστοιχη της συμβατικής ανοσοκαταστολής. Επιπλέον οι Pescovitz και συν.¹² ανακοίνωσαν 89% ετήσια επιβίωση μοσχευμάτων χρησιμοποιώντας τριπλό σχήμα (πρεδνιζολόνη+αζαθειοπρίνη+CyA) και 82% χρησιμοποιώντας διπλό σχήμα (πρεδνιζολόνη + CyA) σε σύγκριση με 65% επιβίωση της ομάδας της αζαθειοπρίνης. Σημαντικό μέρος της ευνοϊκής αυτής επίδρασης της CyA αποτελεί και η μείωση της συχνότητας των οξείων απορρίψεων, γεγονός που οδηγεί σε ακόμη μεγαλύτερη μείωση της συνολικής δόσης των κορτικοστεροειδών¹³.

Παράγοντες κινδύνου και προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών

Σημαντικό μέρος της ευνοϊκής εξέλιξης των νεφρικών μεταμοσχεύσεων σε διαβητικούς ασθενείς οφείλεται στη καλή προετοιμασία των ασθενών αυτών, την λεπτομερή κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση και στην κατά το δυνατόν πρόληψη και θεραπεία των συστηματικών εκδηλώσεων του σακχαρώδη διαβήτη.

Θεωρείται γενικά παραδεκτό ότι αντενδείξεις, όχι όμως απόλυτες, για νεφρική μεταμόσχευση θεωρούνται η μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου και η εκτεταμένη περιφερική γάγγραινα¹⁴.

Τα καρδιαγγειακά προβλήματα κατέχουν την πρώτη θέση ως αιτία θανάτου στους μεταμοσχευθέντες διαβητικούς ασθενείς. Για παράδειγμα οι Rimmer και συν.¹⁵ ανακοίνωσαν ότι η επιβίωση των μοσχευμάτων σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και μετά 1 και 2 χρόνια από τη μεταμόσχευση ήταν μόνο 37% και 13%, ενώ των ασθενών 48% και 24% αντίστοιχα.

Στην παραπάνω εργασία η ετήσια θνητότητα των ασθενών λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών ανήλθε σε 45%. Τα συμπτώματά τους αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους συγγραφείς οι οποίοι παρατήρησαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε ασθενείς με κλινικά εμφανή αλλά και ασυμπτωματική ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου¹⁶.

Έτσι, πέρα από τη σχολαστική ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και του όγκου των υγρών η προεγχειρητική στεφανιογραφία θεωρείται σήμερα από πολλά κέντρα απαραίτητη για την προετοιμασία των διαβητικών ασθενών. Η αποκάλυψη σημαντικού βαθμού στένωσης των στεφανιαίων αγγείων πρέπει να ακολουθείται από προεγ-

χειρητική διόρθωση είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με αγγειακή παράκαμψη (by pass)¹⁷.

Η περιφερική αγγειοπάθεια και οι εκτεταμένες γαγγραινοποιήσεις αποτελούν σοβαρά προβλήματα και στις βαρύτερες μορφές τους επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση των ασθενών. Σε πολλές σειρές ασθενών αναφέρονται ακρωτηριασμοί των άκρων στο 15% των ασθενών σε βραχύ χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση και στο 1/3 των ασθενών που επιβιώνουν μέχρι 10 χρόνια. Τοπική περιποίηση και γενικά μέτρα υγιεινής θεωρούνται σημαντικά. Η απόφαση για ακρωτηριασμό πρέπει να παίρνεται από έμπειρο χειρουργό γιατί πιστεύεται σήμερα ότι πολλά ακρωτηριασθέντα μέλη θα μπορούσαν να είχαν σωθεί με συντηρητικά μέτρα¹⁴.

Ο έλεγχος της λειτουργικής ακεραιότητας της ουροδόχου κύστεως θεωρείται ζωτικός. Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και οι ουρολοιμώξεις αποτελούν τα σημαντικότερα αίτια της δυσλειτουργίας της κύστεως. Κυστεογραφία, κυστεομανομετρία, προσδιορισμός του υπολειπόμενου όγκου ούρων και ουροκαλλιέργειες θεωρούνται απαραίτητα στοιχεία του προεγχειρητικού ελέγχου¹⁴.

Ο οφθαλμολογικός έλεγχος θεωρείται ουσιώδης και η φωτοπηξία με ακτίνες laser καυτή μαλαιοειδεκτομή προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά είναι βασικά για την καλύτερη εξέλιξη των ασθενών. Ο προσδιορισμός της οπτικής οξύτητας και η αγγειογραφία με fluorescein ολοκληρώνουν τον έλεγχο προς την κατεύθυνση αυτή.

Ο νευρολογικός έλεγχος και ιδιαίτερα, η εκτίμηση της βαρύτητας της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (γαστρολάρση, δυσκοιλιότητα, διάρροιες, νευρογενής κύστη, ορθοστατική υπόταση) καθώς και η ψυχιατρική εκτίμηση των ασθενών ολοκληρώνουν τον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών αυτών¹⁸.

Γενικά και σύμφωνα με τις ισχύουσες σήμερα αντιλήψεις, η νεφρική μεταμόσχευση στους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να θεωρείται άμεσης προτεραιότητας γιατί η μακροχρόνια αναμονή στην αιμοκάθαρση επιδεινώνει τις επιπλοκές και περιορίζει την επιτυχία των αποτελεσμάτων.

Πλεονεκτήματα και επιπλοκές των νεφρικών μεταμοσχεύσεων σε διαβητικούς

Η επιτυχής νεφρική μεταμόσχευση θεραπεύει την ουραιμία και επιτρέπει τη φυσιολογική

ρύθμιση του όγκου και της ποιότητας των υγρών του σώματος. Οι ασθενείς επιβιώνουν συνήθως για μεγάλο χρονικό διάστημα και ανεξαρτητοποιούνται από την αιμοκάθαρση. Σε μεγάλο ποσοστό (70% περίπου) παρατηρούνται σταθεροποίηση των αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδούς και σημεία βελτίωσης της περιφερικής νευροπάθειας. Η αρτηριακή υπέρταση ελέγχεται ευχερέστερα και αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά η καρδιακή ανεπάρκεια^{14,10}.

Ο βαθμός της αποκατάστασης (rehabilitation) μετά από νεφρική μεταμόσχευση είναι υψηλός και σημαντικά ανώτερος από τον αντίστοιχο της αιμοκάθαρσης. Πρόσφατες εργασίες⁷ έδειξαν ότι ο δείκτης Karnofsky αυξήθηκε από 64% κατά τη μεταμόσχευση σε 86% στο διάστημα της παρακολούθησης, και με τα ευρήματα αυτά συμφωνεί και η δική μας εμπειρία.

Οι κίνδυνοι μετά τη νεφρική μεταμόσχευση δεν είναι αμελητέοι και αφορούν σε μεγαλύτερο ίσως βαθμό τους λήπτες πτωματικών μοσχευμάτων για ευνόητους λόγους. Η δυσχέρεια ελέγχου της σακχαραιμίας λόγω κορτικοστεροειδών αποτελεί σημαντικό πρόβλημα που απαιτεί τη χορήγηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης και συχνούς εργαστηριακούς ελέγχους. Η υπερλιπιδαιμία επιδεινώνεται μετά τη μεταμόσχευση. Συχνός είναι ο συνδυασμός υπερτριγλυκεριδαϊμίας και υπερχοληστεριναιμίας σε μεταμοσχευθέντες διαβητικούς σε αντίθεση με τους μη διαβητικούς όπου διαπιστώνεται συνήθως μόνο υπερχοληστεριναιμία. Τα παραπάνω σε συνδυασμό και με τα κορτικοστεροειδή οδηγούν σε ταχεία επιδείνωση της αγγειακής αθηρωμάτωσης με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών επιπλοκών, που αποτελούν και το κύριο αίτιο στο 50% των θανάτων^{14,19}.

Οι κοινές λοιμώξεις είναι συχνότερες στους διαβητικούς μετά τη μεταμόσχευση. Κακώς ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, περιφερική νευροπάθεια, καθυστερές και νευρογενής κύστη αποτελούν τους σημαντικότερους προδιαθετικούς παράγοντες για την ανάπτυξη των μικροβίων. Αντίθετα, οι ευκαιριακές λοιμώξεις και η αρτηριακή υπέρταση παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς²⁰.

Ο κίνδυνος υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου είναι εξαιρετικά μικρός. Οι Najarian και συν.¹⁰ ανακοίνωσαν μόνο 2 ανάλογες περιπτώ-

σεις μεταξύ 1000 περίπου διαβητικών μεταμοσχευθέντων ασθενών μετά από 12,5 και 13,5 χρόνια αντίστοιχα. Σήμερα υπολογίζεται ότι απαιτούνται τουλάχιστον 20 χρόνια για να χαθεί ένα μόσχευμα από υποτροπή των ιστολογικών αλλοιώσεων του σακχαρώδη διαβήτη²¹.

Συμπέρασματα

Η νεφρική μεταμόσχευση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ως συνέπεια διαβητικής νεφροπάθειας. Οι ζωντανοί συγγενείς δότες προσφέρουν μεγαλύτερες πιθανότητες μακροχρόνιας επιβίωσης ασθενών και μοσχευμάτων που σήμερα δεν διαφέρουν από τις αντίστοιχες των μη διαβητικών ασθενών. Η προσθήκη της κυκλοσπορίνης στο θεραπευτικό σχήμα οδήγησε στη μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης, στη συνολική ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών και τη σημαντική μείωση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η νεφρική μεταμόσχευση σε διαβητικούς ασθενείς δεν παύει να αποτελεί ένα μόνο σκέλος της θεραπείας των ασθενών αυτών γιατί το πρόβλημα «σακχαρώδης διαβήτης» εξακολουθεί να υφίσταται. Η ταυτόχρονη αντιμετώπιση και του προβλήματος αυτού (μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων) αν και ελκυστική, εξακολουθεί να αποτελεί ακόμα αντικείμενο αμφισβήτησης και δεν έχει απαντηθεί επαρκώς.

Βιβλιογραφία

1. Mitchell JC, Frohner PP, Kurtz SB, et al. Chronic peritoneal dialysis in juvenile-onset diabetes mellitus: A comparison with hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 775-781.
2. Sutherland DER, Fryd DS, Morrow CE, et al. The high-risk patient in renal transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14: 19-27.
3. Terasaki PI, Himaya NS, Cecka M, et al. Overview. In: Terasaki P, ed. *Clinical Transplants* 1986. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1986: 367-398.
4. Brunner FP, Broyer M, Brynger H, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. XVII. 1989.
5. Najarian JS, Kaufman DB, Fryd DS, et al. Long term survival following kidney transplantation in 100 type I diabetic patients. *Transplantation* 1989; 47: 106-113.
6. Najarian JS, Canafax DM, Sutherland DE. Renal transplantation in diabetic patients is confirmed therapy while pancreas transplantation should be performed only in an investigational setting. *J Diabetic Complication* 1988; 2: 158-161.
7. Cheigh JS, Rizzio RR, Stenzl KH, et al. Kidney trans-

- plantation in insulin dependent diabetic patients: improved survival and rehabilitation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2016-2017.
8. Larsson O, Attman PO, Blohme I, et al. Morbidity and mortality in diabetic and non-diabetic recipients of living related donor kidneys. *Nephrol Dial Trans* 1987; 2: 109-116.
 9. Brunner FP, Fassbinder W, Broyer M, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XVIII, 1987.
 10. Najarian JS, Kaufman DB, Fryd DS, et al. Survival into the second decade following kidney transplantation in type I diabetic patients. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 2012-2015.
 11. Cook DJ, Takiff H. Original disease of the recipient. In: Terasaki PI, ed. *Clinical Transplants* 1986. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1986: 311-319.
 12. Pescovitz MD, Gruber SA, Ascher NL, et al. Frequency of diabetes-related complications in renal allograft recipients prospectively randomized to cyclosporine or azathioprine. *Transplant Proc* 1987; 19(1): 1537-1538.
 13. Αλεξόπουλος Ε, Σακελλαρίου Γ, Μέμμος Δ, και συν. Η νεφρική μεταμόσχευση από ζώντανό συγγενή δότη (1970-1990). *Ελληνική Νεφρολογία* 1990; 2-3: 276-286.
 14. Markell MS, Friedman EA. Care of the diabetic patients with end stage renal disease. *Semin Nephrol* 1990; 10: 274-286.
 15. Rimmer JM, Sussman M, Foster R, et al. Renal transplantation in diabetes mellitus. Influence of pre-existing vascular disease on outcome. *Nephron* 1986; 42: 304-310.
 16. Rao KV, Odlund M. The influence of preexisting clinical vascular disease on patient and graft outcome in diabetic and non-diabetic recipients of primary cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 3687-3688.
 17. Klauli RB, Novick AC, Braun WE, et al. Improved results of renal transplantation in the diabetic patients. *J Urol* 1983; 130: 867.
 18. Dorchy H, Loeb H. Functional abnormalities precede structural lesions in diabetic children and adolescents. *Transplant Proc* 1986; 18: 1494-1495.
 19. Markell MS, Friedman EA. Hyperlipidemia after organ transplantation. *Am J Med* 1989; 87: 5-61N-567N.
 20. Deierhoj MH, Sollinger HW, Kalayoglou M, Belzer FO. Cadaver donor renal transplantation in insulin-dependent diabetics using cyclosporine and antilymphoblast globulin. *Transplant Proc* 1986; 18: 1720-1723.
 21. Mathew Th. Recurrence of disease following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 85-96.

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης παγκρέατος και νεφρού

Β. Παπανικολάου

Η πρώτη Παγκρεατική Μεταμόσχευση (ΡxTx) πραγματοποιήθηκε στις 17 Δεκεμβρίου του 1966 στο Πανεπιστήμιο της Μιννεσότα¹. Η μετέπειτα όμως εξέλιξη και πορεία ήταν σημαντικά μειονεκτική συγκρινόμενη με εκείνη των άλλων συμπαγών οργάνων (Νεφρού-Καρδιάς-Ήπατος). Μέχρι το Δεκέμβριο του 1988 είχαν διενεργηθεί περίπου 1800 ΡxTxs σ' ολόκληρο τον κόσμο² και είναι σημαντικό εδώ να τονιστεί ότι μόνο στο χρονικό διάστημα 1986-88 έγιναν πολύ περισσότερες μεταμοσχεύσεις απ' ό,τι είχαν γίνει όλα τα προηγούμενα χρόνια (Σχ. 1). Η μεγάλη αυτή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των προγραμμάτων των ΡxTxs από τα διάφορα μεταμοσχευτικά κέντρα σχετίζεται άμεσα με:

α) Τη μεγάλη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών που συνοδεύουν τους διάφορους τρόπους αντιμετώπισης της έξω έκκρισης του παγκρέατος και

β) Την αδυναμία έγκαιρης διάγνωσης της απόρριψης με αποτέλεσμα η αντιπορριπτική αγωγή να μην είναι κατά κανόνα αποτελεσματική και να χάνεται η πλειονότητα των μοσχευμάτων.

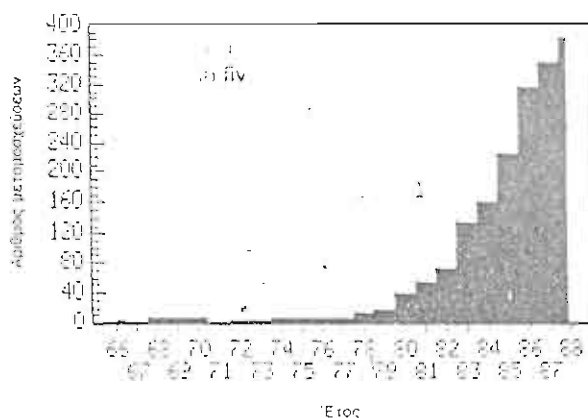
Χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς διάφορες μέθοδοι αντιμετώπισης της έξω έκκρισης του οργάνου (Πίν. 1), που στόχευαν είτε στην κατάργησή της, είτε στη μόνιμη παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου και των εκκρίσεων. Σήμερα 3 μόνο από τις τεχνικές αυτές βρίσκονται σε ευρεία χρήση και η συχνότητα χρησιμοποίησής τους φαίνεται στο σχήμα 2. Το 1982 από τις 74 συνολικά ΡxTxs οι 2 μόνο είχαν γίνει με παροχέτευση

Πίνακας 1. Μέθοδοι αντιμετώπισης της εξωπαγκρεατικής έκκρισης

1. Απολίνωση του παγκρεατικού πόρου
2. Απόφραξη του παγκρεατικού πόρου με συνθετικές ουσίες
3. Ελεύθερη παροχέτευση του πόρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα
4. Εκτροπή των παγκρεατικών υγρών στο ΓΕΣ
5. Εκτροπή των παγκρεατικών υγρών στις ουροφόρους οδούς

των παγκρεατικών εκκρίσεων στην ουροδόχο κύστη, στις 66 έγινε παροχέτευση στο έντερο ή απόφραξη του πόρου με συνθετικές ουσίες (Neoprene-Prolamine κ.ά.) και στις υπόλοιπες 6 χρησιμοποιήθηκαν άλλες τεχνικές, που σήμερα έχουν εγκαταλειφθεί. Το 1988 όμως τα 2/3 περίπου των ΡxTxs έγιναν με την τεχνική της παροχέτευσης στην ουροδόχο κύστη. Είναι η τεχνική που καθιερώθηκε από την ομάδα του Πανεπιστημίου του Wisconsin και σήμερα αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τα 2/3 σχεδόν του συνόλου των μεταμοσχευτικών κέντρων³. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανάλυση των στοιχείων που δίνονται από το International Pancreas Transplant Registry (IPTR) η ετήσια επιβίωση των ασθενών είναι 87%. Η ετήσια αθροιστική επιβίωση των μοσχευμάτων με παροχέτευση των εκκρίσεων στην ουροδόχο κύστη είναι 54% και, σε αντίθεση με προηγούμενες αναλύσεις, η υπεροχή της τεχνικής αυτής αποκτά για πρώτη φορά στατιστική σημαντικότητα έναντι της απόφραξης (50%) και της παροχέτευσης του πόρου στον εντερικό σωλήνα (43%). Η συχνότητα των τεχνικών αποτυχιών είναι 19%, 31% και 21% για τις περιπτώσεις με παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη, στο έντερο και απόφραξη του παγκρεατικού πόρου αντίστοιχα.

Τα παραπάνω ωστόσο δεδομένα ανταποκρίνονται στα αποτελέσματα του συνόλου των ΡxTxs που έγιναν σ' ολόκληρο τον κόσμο συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων από μεταμοσχευτικά κέντρα με ελάχιστη ή καμιά σχεδόν προηγούμενη πείρα. Το τελευταίο μάλιστα αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν ληφθεί υπόψη ότι ο αριθμός των κέντρων αυτών αυξάνεται αλματωδώς τα τελευταία χρόνια. Τα αντίστοιχα εντούτοις ποσοστά επιβίωσης (Πίν. 2) που δημοσιεύονται από τους πρωτοπόρους στον τομέα αυτό των μεταμοσχεύσεων είναι πραγματικά εντυπωσιακά παρά το γεγονός ότι η κάθε ομάδα χρη-



Σχ. 1. Μεταμοσχεύσεις παγκρέατος κατ' έτος.



Σχ. 2. Μέθοδοι αντιμετώπισης της έξω έκκρισης του παγκρέατος για την περίοδο 1982-88.

Πίνακας 2

Ενός έτους επιβίωση	Ασθενών	Παγκρέατος
Minnesota 1986-89	95%	75%
Wisconsin 1987-88	96%	92%
Stockholm 1984-87	95%	71%
Lyon 1985-87	90%	72%

σιμοποιεί και διαφορετική τεχνική. Σε επί μέρους όμως ανάλυση των αποτυχημάτων και των πρωτοποριακών αυτών κέντρων φαίνεται πως η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη υπερέχει σταθερά και, επί πλέον, στην πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, μεταμοσχευτικά κέντρα χωρίς προηγούμενη πείρα έχουν πολλές φορές δημοσιεύσει σειρές με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης απ' ό,τι έμπειρες μεταμοσχευτικές ομάδες, που επιμένουν ωστόσο να μην υιοθετούν την τεχνική αυτή³. Εντυπωσιακή τέλος είναι η βελτίωση των αποτελεσμάτων και στις περιπτώσεις που μεταμοσχευτικά κέντρα με τεράστια εμπειρία εγκατέλειψαν προηγούμενες τεχνικές και αποδέχθηκαν την παγκρεατοδοδεκαδακτυλοκυστεοαναστόμωση σαν τη μέθοδο εκλογής. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του Πανεπιστημίου της Minnesota. Στις τεχνικά επιτυχείς PxTxs η ετήσια επιβίωση των μοσχευμάτων ήταν 64% για τις περιπτώσεις παροχέτευσης του παγκρεατικού πόρου στο έντε-

ρο και έφτασε το 100% στις περιπτώσεις παροχέτευσης του στην ουροδόχο κύστη⁴.

Η τεχνική της παροχέτευσης στην ουροδόχο κύστη είναι η πιο ασφαλής σχετικά χειρουργική μέθοδος και το ποσοστό απώλειας παγκρεατικών μοσχευμάτων, για τεχνικούς λόγους, από 19% που είναι σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του IPTR αναμένεται να μειωθεί σημαντικά με την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας και εξοικείωσης των χειρουργών με το αντικείμενο. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ήδη αρκετές σειρές χωρίς απώλεια μοσχεύματος από χειρουργική επιπλοκή. Εκτός όμως από τη βαρύτητα και τη σκληρότητα των επιπλοκών που συνοδεύουν τις PxTxs (Πίν. 3) έχει ελαττωθεί σημαντικά. Τόσο οι άμεσες όσο και οι απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές σχετίζονται με τη μεταμόσχευση τμήματος ή ολόκληρου του οργάνου, την ενδο ή εξωπεριτοναϊκή τοποθέτηση του μοσχεύματος, τη μέθοδο αντιμετώπισης της έξω έκκρισης, τη σύγχρονη (SPK) ή τη σε δύο χρόνους πραγματοποιούμενη νεφρική και παγκρεατική μεταμόσχευση (PAK), τη μεταμόσχευση παγκρέατος μόνο (PTA) σε προουραιμικούς διαβητικούς τύπου I ασθενείς και τέλος το είδος της ανοσοκαταστολής. Η επιλογή των καλύτερων χειρουργικών μεθόδων και σχημάτων ανοσοκαταστολής σε συνδυασμό με την προσεκτικότερη επιλογή των υποψηφίων για μεταμόσχευση αρρώστων οδήγησε στη θεαματική πραγματικά εξέλιξη των PxTxs, που σκιαγραφείται από την ανάλυση και πάλι των στοιχείων,

Πίνακας 3. Μετεχειρηγικές επιπλοκές μετά από παγκρεατική μεταμόσχευση

Άμεσες	Απώτερες
Απόρριψη	Επιμόλυνση τραύματος
Αιμορραγία	Παγκρεατίτις
Οξεία αγγειακή απόφραξη	Παγκρεατικό συρίγγιο
Σήψη	Ασκίτις
	Αγγειακή απόφραξη
	Χρόνια απόρριψη
	Σήψη
	Περιτονίτις
	Περιπαγκρεατική συλλογή
	Μαζική αιμορραγία
	Έμφραγμα μυοκαρδίου

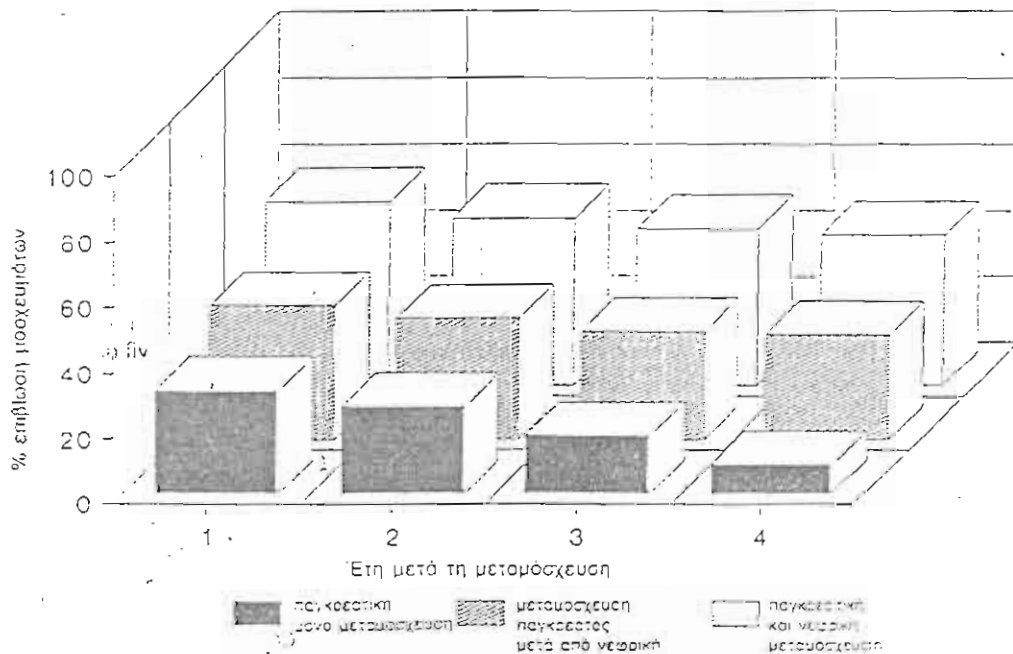
που δίνονται από το IPTR. Η ετήσια για παράδειγμα αθροιστική επιβίωση των μοσχευμάτων για τις Txs που έγιναν στη διατία 1986-88 αυξήθηκε κατά 14-21% και των αρρώστων κατά 6-29%.

Τα μεταμοσχευτικά κέντρα των Πανεπιστημίων της Minnesota, Wisconsin και Iowa έχουν το μεγαλύτερο αριθμό PxTxs με την τεχνική της αναστόμωσης του δωδεκαδακτυλικού κολοβώματος του μοσχεύματος με την ουροδόχο κύστη και αναφέρουν διετή επιβίωση των μοσχευμάτων σε

ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 70 και 90%.

Σ' όλα τα κέντρα και ανεξάρτητα από την τεχνική αντιμετώπισης της έξω έκκρισης η επιβίωση των μοσχευμάτων είναι καλύτερη στις SPK (από τον ίδιο δότη), παρά στις PAK (από διαφορετικό δηλαδή απ' ό,τι ο νεφρός δότη) και μεμονωμένες (PTA) ακόμα περισσότερο PxTxs (Σχ. 3). Πιστεύεται ότι η πρόσφατη αναγνώριση της αμύλασης των παγκρεατικών εκκρίσεων σαν τον πιο πρώιμο δείκτη απόρριψης θα βελτιώσει σημαντικά και την επιβίωση των παγκρεατικών μοσχευμάτων όχι μόνο στις PAK, αλλά και στις PTA Txs.

Η αύξηση του σακχάρου αίματος, που μέχρι πρόσφατα τουλάχιστο αποτελούσε το μοναδικό δείκτη απόρριψης των παγκρεατικών μοσχευμάτων, επισυμβαίνει σε πολύ όψιμα στάδια κατά την απορριπτική διεργασία, όταν οι βλάβες πλέον είναι μη αναστρέψιμες και ολόκληρο σχεδόν το μόσχευμα έχει καταστραφεί. Η παρακολούθηση όμως της νεφρικής λειτουργίας στις περιπτώσεις SPK μεταμόσχευσης των οργάνων αποτελεί έναν πολύ καλό έμμεσο δείκτη και της παγκρεατικής λειτουργίας, γιατί στις περισσότερες περιπτώσεις η απόρριψη αφορά και τα δύο μόσχευματα με προηγούμενη χρονικά την εκδήλωση της απορριπτικής κρίσης στο νεφρικό μόσχευμα. Είναι εξάλλου γνωστό ότι οι ουραιμικοί άρρωστοι είναι



Σχ. 3. Ετήσια επιβίωση παγκρεατικών μοσχευμάτων για την περίοδο 1984-88, ανάλογα με τη μέθοδο παραχέτευσης της έξω έκκρισης του οργάνου.

ήδη έντονα αναστοκαταστωμένοι και πιθανότατα η ουραιμία να συμβάλλει στην υπεροχή αυτή της σύγχρονης έναντι της σε δύο χρόνους μεταμόσχευσης των δύο οργάνων. Υπάρχει τέλος και η θεωρητική άποψη κατά την οποία θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι με την έναρξη της ανοσοκαταστολής το αυξημένο αντιγονικό φορτίο από τη SPK μεταμόσχευση οδηγεί πιθανώς στην εγκατάσταση μιας κάποιας ανοσολογικής ανοχής, η οποία συνεπάγεται ελάττωση των απορριπτικών επεισοδίων με επακόλουθη τη βελτίωση και της επιβίωσης των μοσχευμάτων.

Η επιβίωση επομένως των παγκρεατικών μοσχευμάτων ευνοείται στις SPK χωρίς μάλιστα να επιβαρύνεται η επιβίωση των αρρώστων και των νεφρικών μοσχευμάτων⁶. Στο υλικό του IPTR το ποσοστό επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων στις SPK είναι το ίδιο (77%) μ' αυτό που δημοσιεύεται από τον Terasaki για το υλικό του UCLA και αφορά τις πρωματικές KdTxs σε ουραιμικούς διαβητικούς αρρώστους.

Η νεφρική (μόνο) μεταμόσχευση στους διαβητικούς με τελικό στάδιο ΧΝΑ συνοδεύεται σήμερα από ικανοποιητικά στην αρχή τουλάχιστο αποτελέσματα, ενώ τα αργότερα είναι φτωχά. Το 56% των διαβητικών με μόνο νεφρικό μόσχευμα επέζησε πέραν της 4ετίας στο υλικό της Μασσαχουσέτης, ενώ η 4ετής επιβίωση των αρρώστων που υποβλήθηκαν σε SPK Tx, σύμφωνα με τα στοιχεία που δόθηκαν στο 1ο Παγκόσμιο Συνέδριο Μεταμόσχευσης Παγκρέατος και νησιδίων του Langerhans από το IPTR, φτάνει το 70%. Οι διαβητικοί που βρίσκονται σε τελικό στάδιο ΧΝΑ δεν είναι καλοί υποψήφιοι για αιμοκάθαρση ή νεφρική μόνο μεταμόσχευση, γιατί πάσχουν από συστηματική νόσο που δεν αντιμετωπίζεται με καμιά απ' τις δύο αυτές μεθόδους. Αναμφίβολα η PkTx αποτελεί τη μοναδική πρακτική μέθοδο ολικής ενδοκρινικής αποκατάστασης των διαβητικών και σε συνδυασμό με KdTx τη θεραπεία εκλογής σε προχωρημένα στάδια της νόσου μετά την εγκατάσταση δηλαδή τελικού σταδίου διαβητικής νεφροπάθειας. Ο κύριος όμως στόχος των PkTxs δεν είναι η απαλλαγή του διαβητικού αρρώστου από την ανάγκη καθημερινής χορήγησης ινσουλίνης, αλλά, με την αποκατάσταση ευγλυκαιμίας, η πρόληψη, ανάσχεση της εξέλιξης ή αναστροφή των δευτεροπαθών βλαβών του διαβήτη. Στη συντριπτική τους βέβαια πλειοψηφία οι λιγότες παγκρεατικών μοσχευμάτων βρίσκονται σε πολύ προχωρημένα στάδια της νόσου και έχουν ήδη εκδηλώσει δευτεροπαθείς βλάβες του

διαβήτη, οι οποίες πιθανότατα να είναι όχι μόνο μη αναστρέψιμες, αλλά ακόμα και αυτοεξελισσόμενες. Υπάρχουν ωστόσο παφείς ενδείξεις ότι η PkTx καθυστερεί τουλάχιστο ή και πιθανώς αναστρέφει πρώιμες πειραματικές βλάβες. Η ομάδα της Στοκχόλμης κατέδειξε ότι η πειραματική βλάβη σε νεφρικά μοσχεύματα διαβητικών ληπτών προλαμβάνεται μετά από SPK Tx⁷. Ακόμα πιο ενθαρρυντικά επίσης είναι τα ευρήματα της ομάδας της Μιννεσότα. Προϋπάρχουσες δηλαδή νεφρικές βλάβες σε προουραιμικούς διαβητικούς ασθενείς όχι μόνο δεν εξελίχθηκαν, αλλά παρατηρήθηκε και σημαντική υποχώρησή τους σε βιοψίες που έγιναν 2 χρόνια μετά από επιτυχή PTA Tx⁸. Βελτίωση έχει επίσης διαπιστωθεί και όσον αφορά στην περιφερική νευροπάθεια, ενώ αμφιλεγόμενη ακόμη φαίνεται να είναι η ύπαρξη ή όχι ευεργετικής επίδρασης της PkTx στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Παρ' όλα αυτά σε πρόσφατη πολύ καλά τεκμηριωμένη εργασία που προέρχεται από τη Μιννεσότα έχει βρεθεί ότι μέσα στα 2-3 πρώτα χρόνια από τη μεταμόσχευση τα ποσοστά σταθεροποίησης ή περαιτέρω εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι παρόμοια για τους αρρώστους με λειτουργούν ή όχι μόσχευμα. Μετά τα 3 όμως χρόνια η αμφιβληστροειδοπάθεια παρέμεινε σταθερή στους αρρώστους με λειτουργούν μόσχευμα, ενώ συνέχισε να εξελίσσεται στις περιπτώσεις που το μόσχευμα είχε σταματήσει να λειτουργεί⁹.

Είναι προφανές επομένως ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη των στόχων των PkTxs είναι αφ' ενός μεν η διεύρυνση των ενδείξεων επιλογής υποψηφίων ληπτών, αφ' ετέρου δε η δυνατότητα μακροχρόνιας παρακολούθησης επαρκούς αριθμού παγκρεατικών μοσχευμάτων. Είναι αληθές ότι τα τελευταία χρόνια λόγω της εντυπωσιακής πραγματικά βελτίωσης των αποτελεσμάτων και της δραστηκής ελάττωσης των χειρουργικών κινδύνων μερικές ομάδες άρχισαν να διενεργούν PkTxs σε μη ουραιμικούς διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους οι επιπλοκές της νόσου είναι ή αναμένεται να είναι σοβαρότερες από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας ανοσοκαταστολής. Διαβητικοί για παράδειγμα με πρώιμη νεφροπάθεια φαίνονται ίσως οι πλέον κατάλληλοι για PTA. Η PkTx θα ανακόψει όχι μόνο την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, αλλά σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα αναμένεται και να αποτρέψει την εγκατάσταση διαβητικών βλαβών σε άλλα όργανα ή και να αναστρέψει ακόμη προϋπάρχουσες πιθανώς πρώιμες βλάβες.

Η μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων αυτών αναμένεται να είναι παραπλήσια με εκείνη των SPK Txs, καθόσον με την υιοθέτηση της τεχνικής της παροχέτευσης στην ουροδόχο κύστη γίνεται πλέον δυνατή η συνεχής παρακολούθηση της λειτουργίας του οργάνου. Με τον προσδιορισμό του pH και της αμιλάσης ούρων καθώς και τη δυνατότητα που παρέχεται για ανεπίπλεκτη βιοψία όχι μόνο του δωδεκαδακτύλου αλλά και του ίδιου του παγκρεατικού μοσχεύματος μέσω κυστεοσκοπίου γίνεται πραγματικότερη η πρώιμη και ασφαλής διάγνωση των απορριπτικών επεισοδίων του οργάνου.

Η σύγχρονη νεφρική και παγκρεατική μεταμόσχευση από πτωματικό δότη αποτελεί σήμερα την ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο ΧΝΑ. Η μεμονωμένη PxTx εξακολουθεί να γίνεται σε ερευνητικό ακόμη επίπεδο και σε λίγα μόνο πρωτοποριακά κέντρα, αλλά κάτω από το πρίσμα των νέων δεδομένων πολύ σύντομα φαίνεται ότι οι κίνδυνοι της χρόνιας ανοσοκαταστολής θα αποτελούν το ελάχιστο τίμημα απέναντι στην πρόληψη και αποφυγή των δευτεροπαθών βλαβών του διαβήτη με την αναμενόμενη βελτίωση των αποτελεσμάτων και αύξηση κατά συνέπεια της συχνότητας εφαρμογής των PTA στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827.
2. Sutherland DER, Chow SY, Moudry-munus KC. International Pancreas Transplant Registry Report - 1988. *Clin Transplantation* 1989; 3: 129.
3. Sollinger HW, Firsh JD, D' Alessandro AM, Kalayoglu M, Belzer FO. Advantages of bladder drainage in pancreas transplantation: A personal view. *Clin Transplantation* 1990; 4: 32.
4. Sutherland DER. Pancreas transplantation: an update. In: *The diabetes annual* 3. Alberti KGMM, Krall LP eds. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1987: 159.
5. Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, Heh J, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 71.
6. Sutherland DER. Who should get a pancreas transplant? *Diabetes Care* 1988; 11: 681.
7. Bohman SO, Tyden G, Wilczek H, et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 1985; 34: 306.
8. Bilous RW, Mauzer SM, Sutherland DER, Steffes MW. Glomerular structure and function following successful pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus (Abstract). *Diabetes* 1987; 36: 43A.
9. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208.