



Μελέτη της τριχοειδικής πυκνότητας και των μεταβολών της μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη διάρκεια φλεβικής συμφόρησης σε ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική χρόνια νεφρική νόσο

Μ. Σχοινά¹
Ε. Μέμμος¹
Ε. Παγκοπούλου²
Α. Γαρούφαλλος²
Π. Σαραφίδης¹

Χ. Λουτράδης¹
Ε. Τριανταφυλλίδου²
Θ. Δημητρούλας²
Α. Παπαγιάννη¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές στη δομή και λειτουργία της τριχοειδικής κυκλοφορίας συνδέονται με αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα. Τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) όσο και η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) εμφανίζουν μικροαγγειακές βλάβες^{1,2}. Η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση στην κοίτη του όνυχος αποτελεί μία έγκυρη, μη επεμβατική, δυναμική μέθοδο άμεσης αξιολόγησης, τόσο της δομικής όσο και της λειτουργικής τριχοειδικής κατάστασης και παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της τριχοειδικής πυκνότητας και των λειτουργικών μεταβολών της μικροκυκλοφορίας³. Καμία μελέτη έως τώρα δεν εξέτασε εάν η παρουσία του ΣΔ επιδεινώνει περαιτέρω την ενδοθηλιακή τριχοειδική λειτουργία σε ασθενείς με XNN. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει συγκριτικά παραμέτρους μικροαγγειακής λειτουργίας σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με XNN χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της βιντεο-τριχοειδοσκόπησης όνυχος.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 48 διαβητικοί και 48

μη διαβητικοί ενήλικες με XNN (eGFR: ≥ 15 και < 90 mL/min/1,73m²) σταθμισμένοι σε αναλογία 1:1 για το φύλο, την ηλικία και το eGFR για καθένα από τα εξεταζόμενα στάδια της XNN (2, 3α, 3β και 4). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε βιντεο-τριχοειδοσκόπηση, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ήσυχο θάλαμο με θερμοκρασία δωματίου 21-24 °C, σύμφωνα με τις παρακάτω αρχές^{3,4}. Τα τριχοειδή αγγεία απεικονίστηκαν στο δέρμα των άπω φαλάγγων της ραχιαίας περιοχής του τρίτου και τέταρτου δακτύλου του δεξιού άνω άκρου με τη χρήση μιας ψηφιακής βιντεοκάμερας (OptiPix Capillaroscopy Clinic 1.7.x, μεγέθυνση 200x). Η απεικόνιση έγινε περίπου 4,5 mm εγγύς της τερματικής σειράς των τριχοειδών στο μέσο της κοίτης του όνυχος. Ο εξεταστής επέλεξε μία περιοχή δέρματος 1 mm² και στη συνέχεια μέτρησε την τριχοειδική πυκνότητα (μέσος όρος των δύο πεδίων) στις παρακάτω συνθήκες: (α) τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς (baseline capillary density), η οποία ορίζεται ως ο αριθμός των συνεχώς πληρούμενων τριχοειδών με ερυθροκύτταρα ανά 1 mm² δέρματος μετρούμενων για 15 δευτερόλεπτα, (β) τριχοειδική πυκνότητα κατά τη

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη ²Δ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Π. Σαραφίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Κωνσταντινουπόλεως 49, Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310 892030 • e-mail: psarafidis11@yahoo.gr

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Παράμετρος	Σύνολο		
	Διαβητικοί ασθενείς	Μη διαβητικοί ασθενείς	p
N	48	48	
Ηλικία (έτη)	69,4±9,7	68,4±10,5	0,602
Άρσεν φύλο (n, %)	29 (60,4%)	29 (60,4%)	1,000
Ύψος (cm)	166,7±9,3	169,3±9,3	0,174
Βάρος (kg)	82,7±17,3	84,2±16,9	0,673
BMI (kg/m ²)	29,9±6,5	29,5±6,1	0,733
Ενεργός καπνιστής (n, %)	12 (25,0%)	9 (18,8%)	0,459
Πρώην καπνιστής (n, %)	2 (4,2%)	2 (4,2%)	1,000
Υπέρταση (n, %)	47 (97,9%)	47 (97,9%)	1,000
Στεφανιαία νόσος (n, %)	10 (20,8%)	7 (14,9%)	0,450
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (n, %)	4 (8,3%)	2 (4,2%)	0,677
Περιφερική αγγειακή νόσος (n, %)	5 (10,4%)	8 (16,7%)	0,371
Καρδιακή ανεπάρκεια (n, %)	1 (2,1%)	3 (6,3%)	0,617
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	39 (81,3%)	30 (62,5%)	0,041
Λήψη αντιυπερτασικών (n, %)	47 (97,9%)	47 (97,9%)	1,000
ACEI ή ARB (n, %)	36 (75,0%)	26 (54,2%)	0,435
Διουρητικά (n, %)	33 (68,8%)	26 (54,2%)	0,142
CCB (n, %)	38 (79,2%)	33 (68,8%)	0,352
B – αναστολέας (n, %)	28 (58,3%)	24 (50,0%)	0,413
Στατίνη (n, %)	37 (77,1%)	29 (60,4%)	0,078
EPO (n, %)	2 (4,2%)	3 (6,3%)	0,646
Hb (gr/dL)	13,3±1,5	13,3±1,5	0,810
Ht (%)	40,1±4,5	40,4±4,2	0,730
HbA1c (%)	7,0±0,7	5,6±0,4	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	140,9±40,5	89,7±11,1	<0,001
Ουρία (mg/dL)	69,5±33,0	57,9±25,3	0,056
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,6±0,7	1,6±0,6	0,854
eGFR (ml/min/1,73m ²)	46,7±18,6	46,8±17,9	0,981
Ουρικό οξύ (mg %)	6,6±1,7	6,3±1,4	0,450
Κάλιο (mEq/L)	4,7±0,5	4,6±0,4	0,071
Νάτριο (mEq/L)	138,6±2,8	138,8±2,6	0,705
Ασβέστιο (mg/dL)	9,3±0,8	9,5±0,4	0,126
Φώσφορος (mg/dL)	3,6±0,5	3,3±0,6	0,017
PTH (pg/mL)	57,7±57,7	62,5±34,9	0,892
Λεύκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h)	185,8±1203,1	179,0±554,7	0,235

Συντομογραφίες: BMI: body mass index – δείκτης μάζας σώματος, ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitors – αναστολείς μεταρρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARB: angiotensin II receptor blockers – αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, CCB: calcium channel blockers – αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, EPO: erythropoietin – ερυθροποιητίνη, Hb: hemoglobin – αιμοσφαιρίνη, Ht: hematocrit – αιματοκρίτης, HbA1c: hemoglobin A1c – γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, eGFR: estimated glomerular filtration rate – εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, PTH: parathyroid hormone – παραθορμόνη.

διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη, η οποία αξιολογήθηκε μετά από 4 λεπτά αρτηριακής απόφραξης (postocclusive reactive hyperemia) [χρησιμοποιήθηκε μικροσκοπική μανσέτα δακτύλου που εφαρμόστηκε στη βάση του υπό μελέτη δακτύλου και «πληρώθηκε» σε υπεραστολική πίεση (260 mmHg) για 4 λεπτά]. Αμέσως μετά την απελευθέρωση της μανσέτας μετρήθηκαν όλα τα (διαρκώς και διακεκομμένα) πληρούμενα

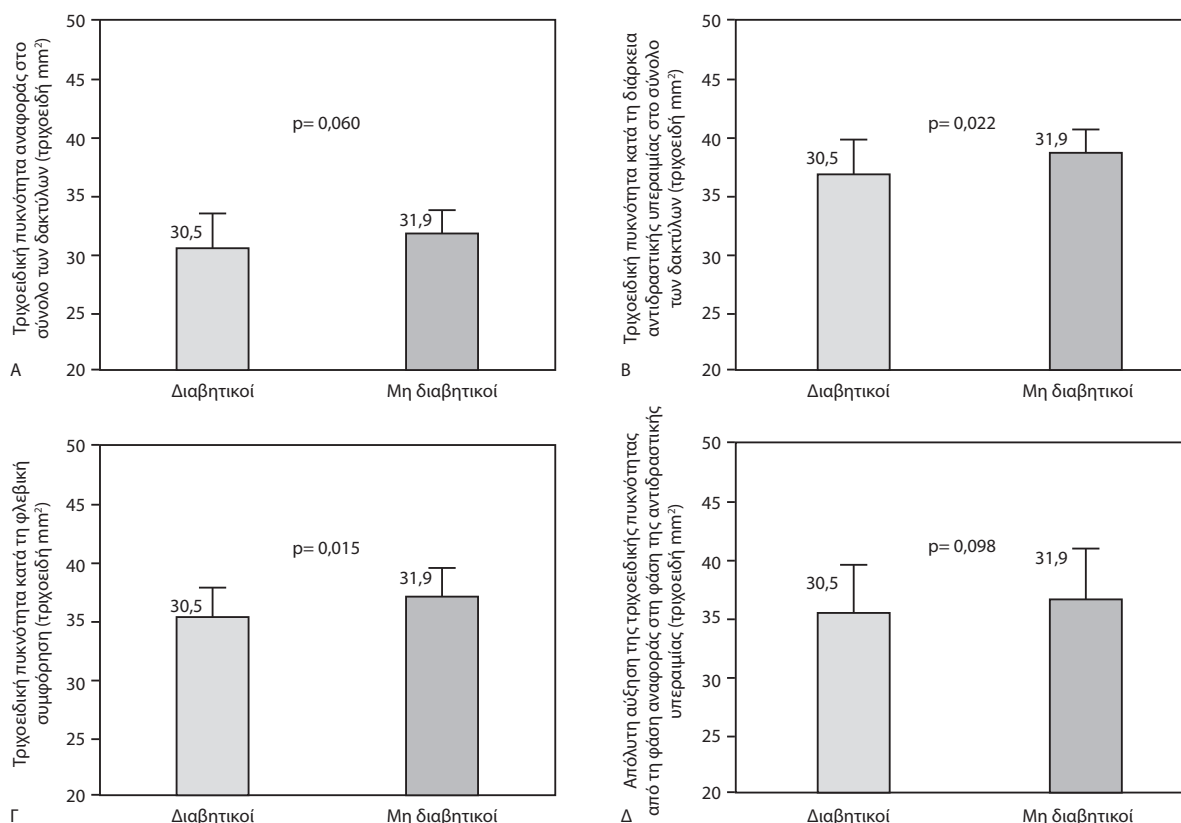
τριχοειδή για 15 δευτερόλεπτα, (γ) τριχοειδική πυκνότητα κατά τη φλεβική συμφόρηση (venous congestion), με μανσέτα στα 60 mmHg για 2 λεπτά και στη συνέχεια, μετρήθηκαν όλα τα (διαρκώς και διακεκομμένα πληρούμενα) τριχοειδή για 15 δευτερόλεπτα, (δ) απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία, η οποία υπολογίστηκε από την αφαίρεση της τριχοειδικής πυκνότητας μετά από

αρτηριακή απόφραξη μείον την τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς, και (ε) % τριχοειδική επαναπλήρωση (capillary recruitment), η οποία υπολογίστηκε από τη διαίρεση της απόλυτης αύξησης της τριχοειδικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη, με την τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς και πολλαπλασιάζοντας $\times 100$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 96 ασθενείς με ΧΝΝ (58 άνδρες και 38 γυναίκες) με μέση ηλικία 69,4 και 68,4 για διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκαν παρόμοια βασικά δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών συνολικά και ανά στάδιο ΧΝΝ. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς ήταν οριακά χαμηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ

σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (διαβητικοί $30,5 \pm 3,6$, μη διαβητικοί $31,9 \pm 3,6$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,06$) (Εικόνα 1Α). Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη τριχοειδική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη (διαβητικοί $36,3 \pm 3,8$, μη διαβητικοί $38,3 \pm 4,3$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,022$) (Εικόνα 1Β) και κατά τη διάρκεια της φλεβικής συμφόρησης (διαβητικοί $37,8 \pm 4,0$, μη διαβητικοί $39,8 \pm 4,2$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,015$) (Εικόνα 1Γ) σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Η απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία (διαβητικοί $5,8 \pm 1,5$, μη διαβητικοί $6,4 \pm 1,7$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,098$) (Εικόνα 1Δ), καθώς επίσης και η % τριχοειδική επαναπλήρωση (διαβητικοί $19,3 \pm 5,5$ %, μη διαβητικοί $20,1 \pm 5,4$ %, $p=0,51$) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά την εξέταση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων εντός του κάθε σταδίου ΧΝΝ, όλες οι παράμετροι της τριχοειδοσκοπίας που μελετήθηκαν ήταν αριθμητικά ελαττωμένες στους διαβητικούς σε σύγκριση



Εικόνα 1. Τριχοειδική πυκνότητα στις διάφορες φάσεις της βιντεο-τριχοειδοσκοπίας όνυχος σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ: (Α) φάση αναφοράς, (Β) φάση αντιδραστικής υπεραιμίας, (Γ) φάση φλεβικής συμφόρησης και (Δ) απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία.

με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Στα στάδια 2, 3α και 4 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών σε κάθε ομάδα. Στο στάδιο 3β, ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη τριχοειδική πυκνότητα στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, κατά τη φάση αναφοράς ($31,1 \pm 2,8$ έναντι $33,4 \pm 3,4$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,044$), κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας ($36,8 \pm 2,7$ έναντι $40,0 \pm 4,3$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,037$) και κατά τη φλεβική συμφόρηση ($38,3 \pm 2,8$ έναντι $41,5 \pm 3,5$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,022$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει τις διαφορές στην τριχοειδική πυκνότητα με τη μέθοδο της βιντεο-τριχοειδοσκόπησης στην κοίτη του όνυχος σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Η τριχοειδική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη φλεβική συμφόρηση είναι ελαττωμένη στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, ένα εύρημα που αποτελεί ένδειξη ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας επιπλέον παράγοντας που συμβάλλει στη μικροαγγειακή βλάβη της ΧΝΝ, επιδεινώνει δηλαδή περαιτέρω τη δομική και λειτουργική τριχοειδική πυκνότητα στους ασθενείς αυτούς. Σε κάθε στάδιο της ΧΝΝ που μελετήθηκε, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερες διαταραχές της δομικής και λειτουργικής τριχοειδικής πυκνότητας σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Αυτές οι διαφορές ήταν πε-

ρισσότερο εμφανείς στο στάδιο 3β, όπου οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη ισχύ αυτής της πιλοτικής προσπάθειας για την εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των υποομάδων της ΧΝΝ. Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει το γεγονός ότι μία επιπρόσθετη επιβλαβής επίδραση του διαβήτη είναι πιο εμφανής γύρω από το στάδιο 3, ενώ στο στάδιο 4 οι διαφορές μεταξύ των διαβητικών και των μη διαβητικών ασθενών εξασθενούν, καθώς η επίδραση της ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας στη μικροκυκλοφορία επικαλύπτει την επίδραση άλλων βλαπτικών παραγόντων, όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες επιπλοκές της ΧΝΝ⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2014; 64: 1299-305.
2. Afsar B, Afsar RE, Dagele T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin Kidney J* 2018; 11: 295-301.
3. Serne EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
4. van Sloten TT, Czernichow S, Houben AJ, et al. Association Between Arterial Stiffness and Skin Microvascular Function: The SUVIMAX2 Study and The Maastricht Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 868-76.
5. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 358-66.