



## Wpływ hemodializoterapii na zmienność glikemii

### The effect of hemodialysis on glyceic variability

Grzegorz Prus<sup>1</sup>, Magdalena Firlej-Prus<sup>2</sup>, Mirosław Śnit<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurochirurgii, Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej

<sup>2</sup>Centrum Medyczne MEDEA w Mazańcowicach, Poradnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Stały wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2, będącą główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u chorych hemodializowanych, stał się przedmiotem wielokierunkowych badań. Wiele uwagi poświęcono wpływowi hemodializy na wahania glikemii w trakcie zabiegu hemodializy oraz w okresach między zabiegami, jak również na różnice między zmiennością glikemii u chorych z rozpoznaną cukrzycą oraz bez tego schorzenia.

Dużą grupę stanowią badania dotyczące metod monitorowania poziomu glikemii oraz przydatności poszczególnych biomarkerów. Wyniki badań jednoznacznie wykazują istotny oraz odmienny wpływ hemodializy na zmienność glikemii u osób z cukrzycą oraz bez tego schorzenia. Wykazano również, że z uwagi na liczne czynniki interferujące przydatność HbA1c do monitorowania poziomu glikemii u chorych hemodializowanych jest mniejsza niż u osób niehemodializowanych, nadal jednak pozostaje ona głównym biomarkerem służącym do monitorowania poziomu glikemii.

Przedmiotem badań stały się również metody leczenia cukrzycy u chorych hemodializowanych, zalecenia dietetyczne oraz próba opracowania standardów opieki nad tymi chorymi. Wyniki pojedynczych badań nad otyłością i zaleceniami dietetycznymi różnią się od pozostałych, sugerując korzystny wpływ na jakość życia chorych, przebieg niewydolności nerek oraz sam zabieg hemodializy. Wyniki te nie zostały dotychczas potwierdzone.

#### SŁOWA KLUCZOWE

cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, hemodializoterapia, HbA1c, system ciągłego monitorowania glikemii

#### ABSTRACT

The steady increase in the incidence of type 2 diabetes, which is the leading cause of end-stage renal failure among hemodialysis patients, has been the subject of multidisciplinary research. Much attention has been devoted to the effects of hemodialysis on blood glucose fluctuations during hemodialysis and intervals between treatments, as well as differences in glyceic variability in patients with and without diabetes mellitus.

Received: 26.04.2017

Revised: 20.09.2017

Accepted: 15.04.2018

Published online: 21.03.2019

Adres do korespondencji: Lek. med. Grzegorz Prus, Oddział Neurochirurgii, Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej, al. Armii Krajowej 101, 43-300 Bielsko-Biała, tel. + 48 33 810 23 64, e-mail: grzegorz.prus@interia.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl



A large group of studies is those related to methods of monitoring glucose levels and the usefulness of individual biomarkers. The results clearly show the significant and different effects of hemodialysis on glycemic dysfunction in people with and without diabetes. It has also been shown that due to the numerous interfering factors, the usefulness of HbA1c to monitor glucose levels in hemodialysis patients is lower compared to non-demyelised individuals, but still remains the primary biomarker for glucose monitoring.

Research has also become a method of treating diabetes in hemodialysis patients, dietary recommendations and an attempt to develop standards for the care of hemodialysis patients. The results of individual studies on obesity and dietary recommendation remain unchanged, suggesting a positive effect on the quality of life, renal failure, and hemodialysis itself. These results have not yet been confirmed by subsequent studies.

#### KEY WORDS

diabetes type 2, chronic kidney disease, hemodialysis, HbA1c, continuous glucose monitoring system

### WSTĘP

Notowany istotny wzrost zachorowalności i chorobowości z powodu przewlekłej niewydolności nerek oraz cukrzycy typu 2 sprawił, że choroby te stały się przedmiotem wielu badań [1,2,3,4,5,6,7,8].

Nie bez znaczenia dla planowania kolejnych badań jest fakt, że charakterystyczne dla przewlekłej niewydolności nerek zmiany, takie jak wzrost stężenia parathormonu, aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron, anemia, niedobór witaminy D<sub>3</sub>, przewlekły stan zapalny i zmniejszenie obwodowej wrażliwości na insulinę, a także zmniejszenie wydzielania insuliny oraz zmiany poziomu leptyny czy cytokin mogą prowadzić u chorych hemodializowanych zarówno do hiperglikemii, jak i hipoglikemii [9,10,11,12,13].

Według Kinga i wsp. [14] wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy typu 2 wzrośnie w 2025 r. do 5,4%, co daje 300 mln chorych. Odnotowano również, że większość nowych zachorowań występuje w krajach rozwijających się i dotyczy osób między 45 a 65 rokiem życia. Badania wykazały, że cukrzyca typu 2 dotyczy głównie kobiet. Ważny dla rokowania jest fakt, że tylko 50–60% osób jest świadomych swojej choroby.

Spośród przyczyn wzrastającej liczby zachorowań na przewlekłą niewydolność nerek należy wymienić cukrzycę typu 2, która od 2000 r. na świecie i od 2002 r. w Polsce jest główną przyczyną przewlekłej niewydolności nerek i tylko w 2005 r. była odpowiedzialna za 27,16% nowych kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego w Polsce [15,16,17,18]. Pozostałe przyczyny to w kolejności: nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, choroby układowe, wielotorbielowatość nerek oraz nowotwory nerek.

Ważny pozostaje również fakt, że pacjenci w trakcie hemodializoterapii stanowią grupę chorych o zwiększonym w porównaniu z resztą populacji ryzyku rozwoju i przedwczesnego zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [19].

Gwałtowny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2, powikłaną schyłkową niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego, odnotowany w Europie na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku poprzedzony był podobnym wzrostem zapadalności na cukrzycę w USA w latach 70. i 80. [20]. W USA w 1995 r. chorzy

hemodializowani z powodu schyłkowej niewydolności nerek na tle cukrzycy stanowili 34,7%; odsetek ten wzrósł do 50% w 2000 r. [21]. W krajach Unii Europejskiej odsetek ten stanowi około 30%, a w Japonii jest na poziomie 40% [22,23].

Za stały wzrost liczby chorych włączanych do programu przewlekłych hemodializ z powodu nefropatii cukrzycowej odpowiedzialne są:

- 1) stały wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2;
- 2) rozpoznawanie cukrzycy typu 2 dopiero w chwili rozwiniętych powikłań późnych;
- 3) współistnienie chorób pogarszających wydolność nerek;
- 4) niedostateczne wyrównanie glikemii (w Niemczech średnia wartość HbA1c u chorych rozpoczynających hemodializę z powodu nefropatii cukrzycowej wynosi 8,5%, w Polsce 7,7%);
- 5) lepsza przeżywalność chorych leczonych z powodu cukrzycy typu 2, nefropatii cukrzycowej i niewydolności nerek;
- 6) lepsze możliwości diagnostyczne i terapeutyczne zarówno chorób podstawowych, jak i współistniejących, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, skutkujące spadkiem 5-letniej śmiertelności u chorych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem z 65% do 25%, co sprawia, że wzrasta liczba chorych hemodializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej [14,24,25,26].

Pomimo lepszych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych przeżywalność chorych na cukrzycę leczonych nerkozastępczo jest gorsza niż u chorych bez cukrzycy. W grupie chorych leczonych nerkozastępczo z powodu nefropatii cukrzycowej przeżywalność waha się od 28,1% do 42%, a w grupie bez cukrzycy od 44,6% do 70% w skali roku [23]. Oprócz niższej przeżywalności zdecydowanie gorsza jest jakość życia tych chorych, niewielkie możliwości kwalifikacji do transplantacji nerek, większa liczba powikłań, a tym samym wyższa śmiertelność, wynosząca 25,6% w porównaniu z osobami leczonymi nerkozastępczo z innego powodu, u których śmiertelność wynosi 22,16% [27,28].

Główną przyczyną śmiertelności w populacji chorych z niewydolnością nerek w trakcie hemodializoterapii pozostają choroby układu sercowo-naczyniowego [19]. Spośród metod leczenia nerkozastępczego należy wymienić hemodializę, dializę otrzewnową i transplantację nerek, która uznawana jest za najlepszą metodę dającą



możliwość powrotu do pełnej sprawności. Niestety zarówno na świecie, jak i w Polsce odsetek transplantacji jest stosunkowo niski, dlatego też główną metodą leczenia pozostaje hemodializa [29,30].

Pomimo wielu zalet hemodializy metoda ta nie jest zabiegiem obojętnym dla organizmu przewlekle chorych osób. W trakcie zabiegu dochodzi do istotnych dla życia zaburzeń pod postacią: obniżenia ciśnienia tętniczego śród- i poddializacyjnego, zaburzeń rytmu serca oraz zaburzeń repolaryzacji komórek, dializacyjnego zespołu niewyrównania spowodowanego obrzękiem mózgu, objawiającego się bólami głowy, nudnościami, wymiotami, zaburzeniami świadomości do utraty przytomności i śpiączki włącznie [31,32,33,34,35].

Oprócz wymienionych zaburzeń w trakcie hemodializy występują również groźne dla życia wahania poziomu glikemii. Wiadomo, że u chorych z niewydolnością nerek zmniejsza się wrażliwość tkanek na działanie insuliny, maleje katabolizm i wydłuża się działanie insuliny. U ponad 30% chorych obserwuje się hiperglikemię na czczo i podwyższone stężenie insuliny. Zaburzenia te mogą doprowadzić do rozpoznania *pseudodiabetes uremici*, której objawy częściowo ulegają normalizacji po zakończeniu hemodializy.

Występująca często w trakcie hemodializy hipoglikemia prowadzi do osłabienia, niepokoju, zaburzeń koordynacji, upośledzenia funkcji poznawczych, utraty przytomności i śpiączki, a nawet trwałego uszkodzenia mózgu i śmierci. Istotny jest fakt, że znaczny odsetek hipoglikemii może przebiegać bezobjawowo, dlatego tak bardzo ważne pozostaje zbadanie profilu zmienności glikemii w trakcie hemodializy, jej mechanizmów, jak również zależności między zmiennością glikemii w czasie zabiegu a przyczyną niewydolności nerek [36,37,38,39,40,41]. Biorąc pod uwagę opisane tu zmiany zachodzące w organizmie podczas hemodializy, pewna pozostaje konieczność interdyscyplinarnej opieki nad chorym z przewlekłą niewydolnością nerek. Opiekę tę powinni sprawować nie tylko specjaliści nefrologii, diabetologów oraz lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, lecz także wyspecjalizowane pielęgniarki diabetologiczne, nefrologiczni fizykoterapeuci i dietetycy [42].

Właśnie dlatego w ciągu ostatnich lat wyrównanie poziomu glikemii u chorych hemodializowanych oraz wpływ hemodializy na zmienność glikemii stały się przedmiotem wielu badań.

Spośród badań dotyczących glikemii u chorych w trakcie hemodializy dużą grupę stanowią badania oceniające zmiany stężenia HbA1c u hemodializowanych chorych z cukrzycą. W populacji osób chorych na cukrzycę bez niewydolności nerek poziom HbA1c pozwala retrospektywnie ocenić średnie stężenie glukozy w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Niestety u osób hemodializowanych korelacja między HbA1c a glikemią może być zakłócona m.in. przez:

- 1) obecność pre-HbA1c;
- 2) skrócenie życia erytrocytów spowodowane niedokrwistością hemolityczną bądź samą mocznicą;
- 3) hemoglobinopatie;
- 4) inne warianty Hb powstałe pod wpływem leków;

5) zaburzenia metaboliczne występujące w trakcie hemodializy;

6) transfuzje preparatów krwiopochodnych;

7) leczenie erytropoetyną [43,44,45,46,47,48,49].

Mimo wielu czynników zakłócających liniową korelację między wartością HbA1c i poziomem glikemii pozostaje ona nadal głównym biomarkerem oznaczanym u chorych hemodializowanych [50]. Spośród innych znaczników, które mogłyby posłużyć do monitorowania poziomu glikemii, można wymienić fruktozaminę i glikowane albuminy, ale ich rola pozostaje marginalna z uwagi na jeszcze większą niż w przypadku HbA1c liczbę czynników zakłócających, do których należy dodać hypoalbuminemię [50].

Należy pamiętać, że związek HbA1c i ryzyka zgonu u chorych z nefropatią cukrzycową pozostaje wątpliwy, a kontrolę HbA1c w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu powinno się ograniczyć do momentu, gdy spadek wartości HbA1c koreluje ze spadkiem poziomu glikemii, a nie jest efektem niedożywienia. Jednak u osób poddawanych hemodializie HbA1c podlega wielu czynnikom modyfikującym i niekoniecznie jej spadek musi korelować z obniżeniem glikemii.

W badaniu Rivelino i wsp. [51] z udziałem chorych na cukrzycę, z których część była hemodializowana, wykazano, że w grupie osób nieleczonych nerkozastępczo HbA1c w istotny sposób koreluje ze średnią wartością glikemii, natomiast w grupie leczonej hemodializami związek ten nie wykazuje tak silnej korelacji.

Z uwagi na fakt, że hemodializa jest procesem dynamicznym, istotnie zakłócającym hemostazę ustroju, przeprowadzono liczne badania nad zmiennością glikemii w trakcie hemodializoterapii. Dzięki metodzie Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) umożliwiającej stałe monitorowanie glikemii możliwe stało się badanie jej zmienności w trakcie zabiegu.

W badaniu Sobngwi i wsp. [52], w którym glikemię badano 24 godziny, przed, w trakcie i po hemodializie, nie wykazano istotnych różnic między pomiarem z użyciem CGMS a oznaczeniami glukometrem, natomiast wykazano tendencję do spadku glikemii w trzeciej godzinie hemodializy.

Jung i wsp. [53] badali zmiany glikemii u chorych hemodializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej w dni hemodializy i w dni bez zabiegu. Nie wykazali różnic dotyczących glikemii związanych z wykonywaniem hemodializy, natomiast odnotowali obniżenie poziomu glikemii podczas zabiegu w porównaniu ze zmianami glikemii w tym samym przedziale czasowym w dniach bez hemodializy. Pozwala to wysnuć przypuszczenie, że zabieg hemodializy oprócz zmian gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej istotnie wpływa na gospodarkę węglowodanową.

Badanie własne objęło 60 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek hemodializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej (grupa badana) oraz hemodializowanych z innego powodu (grupa kontrolna). U wszystkich badano zmienność glikemii w płynie pozakomórkowym przez 72 godziny – korzystając z urządzenia do ciągłego pomiaru glikemii w płynie pozakomórkowym



(CGMS) – które obejmowały dwa dni z zabiegiem hemodializy oraz dzień bez zabiegu [54].

Analiza wyników ciągłego monitorowania poziomu glikemii w płynie pozakomórkowym wykazała:

- wyższy poziom glikemii u badanych z nefropatią cukrzycową niż u badanych bez nefropatii cukrzycowej zarówno na początku, jak i na końcu hemodializy;
- większe obniżenie poziomu glikemii w grupie chorych z nefropatią cukrzycową niż u chorych bez nefropatii cukrzycowej;
- konieczność redukcji dawek leków hipoglikemizujących w dni hemodializ u chorych z nefropatią cukrzycową z powodu występowania istotnych klinicznie okresów hipoglikemii w trakcie zabiegu;
- konieczność intensywnego monitorowania glikemii u chorych podczas hemodializy [54].

Wyniki badania własnego oraz innych cytowanych prac pozwalają sądzić, że hemodializa istotnie wpływa na poziom glikemii zarówno u chorych hemodializowanych z powodu nefropatii, jak i u chorych hemodializowanych z innego powodu. Co ważne, wykazano, że na istotne klinicznie spadki glikemii narażone są bardziej osoby z cukrzycą, okresy hipoglikemii były częstsze i zwykle bezobjawowe w dni hemodializ, a najniższa wartość glikemii odnotowana w badaniu własnym to 26 mg%. Analizując zmienność glikemii w poszczególnych okresach hemodializy, można zauważyć, że najbardziej dynamiczna, wymagająca intensywnego monitorowania pacjenta i parametrów życiowych, jest pierwsza godzina hemodializy.

W opublikowanych badaniach jednoznacznie podkreśla się konieczność właściwego monitorowania poziomu glikemii zarówno w trakcie, jak i w okresie między hemodializami, dzięki któremu łatwiejsze jest wykrywanie okresów hipoglikemii oraz uzyskanie lepszej jakości życia [55,56,57].

Przedmiotem badań, oprócz już wymienionych, stał się również sposób leczenia cukrzycy typu 2. Wykazano, że stosowanie pochodnych sulfonilomocznika oraz metforminy powoduje wzrost ryzyka wystąpienia hipoglikemii, a preparaty nowszej generacji w ściśle określonych przypadkach mogą być stosowane, ale dane kliniczne są jeszcze niewystarczające, aby uznać je za preferowane w tej grupie chorych [58,59]. Rekomendowanym sposobem leczenia pozostaje insulinoterapia, a jej schemat powinien być indywidualnie dostosowany do profilu glikemii chorego [60,61].

Ważnym, choć niedocenianym elementem opieki nad chorym z niewydolnością nerek zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i w trakcie leczenia nerko zastępczego jest leczenie dietetyczne. W badaniach wykazano korzyści płynące z szerokiej dostępności porad dietetycznych oraz indywidualnie dobranego jadłospisu na jakość życia, zmniejszenie liczby powikłań oraz wydłużenie życia chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [62].

Wśród badań oceniających wpływ otyłości na jakość życia i rokowanie u chorych z przewlekłą niewydolnością

ciężkiej niewydolności nerek pojawiły się doniesienia mówiące o korzystnym wpływie otyłości na jakość życia chorych [63,64]. Omówione badania, choć analizujące różne parametry w odniesieniu do zmienności glikemii, jak również wykorzystujące różne metody badawcze, spośród odrębnych wniosków wykazują jeden wspólny, potwierdzający, że zabieg hemodializy w sposób istotny wpływa na zmienność gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i węglowodanowej ustroju.

Nie do końca poznane są przyczyny obniżenia glikemii w trakcie hemodializy. Za potencjalne przyczyny uznaje się:

- 1) dyfuzję glukozy z krwi do płynu dializacyjnego,
- 2) zmiany insulinowrażliwości tkanek,
- 3) zmiany napięcia układu współczulnego,
- 4) zmiany stężenia insuliny.

### Dyfuzja glukozy z krwi do płynu dializacyjnego

Pośród przyczyn nadmiernej „ucieczki” glukozy do płynu dializacyjnego należy wymienić zbyt niskie stężenie glukozy w płynie dializacyjnym oraz niewystarczającą biogodność błony dializacyjnej w stosunku do glukozy. Ponieważ w trakcie hemodializy z użyciem płynu bezglukozowego podczas zabiegu chorey traci około 25 g glukozy, u chorych z nefropatią cukrzycową zaleca się stosowanie płynu dializacyjnego z zawartością glukozy na poziomie co najmniej 100–120 mg% [65]. Należy również pamiętać, że ze względu na większą różnicę poziomów glikemii w surowicy i płynie dializacyjnym u chorych z nefropatią cukrzycową dochodzi do większych spadków glikemii niż u chorych bez nefropatii cukrzycowej.

Ważne dla zmniejszenia ilości glukozy przenikającej do płynu dializacyjnego jest stworzenie błony o wysokiej biogodności w stosunku do cząsteczki glukozy. Obecnie używane błony syntetyczne, niecelulozowe błony polisulfonowe, wykazują wysoką biogodność oraz niski stopień aktywacji układu dopełniacza, który dodatkowo powoduje obniżenie poziomu glikemii. Błony te powodują również większe obniżenie poziomu insuliny, co dodatkowo podnosi glikemię w trakcie hemodializy [66,67].

### Zmiany insulinowrażliwości

U chorych z niewydolnością nerek dochodzi do zmniejszenia wrażliwości tkanek na działanie insuliny, a dotyczy to szczególnie mięśni szkieletowych. Do niedawna przyczyn tego zjawiska dopatrywano się w zmniejszonej liczbie receptorów dla insuliny [68]. Ostatnie badania wykazały, że liczba receptorów dla insuliny pozostaje taka sama jak u osób zdrowych, inna jest natomiast odpowiedź na insulinę i wychwytywanie glukozy, co prowadzi do hiperglikemii [69]. Do przyczyn można zaliczyć m.in.: obniżoną aktywność kinazy receptorowej, hiperlipidemię, przewlekły stan zapalny, kwasicę metaboliczną, stres oksydacyjny, obniżoną aktywność fizyczną oraz wzrost stężenia toksyn mocznicowych [70].



### Zmiany napięcia układu współczulnego

W stadium przeddializacyjnym przewlekłej choroby nerek dochodzi do kumulacji neuroprzekaźników o działaniu podobnym do adrenaliny [71]. Podwyższone stężenie adrenaliny powoduje zwiększenie poziomu glukozy. Jak wiadomo, zabieg hemodializy wywołuje znaczny stres, a tym samym pobudzenie układu współczulnego oraz wyrzut adrenaliny. Największe zmiany zachodzą przed zabiegiem i na początku, a podczas dializy dochodzi do stabilizacji poziomu. Jak wykazały badania, największe zmiany glikemii występują w pierwszej godzinie hemodializy, dlatego wymaga ona wielopłaszczyznowego monitorowania [72].

### Zmiany stężenia insuliny

Wraz z rozwojem przewlekłej niewydolności nerek u chorych rozwijają się hiperglikemia i hiperinsulinemia. Inaczej niż w przypadku osób zdrowych, u osób z niewydolnością nerek metabolizm insuliny w równym stopniu zachodzi w wątrobie i nerkach, co powoduje istotne (4,4-krotne) wydłużenie metabolizmu insuliny. Nie bez znaczenia dla zmiany poziomu insuliny pozostaje jej nieprzenikalność przez błony dializacyjne oraz brak konwersji obwodowej proinsuliny. Przyczynami takich zjawisk są czynniki interferujące z działaniem insuliny, toksyny mocznicowe oraz obwodowa oporność na insulinę. Występująca u wszystkich chorych dializowanych nietolerancja glukozy normalizuje się po około 10 tygodniach hemodializoterapii. Według ostatnich badań zabieg hemodializy poprawia wrażliwość tkanek na działanie insuliny, wychwyt glukozy oraz sekrecję endogennej insuliny [73].

Występująca u chorych hemodializowanych *pseudodabetes uremics*, charakteryzująca się upośledzoną tolerancją glukozy, może być przyczyną trudności diagnostycznych. Należy pamiętać, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują zarówno u chorych z nefropatią cukrzycą, jak i u chorych hemodializowanych z innego powodu. U chorych z nefropatią cukrzycową w trakcie hemodializoterapii dochodzi do stopniowego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, początkowo wskutek upośledzonej eliminacji insuliny, a następnie w wyniku niedożywienia, poprawy metabolizmu glukozy czy poprawy wrażliwości tkanek na insulinę.

U chorych leczonych z innych niż nefropatia cukrzycowa przyczyn w trakcie hemodializy może dochodzić do hipoglikemii, będącej następstwem niedożywienia, glukoneogenezy, upośledzonej glikogenolizy, zaburzonego metabolizmu insuliny bądź niedoboru hormonów przeciwdziałającego hipoglikemii [74].

Jak wykazało badanie własne, jak również przedstawione przez innych autorów, w trakcie hemodializoterapii dochodzi w znacznym stopniu do normalizacji zaburzeń występujących w okresie przeddializacyjnym przewlekłej niewydolności nerek.

Odmienne zmiany glikemii zachodzące w trakcie hemodializy u chorych z nefropatią cukrzycową oraz u cho-

rych z niewydolnością nerek na innym tle są nie do końca poznane. Przyczyn upatruje się w:

- 1) różnych wyjściowych stężeniach glukozy,
- 2) zmianach insulinowrażliwości,
- 3) wpływie egzogennej insuliny,
- 4) neuropatii cukrzycowej [75,76].

### Wyjściowe stężenia glukozy

U chorych z nefropatią cukrzycową poziom glikemii jest wyższy, dlatego glukoza łatwiej przechodzi przez błonę dializacyjną, czego skutkiem są obserwowane większe spadki poziomu glikemii w porównaniu z chorymi hemodializowanymi z innego powodu niż cukrzyca [77].

### Zmiany insulinowrażliwości

Po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego u wszystkich chorych bez względu na przyczynę niewydolności nerek dochodzi do zmiany insulinowrażliwości, jednak u chorych z niewydolnością nerek z powodu nefropatii cukrzycowej dochodzi również do normalizacji pierwszej fazy wydzielania insuliny, bez zmian w fazie późnej [78,79].

### Wpływ egzogennej insuliny

U chorych z nefropatią cukrzycową oprócz działania insuliny endogennej na poziom glikemii wpływa również insulina egzogenna, która nie ulega usunięciu w trakcie hemodializy [37].

### Neuropatia cukrzycowa

Hiperglikemia uszkadza komórki insulinoniezależne, do których glukoza wnika na drodze dyfuzji. Prowadzi to do powstawania dużej ilości wolnych rodników i metabolitów, dodatkowo uszkadzających struktury nerwowe [75,76].

Wszystkie wymienione czynniki wpływają na zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych w trakcie hemodializoterapii, prowadząc do pogorszenia jakości życia i niższej przeżywalności tych chorych.

## PODSUMOWANIE

Omówione w pracy wyniki badań dowodzą jednoznacznie, że zabieg hemodializy istotnie wpływa na organizm, powodując wiele zaburzeń nie tylko gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, lecz także węglowodanowej. Ważne jest, aby maksymalnie zmniejszyć częstotliwość i nasilenie tych zaburzeń. Prawidłowe intensywne monitorowanie poszczególnych parametrów przed zabiegiem, w trakcie i po zabiegu pozwala w istotny sposób poprawić jakość życia pacjentów przewlekle hemodializowanych oraz wydłużyć im życie.



Zyskujący na popularności CGMS umożliwia monitorowanie poziomu glikemii przez trzy doby, dając dokładny obraz wahań glikemii. Niestety istotną wadą metody jest możliwość uzyskania wyniku dopiero po zakończeniu badania, inaczej niż w przypadku pomiaru chwilowej wartości glikemii. Metod tych nie należy stosować zamiennie, ale powinny się uzupełniać. Bio-

jąc pod uwagę rosnącą liczbę chorych na cukrzycę typu 2, rozpoczynając leczenie metodą przewlekłych hemodializ, intensywne monitorowanie poziomu glikemii, również za pomocą CGMS, powinno być rutynowo wykonywane u tych chorych w celu zwolnienia progresji choroby, zmniejszenia liczby powikłań oraz poprawy jakości życia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Snyder J.J., Foley R.N., Collins A.J. Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53(2): 218–228, doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.034.
2. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41(1): 1–12, doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2005.
4. Obrador G.T., Pereira B.J., Kausz A.T. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin. Nephrol.* 2002; 22(6): 441–448.
5. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63(1): 225–232.
6. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1): S31–S32.
7. Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res. Notes* 2014; 7: 415, doi: 10.1186/1756-0500-7-415.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl. 1): S1–S266.
9. Sit D., Kadiroglu A.K., Kayabasi H., Yilmaz M.E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv. Ther.* 2006; 23(6): 988–998.
10. Niemczyk S., Szamotulska K., Giers K., Jasik M., Bartoszewicz Z., Romejko-Ciepielewska K., Paklerska E., Gomółka M., Matuszkiewicz-Rowińska J. Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 592–598, doi: 10.12659/MSM.883978.
11. Sharma K., Considine R.V., Michael B., Dunn S.R., Weisberg L.S., Kurnik B.R., Kurnik P.B., O'Connor J., Sinha M., Caro J.F. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 51(6): 1980–1985.
12. Sudha M.J., Salam H.S., Viveka S., Udupa A.L. Assessment of changes in insulin requirement in patients of type 2 diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 64–68, doi: 10.4103/0976-9668.198348.
13. Eldin W.S., Ragheb A., Klassen J., Shoker A. Evidence for increased risk of prediabetes in the uremic patient. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108(1): c47–c55.
14. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414–1431.
15. Breyer J.A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20(6): 533–547.
16. Ritz E., Stefański A. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27(2): 167–194.
17. UK Renal Registry. 2014 – The Seventeenth Annual Report [online], <https://www.renalreg.org/reports/2014-seventeenth-annual-report> [Dostęp: 02.2016].
18. United States Renal Data System. 2012 Atlas of CKD & ESRD [online], <http://www.usrds.org/atlas12.aspx> [Dostęp: 02.2016].
19. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038–2047.
20. U.S. Renal Data System, USRDS 1997 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 1997.
21. U.S. Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2000.
22. Ritz E., Rychlik I. Diabetic nephropathy – the size of the problem. W: *Diabetic nephropathy*. Red. C. Hasslacher. John Wiley & Sons. Nowy Jork 2000, s. 3–18.
23. Kikkawa R., Kida Y., Haneda M. Nephropathy in type 2 diabetes – epidemiological issues as viewed from Japan. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13(11): 2743–2745.
24. Ritz E., Fliser D. Nephropathy in NIDDM – an update. W: *Diabetic renal-retinal syndrome*. Red. E.A. Friedman, F.A. L'Esperance Jr. Kluwer Academic. Dordrecht 1998, s. 27–39.
25. Kokoszka-Paszko J., Grzeszczak W., Paszko M. Ocena wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 leczonych sanatoryjnie w Wysowej-Zdroju w świetle kryteriów European Diabetes Policy Group i American Diabetes Association. *Doniesienie wstępne. Diabetol. Dośw. Klin.* 2002; 2: 309–313.
26. Hasslacher C., Borgholte G., Panradl U., Wahl P. Verbesserte Prognose von type 1 und type 2 diabetikern mit nephropatie. *Med. Klein.* 1990; 85(11): 643–646.
27. Sulowicz W. Zaawansowana nefropatia cukrzycowa. W: *Przewlekłe powikłania cukrzycy*. Red. J. Sieracki. Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej. Kraków 1995, s. 55–74.
28. Maurer Z.M., Fioretto P., Woredekal Y., Friedman E.A. Diabetic nephropathy. W: *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. Red. R.W. Schrier. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001, s. 2083–2127.
29. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 2006 r. Gdańsk 2008.
30. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 2008 r. Gdańsk 2011.
31. Hasslacher C. Natural course of diabetic nephropathy. W: *Diabetic nephropathy*. Red. C. Hasslacher. John Wiley & Sons. Nowy Jork 2001, s. 19–37.
32. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S195–S199.
33. McMillan M.A., Briggs J.D., Junor B.J. Outcome of renal replacement treatment in patients with diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1990; 301(6751): 540–544.
34. Harmankaya O., Akalin N., Akay H., Okuturlar Y., Erturk K., Kaptanogullari H., Kocoglu H. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70(9): 601–605, doi: 10.6061/clinics/2015(09)01.
35. Daugirdas J.T. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38(4 Suppl. 4): S11–S17.
36. Sanai T., Tada H., Ono T., Fukumitsu T. Changes of the glycemic control and therapeutic regimen for diabetes mellitus in the Japanese patients on hemodialysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015; 9(4): 244–246, doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.012.
37. Zilker T.R., Rebel C., Kopp K.F., Wahl K., Ermler R., Heinzel G., Hales C.N., Bottermann P. Kinetics of biosynthetic human proinsulin in patients with terminal renal insufficiency. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1988; 18: 43–48.
38. Yildiz A., Hursit M., Celik A.V., Kayacan S.M., Yazici H., Akkaya V., Gürol A.O., Karsidag K. Doxazosin, but not amlodipine decreases insulin resistance in patients with chronic renal failure: a prospective, randomized-controlled study. *Clin. Nephrol.* 2002; 58(6): 405–410.
39. Little R.R., Tennill A.L., Rohlfing C., Wiedmeyer H.M., Khanna R., Goel S., Agrawal A., Madsen R., Goldstein D.E. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin. Chem.* 2002; 48(5): 784–786.
40. Marshall J., Jennings P., Scott A., Fluck R.J., McIntyre C.W. Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int.* 2003; 64(4): 1480–1486.
41. Rave K., Heise T., Pfützner A., Heinemann L., Sawicki P.T. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 886–890.
42. Atherton G. Renal replacement and diabetes care: the role of a specialist nurse. *J. Diabetes Nurs.* 2004; 8: 70–72.
43. Chaturvedi N., Fuller J.H. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *EURODIAB IDDM Complications Study Group. N. Engl. J. Med.* 1995; 333(14): 940–941.
44. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V.H., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(5): 383–393.
45. Mácsai E., Rakk E., Miléder M., Fulcz A. Significance of hemoglobin A1C in the management of diabetes in dialysis patients. *Orv. Hetil.* 2014; 155(36): 1421–1425, doi: 10.1556/OH.2014.29986.



46. Shima K., Chujo K., Yamada M., Komatsu M., Noma Y., Mizuguchi T. Lower value of glycosylated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Ann. Clin. Biochem.* 2012; 49(Pt 1): 68–74, doi: 10.1258/acb.2011.011161.
47. Ansari A., Goldsmith D., Krimholtz M. i wsp. Measuring glycaemic control in renal failure. *Diabet. Med.* 2001; 18: 70A (abstract).
48. Gunton J.E., McElduff A. Hemoglobinopathies and HbA(1c) measurement. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1197–1198.
49. Herman W.H., Cohen R.M. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 1067–1072, doi: 10.1210/jc.2011-1894.
50. Uzu T., Hatta T., Deji N., Izumiya T., Ueda H., Miyazawa I., Kanasaki M., Isshiki K., Nishio T., Arimura T. Target for glycaemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin A(1c). *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13(2): 89–94, doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00661.x.
51. Riveline J.P., Teynie J., Belmouaz S., Franc S., Dardari D., Bauwens M., Caudwell V., Ragot S., Bridoux F., Charpentier G., Marechaud R., Hadjadj S. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(9): 2866–2871, doi: 10.1093/ndt/gfp181.
52. Sobngwi E., Ashuntantang G., Ndouma E., Dehayem M.Y. Continuous interstitial glucose monitoring in non-diabetic subjects with end-stage renal disease undergoing maintenance haemodialysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 90(1): 22–25.
53. Jung H.S., Kim H.I., Kim M.J., Yoon J.W., Kim M.J., Yoon J.W., Ahn H.Y., Cho Y.M., Oh K.H., Joo K.W., Lee J.G., Kim S.Y., Park K.S. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12(10): 801–807, doi: 10.1089/dia.2010.0067.
54. Firlej-Prus M., Grzeszczak W. Wpływ hemodializy na stężenie glukozy w płynie pozakomórkowym u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu lub bez cukrzycy. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2012; 66(6): 13–26.
55. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(15): 1577–1589, doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
56. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(25): 2643–2653.
57. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr, Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2545–2559, doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
58. Park J., Lertdumrongluk P., Molnar M.Z., Kovacs C.P., Kalantar-Zadeh K. Glycaemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12(4): 432–439, doi: 10.1007/s11892-012-0286-3.
59. Fonseca V.A., Alvarado-Ruiz R., Raccach D., Boka G., Miossec P., Gerich J.E. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1225–1231, doi: 10.2337/dc11-1935.
60. Bouchi R., Babazono T., Onuki T., Mitamura K., Ishikawa Y., Uchigata Y., Iwamoto Y. Administration of insulin glargine thrice weekly by medical staff at a dialysis unit: a new insulin regimen for diabetic management in physically impaired patients undergoing hemodialysis. *Diabetol. Int.* 2011; 2: 197–201.
61. Shoji T., Emoto M., Mori K., Morioka T., Fukumoto S., Takahashi T., Matsumoto A., Nishizawa Y., Inaba M. Thrice-weekly insulin injection with nurse's support for diabetic hemodialysis patients having difficulty with self injection. *Osaka City Med. J.* 2012; 58(1): 35–38.
62. Willingham F. The dietary management of patients with diabetes and renal disease: challenges and practicalities. *J. Ren. Care* 2012; 38(Suppl. 1): 40–51, doi: 10.1111/j.1755-6686.2012.00283.x.
63. Stolic R. Obesity in renal failure – health or disease? *Med. Hypotheses* 2010; 75(6): 497–500, doi: 10.1016/j.mehy.2010.07.004.
64. Chazot C., Gassia J.P., Benedetto A., Cesare S., Ponce P., Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in southern European haemodialysis patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(9): 2871–2876, doi: 10.1093/ndt/gfp168.
65. Burmeister J.E., Scapini A., da Rosa Milstersteiner D., da Costa M.G., Campos B.M. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(4): 1184–1189.
66. Abe M., Okada K., Ikeda K., Matsumoto S., Soma M., Matsumoto K. Characterization of insulin adsorption behavior of dialyzer membranes used in hemodialysis. *Artif. Organs* 2011; 35(4): 398–403, doi: 10.1111/j.1525-1594.2010.01112.x.
67. Abe M., Kikuchi K., Matsumoto K. The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 2008; 69(5): 354–360.
68. de Moraes T.P., Fortes P.C., Ribeiro S.C., Riella M.C., Pecoits-Filho R. Comparative analysis of lipid and glucose metabolism biomarkers in non-diabetic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J. Bras. Nefrol.* 2011; 33(2): 173–179.
69. Abe M., Okada K., Maruyama T., Maruyama N., Matsumoto K., Soma M. Relationship between erythropoietin responsiveness, insulin resistance, and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome in hemodialysis patients with diabetes. *Int. J. Artif. Organs* 2011; 34(1): 16–25.
70. Hung A.M., Ikizler T.A. Factors determining insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Contrib. Nephrol.* 2011; 171: 127–134, doi: 10.1159/000327177.
71. Elias A.N., Vaziri N.D., Maksy M. Plasma norepinephrine, epinephrine, and dopamine levels in end-stage renal disease. Effect of hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145(6): 1013–1015.
72. Kohli S., Batra P., Aggarwal H.K. Anxiety, locus of control, and coping strategies among end-stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis. *Indian J. Nephrol.* 2011; 21(3): 177–181, doi: 10.4103/0971-4065.83729.
73. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T., Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(1): 65–70.
74. da Costa J.A., Ikizler T.A. Inflammation and insulin resistance as novel mechanisms of wasting in chronic dialysis patients. *Semin. Dial.* 2009; 22(6): 652–657.
75. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1458–1486.
76. Mambelli E., Barrella M., Facchini M.G., Mancini E., Sicuso C., Bainotti S., Formica M., Santoro A. The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2012; 77(6): 468–475.
77. Jackson M.A., Holland M.R., Nicholas J., Lodwick R., Forster D., MacDonald I.A. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin. Nephrol.* 2000; 54(1): 30–34.
78. de Boer I.H., Mehrotra R. Insulin resistance in chronic kidney disease: a step closer to effective evaluation and treatment. *Kidney Int.* 2014; 86(2): 243–245, doi: 10.1038/ki.2014.123.
79. Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P., Cattin M.R., Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J. Ren. Nutr.* 2009; 19(1): 20–24, doi: 10.1053/j.jrn.2008.11.014.