

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Mestrado Integrado em Medicina

Ano lectivo 2011/2012

Diálise peritoneal no doente diabético

Artigo de Revisão Bibliográfica

Aluna: Daniela Cristina Branco Batista Sá

Orientadora: Doutora Anabela Rodrigues

PORTO, JUNHO 2012

Agradecimentos

Ao terminar esta etapa do meu percurso acadêmico, não posso deixar de prestar o meu mais profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram e me apoiaram, de alguma forma, ao longo da elaboração deste trabalho:

À Doutora Anabela Rodrigues, minha Orientadora neste trabalho, o meu sentido agradecimento pela aceitação deste encargo, pela enorme disponibilidade e apoio que sempre demonstrou, e pelas cuidadas orientações.

Aos meus colegas de curso, pelo companheirismo e amizade partilhada ao longo destes seis anos.

Aos meus amigos, sempre presentes na minha vida, pela paciência, apoio e opiniões cedidas.

À minha família, que me fizeram quem eu sou! Um especial obrigado aos meus pais, Mela e Né, e meus irmãos, Tegui e Miguel, pela confiança e amor.

Ao João Henrique, pelo apoio, opiniões, correções e, sobretudo, pelo sentir.

OBRIGADA!

Diálise peritoneal no doente diabético

Artigo de Revisão Bibliográfica

Autora: Daniela Cristina Branco Batista Sá¹

Orientadora: Doutora Anabela Rodrigues^{1,2}

1 – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto - Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

2 – Departamento de Nefrologia, Centro hospitalar do Porto (CHP), Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal



Lista de abreviaturas

AGEs: Produtos finais da glicosilação

ARAI: Antagonistas do recetor da angiotensina II

APD: Diálise Peritoneal automatizada

CAPD: Diálise Peritoneal contínua ambulatoria

CCPD: Ciclos contínuos de Diálise Peritoneal

CFPD: Diálise Peritoneal de fluxo contínuo

DM: Diabetes *mellitus*

DP: Diálise Peritoneal

DRT: Doença renal terminal

FRR: Função renal residual

HD: Hemodiálise

HTA: Hipertensão arterial

IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

ND: Nefropatia diabética

PKC: Proteína quinase C

QOL: Qualidade de vida

TSR: Terapêutica de substituição renal

TFG: taxa de filtração glomerular

USRDS: United States Renal Data System

UF: Ultrafiltração

Resumo:

A diabetes *mellitus* é uma das patologias crónicas mais prevalente a nível mundial, sendo já considerada uma epidemia. A Nefropatia diabética é a principal complicação microvascular da diabetes e a maior causa de doença renal terminal em todo o mundo. As opções de tratamento da doença renal terminal passam pelo transplante renal e pela diálise.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização da Diálise Peritoneal como técnica de substituição renal, em doentes diabéticos, focando, epidemiologia, indicações, benefícios e riscos, face a outros métodos, tais como a hemodiálise e a transplantação.

O transplante renal é considerado a melhor forma de tratamento da doença renal terminal, pelo seu carácter definitivo e melhores resultados. Contudo, os recursos são limitados, tendo que a maioria dos doentes passará por um período variável de diálise e, por isso, a opção pelo tipo de diálise deve ser equacionada considerando aplicabilidade, prognóstico e expectativa dos doentes.

A diabetes tem um impacto negativo na sobrevida e qualidade de vida do doente, independentemente do método de substituição da função renal. Deste modo, a escolha da técnica dialítica deve ter em conta, não só a situação clínica, mas também diferenças do método e a opinião do doente.

Os estudos disponíveis de sobrevida e qualidade de vida parecem atribuir uma vantagem à diálise peritoneal, como técnica dialítica. Contudo, vários viéses identificados nos estudos carecem, ainda, de resolução. A adoção de estratégias, como o uso de polímeros (Icodextrina) e um controlo adequado do volume e glicemia, têm permitido diminuir o impacto de algumas desvantagens atribuídas à diálise peritoneal. No entanto, esta técnica continua a ser subutilizada.

A decisão terapêutica deve ter em conta as vantagens e desvantagens que cada método apresenta no doente individual, considerando um tratamento integrado e transferência de modalidades no circuito do doente.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*, diálise peritoneal, doença renal terminal, nefropatia diabética, terapêutica de substituição renal.

Abstract

Diabetes *mellitus* stands today as one of the most widespread chronic pathologies across the globe, close to becoming an epidemic. Diabetic nephropathy is the most common microvascular complication and the major cause of end-stage renal disease in the world. The treatment options to end-stage renal disease are kidney transplant and dialysis.

The purpose of this paper is to review peritoneal dialysis as a renal replacement therapy in diabetic patients, giving focus to epidemiology, indications, risks and benefits in comparison with hemodialysis and kidney transplant.

Kidney transplant is considered the treatment of choice to end-stage renal disease, due to being a definitive solution and also for giving the best results. As a drawback, the resources are limited and most of the patients will have to follow up with a dialysis over a variable time. Also, the type of dialysis must be properly adjusted to the patients needs, prognosis and expectations.

Diabetes brings a negative impact in the patient quality of living and life expectancy, regardless of the type of renal replacement therapy. Hence, the selection of the dialysis must gather the patient opinion and differences between methods, apart from the usual clinical status.

Available studies suggest peritoneal dialysis has a better option, regarding life expectancy and quality of life, although some biases identified in this studies are still unresolved. Some strategies, like the use of Icodextrin polymers, glucose monitoring and volume control, have made possible to reduce some disadvantages given by peritoneal dialysis. Despite all this, this technique is still not a common practice.

Therapeutic decision must account for all the advantages and disadvantages that each method brings to each patient, in the scope of an integrated treatment.

Keywords: Diabetes *mellitus*, peritoneal dialysis, end-stage renal disease, diabetic nephropathy, renal replacement therapy.

Introdução:

A diabetes *mellitus* (DM) é uma das patologias crónicas mais prevalente a nível mundial, afetando cerca de 6.4% da população mundial (0.3% da população geral tem DM tipo I e 7% DM tipo II) e com valores tendencialmente crescentes, estimando-se um aumento anual de 3 a 5%.^{1,2} Em Portugal, o primeiro estudo de prevalência da diabetes – *PREVADIAB study* – mostrou uma prevalência elevada (11,7%) com apenas 6.6% com diagnóstico já estabelecido.³

A Nefropatia diabética (ND) é a principal complicação microvascular da diabetes e a maior causa de doença renal terminal (DRT) em todo o mundo.^{4,5,6} O prognóstico dos doentes diabéticos é pior que o dos doentes não diabéticos, independentemente da modalidade de tratamento.⁷

Existe controvérsia quanto à escolha da técnica de substituição renal em doentes diabéticos. Entre as opções terapêuticas a Diálise Peritoneal (DP) tem vindo a assumir um papel importante. A DP é uma técnica de depuração extra-renal que utiliza uma membrana biológica semipermeável como superfície de troca de solutos e fluidos entre o sangue e a solução de diálise. Desde a sua introdução na clínica de nefrologia, na década de 70, tem vindo a constituir uma importante alternativa à hemodiálise (HD), como técnica de substituição renal na DRT.^{8,9,10}

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização da DP como técnica de substituição renal, em doentes diabéticos, focando epidemiologia, indicações, benefícios e riscos, face a outros métodos, tais como a HD e a transplantação.

Diabetes *mellitus* (DM) e doença renal terminal (DRT):

Dada a dimensão do problema e o crescimento atual, a DM é já considerada uma epidemia que impõe estratégias ao nível da prevenção, diagnóstico e tratamento quer da própria diabetes quer das suas complicações.^{1,2,3} A hiperglicemia, associada à hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, alterações da fibrinólise e disfunção endotelial, é a força motriz para o aparecimento das complicações micro e macrovasculares típicas da diabetes.^{11,12}

A ND é uma das principais complicações da DM, sendo que 20 – 40% dos diabéticos desenvolvem nefropatia.^{3,5,11} É uma glomerulopatia definida por características estruturais e alterações funcionais. As alterações estruturais predominantes incluem a expansão mesangial, espessamento da membrana basal glomerular, e esclerose glomerular. As características funcionais incluem hiperfiltração no estadio mais precoce (particularmente nos diabéticos tipo 1) e albuminúria (definida como > 300 mg/dia) no estadio mais avançado. A microalbuminúria sinaliza precocemente o risco de evolução da nefropatia e pode ser definida por excreção urinária de 30 – 300 mg/dia de albumina, ou 30 – 300 mg/g de creatinina, numa amostra de urina.⁴

A hiperglicemia é essencial para o desenvolvimento das alterações glomerulares observadas na ND. Os possíveis mecanismos responsáveis pelas alterações da função endotelial no DM incluem a glicotoxicidade direta, alterações na via dos polióis, aumento da atividade da proteína quinase C (PKC), aumento da produção de radicais livres com consequente inativação do Óxido Nítrico, e formação dos produtos finais da glicosilação (*advanced glycated proteins* - AGEs). Vários estudos têm demonstrado que as alterações glomerulares podem ser prevenidas ou reduzidas através de um controlo glicémico adequado.¹² Contudo, o desenvolvimento de nefropatia em doentes com um bom controlo glicémico sugere o envolvimento de outros fatores, provavelmente genéticos, pela maior frequência desta complicação entre familiares. Deste modo, a fisiopatologia da ND é complexa, envolvendo a interação de múltiplos fatores relacionados ao distúrbio metabólico e às variáveis genéticas.¹³

Além da hiperglicemia e de fatores genéticos, a duração da DM é considerada um fator de risco, tendo que o tempo médio de progressão da microalbuminúria para proteinúria persistente é de, aproximadamente, dez anos. A microalbuminúria é considerada um marcador precoce do risco de evolução para ND, contudo, foi demonstrado a reversibilidade desta com um bom controlo glicémico.¹⁴ Por outro lado, o controle da

hiperglicemia não parece influir significativamente sobre a história natural da ND, uma vez instalada a proteinúria. Nesta fase (estágio III), o controle da HTA é de maior importância na prevenção da progressão para DRT. A combinação do uso de IECA e o controle da HTA podem reduzir ou até levar à remissão da proteinúria.¹⁵

Outros fatores de risco têm vindo a ser associados à progressão da ND, tais como suscetibilidade genética – os genes codificadores da enzima conversora da angiotensina, recetor tipo 2 da angiotensina, aldolase reductase e PKCb1 - o tabagismo, hipercolesterolemia, idade, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial (>150ml/min), raça, obesidade e contraceptivos orais.⁴

A abordagem terapêutica baseia-se na prevenção e no tratamento das formas iniciais e reversíveis da ND, como a hiperfiltração e a microalbuminúria. Inclui o controle glicémico, uso de IECA e/ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARAII), e o controle de outros fatores de risco, tais como HTA, dislipidemia e tabagismo. O tratamento dialítico é, habitualmente, proposto quando a clearance da creatinina apresenta valores <20ml/min/1.70m, na presença de sintomas uremicos.⁴

A DRT em diabéticos é, ocasionalmente, devida a outra doença glomerular que não a ND. As principais causas são a nefropatia membranosa, doença da lesão mínima, nefropatia de IgA, glomeruloesclerose focal segmentar, púrpura de Henoch-Schonlein, doença da membrana basal fina, glomerulonefrite proliferativa, e glomerulonefrite de crescentes pauci-imune. As principais características a ter em conta na distinção da doença glomerular não diabética são: Início de proteinúria <5 anos do início documentado de diabetes tipo 1; Doença renal de início agudo; Presença de um sedimento urinário ativo contendo eritrócitos (particularmente e existir dismorfia eritrocitaria); Em diabéticos tipo 1, a ausência de retinopatia ou neuropatia diabética; Sinais e/ ou sintomas de outra doença sistémica; Redução significativa na taxa de filtração glomerular (>30%) dentro de dois a três meses após administração de IECA ou ARA II. Nesta última situação a nefropatia isquémica, com estenose ateromatosa das artérias renais deve ser despistada, através de ecografia-doppler, cintilograma, arteriografia ou angioressonancia.⁴

A insuficiência renal é habitualmente classificada em estádios, sendo o inicial o estadio 1, no qual existe lesão renal mas com TFG normal ou elevada (TFG>90 ml/min/1.73m²), e o estadio 5 corresponde a doença renal terminal (DRT), no qual a

doença é considerada irreversível e se define por uma TFG < 15 ml/min/1.73m² ou necessidade de diálise.⁴

A DRT tem vindo a assumir uma enorme importância nos cuidados de saúde, quer pela crescente prevalência, quer pela extensão de recursos humanos e financeiros que envolve. O aumento na prevalência de doentes com DRT está relacionado com o envelhecimento da população e aumento da esperança média de vida que, paralelamente, se associam a uma maior incidência de doenças crónicas - como a DM e a HTA - assim como a uma melhoria da qualidade e acesso aos cuidados de saúde, nomeadamente a TSR.¹⁶

A ND é a causa líder de DRT, correspondendo a cerca de 45% dos casos nos EUA. Em 2006, o número de doentes com DRT devido à DM chegou aos 48.157, um aumento de 4,6% em relação ao ano anterior, e de 17,2% em relação ao ano de 2000. A incidência global de DRT devido à DM foi de 159 por milhão de população, 50% mais elevado que na década anterior.^{5,17}

Opções terapêuticas para a DRT no DM – Terapêutica de substituição renal (TSR):

As opções de tratamento da DRT passam pelo transplante renal e pela diálise. Em situações eletivas considera-se o risco-benefício de iniciar TSR e pode ser decidida terapêutica de suporte médico não dialítico.

Transplante:

O transplante renal é considerado a melhor forma de tratamento, quer pelo seu carácter definitivo, quer pelos melhores resultados a nível da mortalidade, morbidade e qualidade de vida. Contudo, é realizado num número diminuto de casos devido ao insuficiente número de dadores e pelas contraindicações e fatores de risco associados à sua realização (Tabela 1 e 2).^{18,19}

Tabela 1: Contra-indicações ao transplante renal

1. Doença maligna incurável
2. Infecção incurável
3. Doença cardíaca avançada
4. Doença pulmonar avançada
5. Doença hepática progressiva
6. Doença vascular cerebral, coronária ou periférica extensa
7. Anormalidades severas do trato urinário inferior
8. Coagulopatia persistente
9. Idade maior que 70 anos
10. Doença mental ou psiquiátrica graves
11. Condições psicossociais adversas severas: alcoolismo, toxicod dependência, não adesão a tratamentos
12. Doença renal com elevado índice de recorrência
13. Recusa do doente

Adaptada de Manfro *et al* 2003¹⁹ e Valentin *et al* 2006¹⁸

Tabela 2: Fatores de risco para transplante renal

1. Clínicos:
 - Idade <5 ou >50 anos
 - Doenças sistêmicas:
 - DM, amiloidose, doença de Fabry, esclerodermia
 - Doença gastrointestinal prévia:
 - Úlcera péptica, pancreatite, hepatopatia, diverticulose
 - Obesidade e desnutrição severas
 - Doença renal com elevado índice de recorrência
 - Doença maligna prévia
2. Cirúrgicos:
 - Urológicos: refluxo vesico-ureteral, deformidades vesicais, hipertrofia prostática
 - Transplantes prévios
 - Doença vascular periférica
3. Imunológicos:
 - Transplantes prévios
 - Doentes hipersensibilizados
 - Doentes imunologicamente hiperresponsivos

Adaptada de Manfro *et al* 2003¹⁹ e Valentin *et al* 2006¹⁸

Na DM tipo 1 é indicada, preferencialmente a transplantação simultânea de rim e pâncreas. Nestes doentes, o transplante pancreático é o único tratamento cirúrgico que pode resultar na normalização dos níveis de glicose, contudo é necessário pesar os benefícios e os riscos do procedimento cirúrgico e subsequente imunossupressão. Assim, o transplante do pâncreas é realizado simultaneamente com o renal de forma a maximizar os benefícios perante os riscos da intervenção cirúrgica e imunossupressão.

São programas exigentes do ponto de vista de adequada seleção e preparação do doente mas que, oferecem ao candidato a correção da uremia bem como do distúrbio endocrinológico, libertando o doente da morbidade e mortalidade inerentes á DM.^{18,20}

Neste contexto de recursos limitados de transplante, a maioria dos doentes passará por um período mais ou menos longo de diálise e por isso a opção pelo tipo de diálise – HD ou PD – deve ser equacionada, tendo em conta diferenças na técnica, aplicabilidade e expectativa dos doentes.

Hemodiálise (HD):

A HD é um sistema de circulação sanguínea extra corporal, onde ocorre difusão entre sangue e líquido de diálise, modulado por uma membrana semipermeável. É um processo intermitente, realizado 3 vezes por semana, em sessões de cerca de 4 horas, com fluxos de sangue e de líquido de diálise relativamente altos, propiciando depurações elevadas por minuto, de pequenos solutos, mais rapidamente difusíveis. Nesta modalidade o doente é passivo na execução da técnica, a qual é cumprida pela equipe da Unidade de HD, habitualmente em Centro hospitalar ou extra-hospitalar. Um bom acesso vascular, autólogo, é um requisito de qualidade, pois a necessidade de cateteres centrais para acesso á circulação sanguínea acarreta elevado risco de infeção, bacteriemia, sepsis e obstrução.²¹

Diálise Peritoneal (DP):

A DP é uma técnica de depuração extra-renal que utiliza uma membrana biológica semipermeável – o peritoneu – como superfície de troca de solutos e fluidos entre o sangue e a solução de diálise. Em 1923, George Ganter, na Universidade de Wurzburg, realizou pela primeira vez a técnica de DP, tendo obtido um alívio sintomático temporário seguido por morte do doente.⁹ Nas décadas que se seguiram, várias equipas realizaram tratamentos de DP, com acessos precários e esquemas intermitentes, contudo, a técnica não foi adotada pelo risco de subdiálise, malnutrição e episódios de peritonite.²² Em 1978, Popovich et al publicaram o primeiro resultado de DP contínua ambulatoria (CAPD), a partir do qual a DP se tornou uma TSR viável e aceite de forma crescente.²³

A DP pode ser realizada de uma forma contínua ou intermitente, mas esta última apenas em situações de exceção pois uma mais-valia da técnica é a exequibilidade de oferecer

mais horas de tratamento, mimetizando o funcionamento dos rins nativos, em 24 horas. Apenas em situações pós-cirúrgicas ou em doentes suportados por função renal residual (FRR) suficiente podem os esquemas intermitentes ser aceitáveis. A CAPD envolve múltiplas trocas durante o dia: são usados esquemas de quatro trocas /dia mas em doentes incidentes, cuja opção por dialise peritoneal ocorreu como primeira forma de TSR, são frequentemente suficientes três trocas por dia, com flexibilidade e ajuste ao regime de vida do doente. A DP automatizada (APD) usualmente consiste de ciclos contínuos de DP (CCPD), esquemas híbridos com ciclos noturnos e apenas uma troca diurna, ou outros, ajustados á situação clínica do doente. A DP de fluxo contínuo (CFPD) é outra técnica, ainda experimental, na qual dois cateteres peritoneais fornecem um influxo e efluxo contínuo de dialisado.²⁴

A escolha pelo tipo de modalidade relaciona-se com fatores clínicos e individuais, tais como o tipo de membrana (que pode viabilizar um transporte rápido ou menos rápido de pequenos solutos), FRR, estilo de vida, ou a área de superfície corporal.^{24,25}

Apenas 10 a 15% dos doentes em diálise realizam DP. Contudo, existe uma enorme diferença entre países, variando de 80% dos doentes em Hong Kong, a menos de 10% no Japão, Alemanha, Chile ou Uruguai.^{26,27} As razões para a maior aceitação da DP em alguns países em detrimento de outros são atribuídas a variados fatores, tais como a acessibilidade do doente á modalidade, bem como a potenciais fatores relacionados com a genética, estilo de vida, dieta e práticas que propiciam os bons resultados da técnica. Por outro lado, variações entre países e dentro de um mesmo país, bem como a diminuição da procura da DP em algumas áreas, é atribuída a falta de investimento na formação, pouca exposição e receios dos profissionais de saúde em relação á sua eficácia, bem como a questões financeiras relacionadas com o sistema de saúde de cada país, e às contrapartidas financeiras da sua expansão.^{26,27,28}

Entre as TSR, o uso de DP tem vindo a diminuir, quer em diabéticos ou não diabéticos, enquanto a HD continua a ser a forma mais frequente de tratamento.^{16,27} O percentual médio anual, por milhão, para a HD aumentou 2.17% e 1.07% entre os períodos de 1998-2002 e 2002-2006, respetivamente, enquanto, para o mesmo intervalo, a DP diminuiu 5.11% e 4.47%. Nesse mesmo período, o transplante renal em diabéticos aumentou, por milhão, 7.26% e 6.40%. Em 2006, cerca de 320.000 doentes com DRT realizavam HD, 25.438 DP e 147.389 tinham um enxerto funcionante. As taxas, por

milhão, eram de 1053.1 para a HD, 83.9 para a DP e 486.6 para o transplante, enquanto para o doente diabético, as taxas eram de 462.1, 28.2 e 113.1, respetivamente.¹⁶

Vantagens e Desvantagens da DP:

Vários estudos têm vindo a descrever vantagens e desvantagens relacionadas com o uso da DP no doente diabético. Estas podem ser globais, comuns a todos os doentes a realizar diálise, ou específicas, relacionadas com características particulares do doente diabético.

Globalmente, mas com especial relevo no doente diabético, a DP confere as vantagens do tratamento no domicílio, com maior liberdade e independência por parte dos doentes, aumentando a satisfação a nível da sua vida pessoal e social e, conseqüentemente, a qualidade de vida; vantagens na sobrevivência dos doentes, particularmente nos primeiros 1-2 anos após indução de diálise, mas de veras controverso a mais longo-termo, face à dificuldade de desenvolver estudos randomizados; vantagens económicas, embora intimamente relacionadas com a estrutura e organização dos sistemas de saúde.^{28,29}

Qualidade de vida:

A DRT tem um elevado impacto sobre a qualidade de vida (QOL) dos doentes, afetando a saúde física, mental e social, a nível do estado funcional, independência, bem-estar geral, relações pessoais e sociais. Deste modo, a avaliação da QOL dos doentes nas diferentes modalidades de TSR é de extrema importância na sua escolha. No entanto o conceito de adequação da terapêutica dialítica frequentemente se focaliza na quantificação da remoção de pequenos solutos e esquece a relevância da mais completa reabilitação do doente, ao nível da perceção de qualidade de vida.^{30, 31}

Vários estudos mostram que a QOL é menor em doentes diabéticos, comparativamente com os não diabéticos, em qualquer uma das modalidades de TSR.^{32,33} Contudo, não existe consenso quanto a esta questão, havendo vários estudos onde não se encontram diferenças estatisticamente significativas.^{34,35} Estas diferenças podem estar relacionadas com o tipo de estudo realizado – características da população em estudo, tamanho da amostra, método e momento de avaliação da QOL.

Estudos realizados para avaliar a QOL entre as diferentes modalidades de TSR mostram que a QOL é melhor nos doentes transplantados, comparável ao da população em geral, e melhor do que nas modalidades de diálise.³⁶ Na sua maioria, os estudos que avaliam a QOL nas diferentes modalidades de diálise mostram que QOL nos primeiros 2 anos na DP é similar^{30,36,37} ou melhor^{31,34,38,39,40} que a percebida em HD.

No estudo de Zhang foram obtidos melhores resultados de QOL para os doentes a realizar DP, comparativamente com os que realizam HD, sendo esta diferença estatisticamente significativa mesmo ajustado para a idade, género e presença de diabetes.³⁴ No estudo de Noshad et al foi feita uma comparação da QOL nos doentes a realizar HD e DP, em diabéticos e não diabéticos, tendo encontrado melhores resultados, estatisticamente significativos, nos doentes a realizar DP, em ambos os grupos.⁴¹

A maioria dos estudos realizados avalia a QOL vida num dado momento da vida, não fazendo uma comparação ao longo do tempo. Deste modo, estudos longitudinais poderiam mostrar como a QOL varia ao longo do tempo – onde se verificam várias modificações como na idade, desenvolvimento de complicações ou alterações nas comorbilidades e ajustamentos no estilo de vida dos doentes.⁴¹

Sobrevida:

A taxa de sobrevivência do doente em TSR depende de vários fatores, sendo os mais importantes a presença de comorbilidades (DM, HTA, doença cardiovascular), a idade, FRR, nutrição adequada, taxas de transporte peritoneal de solutos e tipo de TSR.⁴²

Nos diabéticos em diálise a sobrevivência é inferior à de não diabéticos, independentemente do tipo de diálise, tendo que apenas aproximadamente 30% dos diabéticos sobrevivem 5 anos após o início da diálise.^{17,42} Contudo, estes dados podem, ainda, ser excessivamente otimistas, pois a USRDS exclui os doentes que morrem durante os primeiros 90 dias de início da diálise, nos quais a taxa de mortalidade pode ser bastante elevada, tal como a proporção de 32%, descrita num centro de diálise francês.⁷ Fatores como a proporção de diálise iniciada de forma urgente, não programada e uso de cateteres centrais na indução de diálise condicionam fortemente a sobrevida do doente diabético.

Em relação à DP, a comparação das taxas de sobrevivência a 3 e 5 anos para doentes diabéticos e não diabéticos, ajustadas para sexo, idade e ano de início da diálise, mostra taxas de sobrevivência significativamente menores em diabéticos (72% e 63% para 95% e 87%, respetivamente).¹⁰

As doenças cardiovasculares são a causa mais comum de morte, correspondendo a mais de metade dos casos. Para além da presença significativa de doença cardiovascular anterior ao início da diálise, a deposição tissular de AGEs pode aumentar a mortalidade cardiovascular.^{43,44} Um bom controlo glicémico,⁴⁵ a adequação da diálise e a atenção à otimização do estado nutricional pode, também, contribuir para melhores resultados nos diabéticos.⁸

Os doentes transplantados apresentam taxas de sobrevivência a 5 anos entre 67 e 77%, valores muito mais elevados que dos doentes em diálise, DP ou HD, que rondam 30%.¹⁷ A transplantação está, também, associada a uma melhor qualidade de vida e maior grau de reabilitação. Alguns dos benefícios do transplante são atribuídos à seleção dos doentes, habitualmente mais jovens e com menor probabilidade de terem DM ou doença vascular extra-renal. Contudo, os benefícios são igualmente observados quando comparados com doentes em diálise candidatos a transplante.^{17,36}

Relativamente às taxas de sobrevivência nas diferentes modalidades de diálise, vários estudos têm vindo a ser feitos, na sua grande maioria, estudos observacionais, com a desvantagem da possibilidade de ocorrer um viés de seleção por parte dos clínicos.⁴⁶ Estudos iniciais sugeriram que a DP estava associada a melhores resultados.^{47,48,49} Contudo, a maioria dos estudos que se seguiram não encontrou diferenças na sobrevivência entre HD e DP em diabéticos, após ajustamento para fatores de comorbilidade.^{50,51,52}

Apesar de alguma heterogeneidade de resultados, estes vão no sentido de que o risco da mortalidade da DP, comparativamente com a HD, varia ao longo do tempo, sendo o risco menor para os doentes em DP nos primeiros 2 anos de terapia, após os quais o risco aumenta tornando-se similar ao da HD, ou ainda mais elevado em subgrupos de doentes.^{51,53,54,55} Contudo, um estudo canadiano mostrou que o benefício na sobrevivência dos doentes com a DP pode manter-se até aos 5 anos, quer em diabéticos quer não diabéticos.²⁷

Vários vieses devem ser tidos em conta na análise e interpretação destes resultados, tais como a seleção de doentes, variáveis confundidoras basais, caracterização das comorbilidades assim como o planeamento da diálise. Outras questões são, também, importantes, como por exemplo o tipo de acesso vascular – muitas vezes não incluído na análise, - e que já se mostrou importante na relação entre a modalidade de diálise e a mortalidade.²¹ Adicionalmente, é crítico contemplar a forma e os regimes de tratamento dos doentes. O uso de mais baixas taxas de UF /hora nas sessões de HD para evitar eventos cardiovasculares fatais, bem como a ultrafiltração sustentada, monitorização volêmica e uso de esquemas favorecedores de maior eficiência osmótica das soluções (UF ml/ g glicose), na DP, permitem minorar a mortalidade.²⁸

As explicações apontadas para a melhor taxa de sobrevivência nos doentes em DP incluem uma melhor preservação da FRR, a ultrafiltração diária, sustentada, bem como a evicção do efeito não fisiológico intermitente da HD, e as crescentes taxas de morte súbita de causa cardíaca nos doentes em HD, em especial 2 dias após o ciclo de diálise, o que nos reporta, mais uma vez, para o impacto nefasto do carácter intermitente da HD, particularmente em doentes com status cardiovascular que os susceptibiliza para hipotensão e arritmia, isquemia miocárdica ou visceral.²⁷

Os resultados não concordantes nos dados de sobrevivência em diabéticos a realizar DP ou HD podem ser explicados por vários fatores, tal como já sublinhado, de que se destaca o viés de seleção de doentes, o efeito centro, estratificação incompleta dos casos, número reduzido de doentes e a inclusão de doentes prevalentes em vez de doentes incidentes.⁵⁶ Vários detalhes estatísticos não devem, no entanto, fazer esquecer o doente individual que ao apresentar-se como candidato para indução de uma terapêutica deve colher dela tempo de vida mas também qualidade de vida no tempo limitado que lhe vai ser viabilizado pelo suporte dialítico.²⁸

Sistema cardiovascular:

A HD, pelo seu carácter intermitente, remoção rápida de solutos e existência de circulação extracorporal, associa-se a hipotensão, isquemia coronária e arritmias. Por seu lado, a DP não está associada a estas complicações, devido à maior tolerância hemodinâmica - inerente ao seu carácter contínuo e características da ultrafiltração, que

condicionam menos desequilíbrios hidro-electrolíticos, aproximando-se da filtração fisiológica.⁴⁴

A isquemia regional recorrente induzida por HD, que leva a um aumento de endotoxinas do intestino resultando numa endotoxemia associada a inflamação sistémica, marcadores de mal nutrição, lesão cardíaca e diminuição na sobrevivência, não está descrita na DP, constituindo uma vantagem desta relativamente à HD.^{28, 44}

Outra vantagem a nível cardiovascular relaciona-se com o facto de não ser necessário um acesso vascular - como a fístula arteriovenosa usada na HD que está associada a um aumento da sobrecarga e insuficiência cardíaca – importantíssimo para preservar a rede vascular, fragilizada no doente diabético, e poupando-os às infeções e trombozes associadas.²¹

Retinopatia:

É aceite que na DP a progressão da retinopatia seja mais lenta e ocorram menos episódios de retinopatia hemorrágica, pela maior estabilidade hemodinâmica e ausência de heparinização sistémica. A associação entre uma menor severidade e proliferação da retinopatia tem, ainda, vindo a ser associada ao uso de doses menores de eritropoietina, como ocorre na DP.⁵⁷

Função renal residual (FRR):

A FRR é um parâmetro de elevada importância para os doentes em diálise crónica. A FRR contribui para a clearance global de moléculas de pequeno e médio peso molecular e remoção de fluido e reflete a função endócrina renal.⁵⁸ A perda da FRR pode causar um decréscimo significativo nos parâmetros nutricionais acarretando mais morbidade e menor qualidade de vida. A diabetes é um fator de risco para um declínio mais rápido da FRR.⁵⁹

Rottembourg et al mostraram que a FRR, em diabéticos, era preservada por um período mais longo na DP, comparativamente com a HD.⁶⁰ Vários estudos posteriores corroboraram estes resultados, mostrando que o declínio da FRR é 24-80% mais rápido na HD comparativamente com a DP.^{61,62,63} Moist et al concluíram que o risco de perda da FRR era 65% mais baixa nos doentes em DP que nos em HD.⁶⁴ Esta é uma vantagem primordial da técnica de DP nos doentes e particularmente nos diabéticos, nos quais o contributo da FRR para o controlo volémico e a eliminação de AGEs é relevante.

Impacto no pós-transplante:

O transplante renal é a TSR ideal para doentes com DRT, sendo importante proporcionar as condições para o sucesso deste. Vários estudos referem taxas maiores de função precoce do enxerto,^{65,66} e menor taxa de rejeição⁶⁷ nos doentes que fizeram DP como modalidade dialítica pré-transplante, possivelmente devido ao menor risco de hipotensão e hipovolemia propiciadores de necrose tubular aguda e/ou exposição de antigêneos após isquemia. Esta questão é particularmente importante nos diabéticos, propensos a intolerância hemodinâmica.

Tratamento com insulina:

Os diabéticos a realizar DP apresentam uma dificuldade acrescida em controlar os valores glicémicos, não só pelo suplemento de glicose via peritoneu, mas também porque a uremia altera a resposta fisiológica à insulina. Mais insulina pode ser requerida devido a resistência à insulina induzida pela uremia e à carga de glicose absorvida do dialisado hipertónico. Por outro lado, menos insulina é por vezes requerida devido ao prolongamento da duração de ação da insulina resultante da redução da clearance renal e hepática.⁶⁸

Após indução de dialise é necessária a educação do doente para adesão a regimes de dieta e tratamento que evitem as irregularidades de glicemia e a malnutrição proteica, bem como minimizem a absorção de glucose.²⁸

A administração intraperitoneal de insulina tem vantagens teóricas por se aproximar mais do efeito fisiológico, com concentrações mais baixas de insulina periférica, efeito aterogénico reduzido e controlo glicémico semelhante ou melhor^{69,70,71} à administração de insulina subcutânea. Deste modo, podem ser evitadas flutuações dos níveis glicémicos, hiperinsulinemia, e a formação de anticorpos contra a insulina.⁶⁸ Contudo, existe alguma controvérsia quanto ao efeito nos lípidos, tendo vindo a ser associada a modificações nos triglicéridos e colesterol,⁷¹ e na incidência de peritonite, existindo estudos que relatam maior⁶⁸ ou igual⁷² incidência. A esteatose subcapsular hepática pode, também, ser uma complicação associada à administração intraperitoneal de insulina.⁷³ Esta não é, portanto, uma estratégia comum nem fundamento eletivo para a opção por DP.

Anemia e Eritropoietina:

A anemia é comum na doença renal crônica. A resposta fisiológica à anemia inclui vasodilatação, aumento do retorno venoso e aumento cardíaco, a qual se associa a maior morbidade e mortalidade. Esta questão tem um particular interesse nos diabéticos, por estes apresentarem um elevado risco cardiovascular. O uso de eritropoietina é importante para o controlo clínico da anemia e constitui um dos principais custos associados a TSR.^{74,75} Vários estudos indicam que os doentes a realizar DP necessitam de doses menores de eritropoietina para atingir os valores alvo de hemoglobina, comparativamente com os doentes a realizar HD^{74,75,76} especialmente nos doentes diabéticos.⁷⁷ As explicações apresentadas foram relacionadas com uma melhor depuração dos inibidores da eritropoietina na DP, embora a preservação da FRR, menos perdas sanguíneas, ou menor inflamação sistémica sejam outras potenciais razões.⁷⁵

Hepatite C e outras infeções:

Os diabéticos apresentam uma maior fragilidade na imunidade antibacteriana, relacionada com um mau controlo glicémico, tendo sido demonstrado que os produtos de degradação da glicose aceleram a apoptose leucocitária. Contudo, não foi demonstrada a associação da DP a maior número de episódios de peritonite ou outras infeções.⁸ Por outro lado não são de subestimar os riscos infecciosos de manipulação de acessos vasculares nos doentes diabéticos em HD, particularmente dos cateteres centrais, com bacteriemia e sepsis, hospitalização e eventual morte. É de referir, também, o menor risco de transmissão de doenças víricas e bacterianas em doentes que fazendo o seu tratamento domiciliário estão poupados à contaminação transversal passível de ocorrer nos centros de HD.⁷⁸

A modalidade de diálise tem vindo a ser descrita como um fator de risco para a infeção por vírus da Hepatite C. Vários estudos têm descrito maiores taxas de infeção pelo vírus da hepatite C na HD comparativamente com a DP.^{79,80} Johnson et al, num estudo realizado em países asiáticos, descreveram valores de frequência de infeção do vírus da hepatite C de 7.9±5.5% na HD comparativamente com os 3.0±2.0% na DP.⁷⁸ Além disso, os doentes infectados a realizar DP podem manter o seu tratamento em casa sem o constrangimento de se verem discriminados fisicamente ou nos monitores de HD alocados, nos centros de HD.

Síndrome metabólica:

A síndrome metabólica define-se pela presença de obesidade, hipertensão arterial, resistência à insulina e dislipidemia, características que correspondem a fatores de risco ou são consequência da DRT. Os doentes a realizar DP têm um aumento da absorção de glicose, a partir da solução de diálise, que varia de 100 a 300 g/dia (60-80% da glicose contida na solução instilada). Este aumento, em conjunto com a toxicidade de fatores relacionados com a bioincompatibilidade do fluido da DP, podem levar a um agravamento da hiperglicemia, obesidade e hiperlipidemia, constituindo um fator de risco para a desregulação da resposta metabólica.^{71,87} A hiperglicemia tem implicações a nível do equilíbrio hídrico, verificando-se um aumento da água extracelular,⁸⁸ o que, por sua vez, implica o uso de soluções hipertónicas com reflexo negativo no controlo glicémico e integridade peritoneal.²⁵

Os produtos de degradação da glicose, presentes nas soluções de DP, ativam um processo inflamatório que gera fatores pro-fibróticos que levam à fibrose peritoneal e perda acelerada de ultrafiltração, podendo ser causa de falência da técnica nestes doentes.²⁹

A substituição da glicose por um polímero (icodextrina) vem minimizar o problema da absorção de glicose, assim como do ganho excessivo de massa gorda.⁸⁹ Contudo, a determinação da glicemia nestes doentes deve ser feita com um método específico, que iniba a interferência da maltose, um metabolito do icodextrina.⁹⁰

Nutrição:

A malnutrição - decorrente de vários fatores, como a acidose, resistência à insulina, perdas proteicas no dialisado, e inflamação – associado ao esvaziamento gástrico prolongado por disfunção do sistema nervoso, é uma questão importante que pode ter impacto na sobrevivência dos doentes. A monitorização regular do estado nutricional dos doentes e o suporte nutricional entérico e/ou intraperitoneal com o uso de soluções de aminoácidos deve ser individualmente equacionado.⁹¹

Outros:

Desvantagens transversais aos doentes em DP relacionam-se com a distorção da imagem corporal, pela presença do cateter, e com o aparecimento de complicações –

como hérnias umbilicais e inguinais – devido ao aumento da pressão intra-abdominal.⁴¹ Devem ser ponderadas individualmente, em função do risco benefício do acesso vascular como alternativa ao cateter peritoneal.

Adicionalmente, a sobrevivência técnica da DP é, em regra, menor do que na HD, mercê do carácter único do peritoneu e do respetivo cateter peritoneal versus a potencialidade de vários acessos vasculares e cateterizações vasculares seriadas na HD. Uma peritonite refratária com remoção de cateter peritoneal obrigará à suspensão da técnica enquanto na HD a substituição do acesso, ainda que com morbidade e custos, permitirá manter a técnica de HD.²¹

Custos:

A análise de custos é uma questão preponderante para a tomada de decisão pela TSR, particularmente na situação mundial de crise económica que se atravessa, sendo importante estabelecer as modalidades de tratamento clinicamente eficientes e de baixo custo que minimizam a prestação de serviços. Existe uma grande heterogeneidade de resultados nos estudos de avaliação de custos das TSR, em parte explicada pela variedade de fatores que influenciam o cálculo em diferentes contextos e ambientes, tais como condições de mercado, produção local/ fornecedores/ distribuição, direitos de importação, ou poder de compra do sistema de saúde em estudo.^{81,82}

De uma forma geral, os estudos indicam que entre as TSR disponíveis o transplante é a que acarreta menos custos.⁸³ Entre as opções de diálise, vários estudos indicam que as modalidades de DP, como técnicas domiciliaria, são menos dispendiosas que a HD.^{84,85,86} Contudo, quando existe necessidade de importação das soluções de diálise os custos da DP podem ser mais elevados.⁸⁵ Estudos económicos têm apoiado, no entanto, a DP como modalidade domiciliária sublinhando a sua custo eficiência, na Europa bem como nos EUA.^{81,82,83,84}

Estratégias para melhorar os resultados nos doentes diabéticos:

Várias estratégias devem ser adotadas no sentido de melhorar o prognóstico dos diabéticos com DRT a realizar DP.

A preservação da FRR é um fator importante, cujo benefício é inerente à escolha da DP como modalidade de diálise.⁶⁴ A relevância da preservação da FRR relaciona-se, essencialmente, com a sua função no controlo volémico.^{92,93,94,95} Vários estudos têm vindo a mostrar que o principal parâmetro relacionado com melhores resultados é o volume urinário excretado (“volume status”), e não a clearance de soluto adicional. Deste modo, a preservação da FRR não deve ser mantida através do excesso de hidratação, considerando que a hipervolemia está associada a piores resultados.⁹⁶

Um bom controlo volémico deve começar pela dieta, com restrição salina, pelo seu efeito nefrotóxico, e pela evicção da exposição a altas concentrações de glicose. Nos doentes em que a dieta não seja suficiente, o uso de Icodextrina como solução de diálise apresenta vantagens, na medida em que reduz o volume de água extracelular, reduzindo significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica. Para além disso, o uso de Icodextrina tem vindo a ser associado a um atraso no declínio da filtração glomerular e volume de urina.⁹⁷

A preservação da membrana peritoneal é crucial por estar na base da técnica e da regulação da ultrafiltração e manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico. Esta pode ser conseguida através de redução do uso de soluções bioincompatíveis e hiperosmolares, e pela prevenção da peritonite (treinos periódicos, e profilaxia da infeção).

Um controlo glicémico adequado, através da redução do uso de glicose nas soluções (uso de icodextrina, aminoácidos) e apropriados perfis de administração de insulina, vai contribuir para melhora dos aspetos acima mencionados relacionados com a hiperglicemia.²⁹ De facto o uso de icodextrina não só viabiliza o aumento da ultrafiltração,⁹⁴ melhor controlo da tensão arterial,⁹⁷ melhor preservação da FRR.^{29,94} mas também o melhor controlo glicémico, com menor necessidade de insulina.⁹⁷

Sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de morte dos doentes a realizar diálise, o controlo de fatores de risco cardiovascular – como a HTA, obesidade, dislipidemia e tabagismo – é importante. Na DP é particularmente importante controlar os fatores de risco cardiovasculares que lhe estão associados – evitar sobrecarga

cardíaca por excesso de hidratação (dieta, diuréticos), monitorizar a função cardíaca, reduzir inflamação, corrigir défices de vitamina D e hiperfosfatemia.⁹⁸

A tabela 3 resume os cuidados integrados para diabéticos em DP.

Tabela 3: Cuidados integrados para diabéticos em DP

Estratégias	Prática clínica
Referenciação precoce ao Nefrologista	Idealmente quando TFG \leq 30ml/min; >3 meses antes do início da diálise
Avaliação e controlo do volume	Painel de avaliação clínica (TA, peso, edemas), biomarcadores (pro BNP) e bioimpedância; Furosemida; Restrição salina; Uso eletivo de Icodextrina e APD
Preservação da FRR	Evicção de contrastes, anti-inflamatórios não esteroides, aminoglicosídeos, e depleção de fluido extracelular
Otimização do controlo glicémico	Uso de soluções sem glicose (Icodextrina, aminoácidos); Modificar prescrição de insulina; Introdução da insulina intraperitoneal.
Controlo dos fatores de risco cardiovascular	Prevenção da obesidade através de aconselhamento dietético e promoção da atividade física; Controlo da HTA, preferencialmente com o uso de IECA e ARAII; Controlo da dislipidemia, com Estatinas; Controlo do estado pró-trombótico, com Aspirina.
Suporte multidisciplinar e educação do doente	Consultas individuais e discussões de grupo; Promoção do tratamento no domicílio e transplantação; Otimização do controlo glicémico; Cuidados com os pés, avaliação vascular periférica e acompanhamento oftalmológico; Aconselhamento nutricional
Prevenção da Peritonite	Educação do doente; Uso de soluções biocompatíveis.
Controlo da Gastroparesia	Melhorar o controlo glicémico; Reduzir o volume de DP; procinéticos.
Otimização da técnica e transferência oportuna para a HD	Recomendações internacionais para o manuseamento do acesso peritoneal e profilaxia; Treino individual; Avaliação anual da membrana peritoneal

APD:DP automática; IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARAII: Antagonistas dos receptores da angiotensina II. Adaptada de Yao *et al* 2005;⁹⁹ e Cotovio *et al* 2011²⁸.

Conclusão:

A dimensão que o problema DM e DRT representa requer um investimento igualmente grande, quer por parte das autoridades de saúde e profissionais de saúde, quer pelo doente. Os profissionais de saúde têm aqui um papel preponderante, já que o conhecimento de todas as opções de tratamento disponíveis, assim como a capacidade de trabalhar em equipas multidisciplinares, sempre em cooperação como o próprio doente, é essencial para uma adequada e individualizada decisão terapêutica.

A diabetes tem um impacto negativo na sobrevivência e QOL do doente, independentemente do método de substituição da função renal. As comorbilidades presentes à data de início da TSR determinam o futuro do doente, mais do que a opção pela técnica dialítica. Deste modo, a decisão terapêutica deve ter em conta a opinião do doente e a qualidade de vida no tempo limitado que lhe vai ser viabilizado pelo suporte dialítico, além da indicação clínica pela técnica adequada.

A escolha da DP, como TSR em diabéticos, associa-se a vantagens e desvantagens, assim como à implementação de cuidados particulares. A informação disponível na literatura, até ao momento, parece atribuir vantagem na QOL e sobrevivência, essencialmente nos primeiros 2 anos, aos doentes em DP comparativamente à HD. Contudo, vários viéses identificados nos estudos carecem, ainda, de resolução.

Outros itens, indicados como vantajosos na DP, devem ser sempre interpretados de acordo com as particularidades do doente em questão.

As desvantagens apontadas à DP têm vindo a ser ultrapassadas com a implementação de estratégias que visam resolver os principais problemas associados à DP em diabéticos, das quais se destaca a monitorização e controlo do volume e glicemia; uma adequada educação do doente e o uso de polímeros (Icodextrina) nas soluções de diálise, que se tem mostrado de enorme utilidade no controlo do volume e glicemia. Contudo, algumas desvantagens permanecem sem solução, como é o caso de uma menor sobrevivência da técnica da DP, mercê do carácter único do peritoneu.

De uma forma global, sem menosprezar a condição essencial de individualizar o tratamento, a DP apresenta uma relação vantagens/ desvantagens que a permitem colocar ao mesmo nível, ou melhor, comparativamente à HD como TSR em diabéticos. No entanto, esta técnica é largamente preterida, sendo a HD a técnica dialítica mais amplamente utilizada. É importante sensibilizar as autoridades de saúde de forma a tornar disponíveis mais centros de DP e a investir na formação dos profissionais de

saúde envolvidos na decisão terapêutica, para que a DP se torne uma verdadeira alternativa à HD.

Em conclusão, o médico deve privilegiar a adequada informação do doente, em relação às alternativas existentes, e a escolha da terapêutica deve ser feita em função das vantagens e desvantagens que cada método apresenta no doente individual, passando esta por um tratamento integrado e fluida transferência de modalidades no circuito do doente.

Referências Bibliográficas

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
3. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med* 2010; 27(8): 879-81.
4. Bakris JL. Overview of diabetic nephropathy. *UpToDate* 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes – United States and Puerto Rico, 1996-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1361.
6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J AmMed Assoc* 2007; 298: 2038–47.
7. Chantrel F, Enache I, Bouiller M. Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 129.
8. Passadakis PS, Oreopoulos DG. Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis. *Seminars in Dialysis* 2010; 23: 191–197.
9. Teschner M, Heidland A, Klassen A, Sebekova K, Bahner U. Georg Ganter – a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regim. *J Nephrol* 2004; 17:457-60.
10. McMillan MA, Briggs JD, Junor BJ. Outcome of renal replacement treatment in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1990; 301:540–544.
11. World Health Organization. Facts sheet on diabetes, obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2006.
12. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996; 124:86-9.
13. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assesment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2449-54.

14. DCCT. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
15. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rodhe RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5):809-17.
16. United States Renal Data System. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2008.
17. United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1): S1.
18. Valentin M, Escobar EM, Rosa G, Miranda B, Matesanz R. Actividad de donacion y trasplante renal y pancreatico en Espana 2005. *Nefrologia* 2006; 26(3).
19. Manfro RC, Carvalhal GF. Transplante renal. *AMRIGS* 2003; 47(1): 14-19.
20. Wiseman AC. The Role of Kidney-Pancreas Transplantation in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2010; 10:385–391.
21. Perl J, Wald R, McFarlane P. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1113–112.
22. Krediet RT. 30 years of peritoneal dialysis development: the past and the future. *Perit Dial Int* 2007; 27 Suppl 2:S35-41.
23. Oreopoulos DG, Robson M, Faller B, Ogilvie R, Rapoport A, deVeber GA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: a new era in the treatment of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1979; 11:125-8.
24. Burkart JM. Choosing a modality for chronic peritoneal dialysis. *UpToDate* 2011.
25. Clerbaux G, Francart J, Wallemacq P, Robert A and Goffin E. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Neph Dialysis Transpl* 2006; 21(4):1032–1039.
26. Lo WK. Peritoneal dialysis utilization and outcome: what are we facing? *Perit Dial Int* 2007; 27 Sppl 2: S42-7.

27. Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Registry Report 2005. Treatment of end-stage renal organ failure in Canada 2002 and 2003. Ottawa: The Registry 2005; P:9.
28. Cotovio P, Rocha A, Rodrigues A. Peritoneal Dialysis in Diabetics: There is room for more. *Int J Neph* 2011; 2011:1-10.
29. Kuriyama S. Peritoneal dialysis in patients with diabetes: are the benefits greater than the disadvantages?" *Perit Dialysis Inter* 2007; 2:S190–S195.
30. Apostolou T. Quality of life in the elderly patients on dialysis. *Int Urol Nephrol* 2007; 39:679-83.
31. Barendse SM, Speight J, Bradley C. The Renal Treatment Satisfaction Questionnaire (RTSQ): a measure of satisfaction with treatment for chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:572-9.
32. Anees M, Hameed F, Mumtaz A, Ibrahim M, Khan MNS. Dialysis-Related Factors Affecting Quality of Life in Patients on Hemodialysis. *IJKD* 2011; 5:9-14.
33. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIAQOL Group. *Neph Dialysis Transpl* 1999; 14:1503-1510.
34. Zhang A, Cheng L, Zhu N, Sun L and Wang T. Comparison of quality of life and causes of hospitalization between hemodialysis and peritoneal dialysis patients in China. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; 5:49.
35. Tang Wen , Li-tao Cheng , Wang Tao. Diabetic Patients Can Do as Well on Peritoneal Dialysis as Non-diabetic Patients. *Blood Purification* 2005; 23:330-337.
36. Chkhotua A, Pantsulaia T, Managadze L. The quality of life analysis in renal transplant recipients and dialysis patients. *Georgian Med News* 2011; 11(200):10-7.
37. Harris SAC, Lamping DL, Brown EA, Constantinovici N. Clinical outcomes and quality of life in elderly patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *Perit Dialysis Inter* 2002; 22:463-470.
38. Juergensen E, Wuerth D, Finkelstein SH, Juergensen PH, Bekui A, Finkelstein FO. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: Patients' Assessment of Their

- Satisfaction with Therapy and the Impact of the Therapy on Their Lives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1191–1196.
39. Kutner NG, Zhang R, Barnhart H, Collins AJ. Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2159–2167.
 40. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003; 64:2222-8.
 41. Noshad H, Sadreddini S, Nezami N, Salekzamani Y, Ardalan M R. Comparison of outcome and quality of life: haemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Singapore Med J* 2009; 50 (2): 185.
 42. Couchoud C, Moranne O, Frimat L *et al.* Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with endstage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3246–3254.
 43. Zhou X, Wang B, Zhu L, Hao S. A novel improved therapy strategy for diabetic nephropathy: Targeting AGEs. *Organogenesis* 2012; 1: 8 (1).
 44. Dikow R, Ritz E. Cardiovascular complications in the diabetic patient with renal disease: an update in 2003. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1993.
 45. Yoo DE, Park JT, Oh HJ, Kim SJ, Lee MJ et al. Good Glycemic Control Is Associated with Better Survival in Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 2012; 7(1): e30072.
 46. Stel VS, Jager KJ, Zoccali C. The randomized clinical trial: na unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int* 2007; 72: 539–542.
 47. Nelson CB, Port FK, Wolfe RA, Guire KE. Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patient survival with evaluation of trends during the 1980s. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1147.
 48. Dumler F, Schmidt RJ, Cruz C *et al.* Single center success with a high risk peritoneal dialysis population. *Adv Perit Dial* 1992; 8:105.
 49. Wolfe RA, Port FK, Hawthorne VM, Guire KE. A comparison of survival among dialytic therapies of choice: in-center hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis at home. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 433.
 50. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 174.

51. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2851–2860
52. Passadakis P, Thodis E, Vargemezis V, Oreopoulos D. Long-term survival with peritoneal dialysis in ESRD due to diabetes. *Clin Nephrol* 2001; 56:257
53. Noordzij M, Jager KJ. Survival comparisons between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 6.
54. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 155–163
55. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl* 2006; 103: S3–S11
56. Vonesh E, Mujais S. Why is the evidence favoring hemodialysis over peritoneal dialysis misleading? *Semin Dial* 2007; 20:208–210.
57. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. A hypothesis: can erythropoietin administration affect the severity of retinopathy in diabetic patients with renal failure? *Am J Med Sci* 2007; 334(4):260-4.
58. Nolph KD, Prowant BF, Moore HL, Reyad SE. Hematocrit and residual renal creatinine clearance in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1990; 10:279–82.
59. Bernardo A, Fonseca I, Rodrigues A, Carvalho MJ and Cabrita A. Predictors of residual renal function loss in peritoneal dialysis: is previous renal transplantation a risk factor?. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2009; 25: 110-114.
60. Rottembourg J, Issad B, Gallego JL, Degoulet P, Aime F, Gueffaf B, et al. Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 19:397–403.
61. Cancarini G, Brunori G, Camerini C, Brasa S, Manili L, Maiorca R. Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Bull* 1986; 6:77–9.

62. Lysaght MJ, Vonesh WF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B et al. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37:598–604.
63. Iqbal MM, Islam MN, Mansur MA, Naeem GM, Sattar H, Hossain RM et al. Outcome of peritoneal dialysis and hemodialysis in elderly patients with diabetes: early experience from Bangladesh. *Adv Perit Dial* 2005; 21:85-9.
64. Moist LM, Port FK, Orzol SM. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Neph* 2000; 3:556-564.
65. Sezer S, Karakan S, Ozdemir Acar FN, Haberal M. Dialysis as a bridge therapy to renal transplantation: comparison of graft outcomes according to mode of dialysis treatment 2011;43(2):485-7.
66. Freitas C, Fructuoso M, Martins LS, Almeida M, Pedroso S, Dias L, *et al*. Post-transplant outcomes of peritoneal dialysis versus hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2011; 43(1):113-6.
67. Van Biesen W, Vanholder R, Loo AV, and Lameire N. Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. *Transplantation* 2000; 69(4): 508-14.
68. Quellhorst E. Insulin Therapy during Peritoneal Dialysis: Pros and Cons of Various Forms of Administration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S92–S96.
69. Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Kwan BC, Chung K, Law M. Increased subcutaneous insulin requirements in diabetic patients recently commenced on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1697–1702.
70. Pantsulaia T, Chokhonelidze I, Lomitashvili T. Estimate the insulin absorption in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Georgian Med News* 2006; 140:28-30.
71. Nevalainen P, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack A. The influence of peritoneal dialysis and the use of subcutaneous and intraperitoneal insulin on glucose metabolism and serum lipids in type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 145–150
72. Madden MA, Zimmerman SW, Simpson DP. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetes mellitus. The risks and benefits of intraperitoneal insulin. *Am J Nephrol* 1982; 2(3):133-9.
73. Torun D, Oguzkurt L, Sezer S. Hepatic subcapsular steatosis as a complication associated with intraperitoneal insulin treatment in diabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dialysis Inter* 2005; 6(25): 596-600.

74. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF and Collins AJ. Hemoglobin Levels and Erythropoietin Doses in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 174–179.
75. Coronel F, Herrero JA, Montenegro J, Fernandez C, Gandara A, Conesa J, *et al.* Erythropoietin requirements: a comparative multicenter study between peritoneal dialysis and hemodialysis. *J Nephrol* 2003; 16(5):697-702.
76. Biesenbach G, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G, Janko O. Erythropoietin requirement in patients with type 2 diabetes mellitus on maintenance hemodialysis therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(24):844-8.
77. Pagé DE, Cheung V, Poirier F. Diabetic patients on peritoneal dialysis need less erythropoietin to maintain adequate hemoglobin. *Adv Perit Dial* 2001; 17:130-1.
78. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang C, Han D *et al.* Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1598–1603.
79. Sulowicz W, Radziszewski A, Chowaniec E. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11: 286–295.
80. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981–999.
81. Sharif A, Baboolal K. Update on dialysis economics in the UK. *Perit Dial Int* 2011; 31:S58-62.
82. Lamas-Barreiro JM, Suarez MA, Alonso JAS, Martinez G. Costs and added value of haemodialysis and peritoneal dialysis outsourcing agreements. *Nefrologia* 2011; 31(6): 656-63.
83. Rocha MJ, Ferreira S, Almeida M, Dias L, Pedroso S, Henriques AC, Almeida R e Cabrita A. Cost analysis of renal replacement therapy by transplant in a system of bundled payment of dialysis. *Clin Transplant* 2011; 10:1399-12.
84. Baboolal K, McEwan P, Sondhi S, Wilson K. The cost of renal dialysis in a UK setting—a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1982-9.
85. Oreopoulos DG, Ossareh S, Thodis E. Peritoneal Dialysis: Past, Present and Future. *IJKD* 2008; 2:171-82.
86. Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies- an international review: cost and

- reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(6):31-41.
87. Park SH and Lindholm B. Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis. *Perit Dialysis Inter* 2009; 29(2): S137–S144.
88. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Biesen WV. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients,” *Perit Dialysis Inter* 2010; 30(2):208–214.
89. Cho KH, Do JY, Park JW and Yoon KW. Effect of icodextrina dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Neph Dialysis Transpl* 2010; 25(2):593–599.
90. King DA, Ericson RP, Todd NW. Overestimation by a hand-held glucometer of blood glucose level due to icodextrin. *Israel Med Ass J* 2010; 12(5):314–315.
91. Hubalewska A, Stomp T, Płaczkiwicz E et al. Evaluation of gastric emptying in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis using 99mTc solid meal. *Nuclear Med Rev* 2004; 7(1): 27–30.
92. Van Biesen W, Williams JD. Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. *PLoS ONE* 2011; 6(2): e17148.
93. Ates K, Nergizoglu G, Keven K. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:767-776.
94. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2948-2957.
95. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2158-2162.
96. Van Biesen, Lameire N, Verbeke F, Vanholder R. Residual renal function and volume status in peritoneal dialysis patients: a conflict of interest?. *JNephrol* 2008; 21:299-304.
97. Paniagua R, Ventura MJ, Avila M, Orihuela O, Cineros A, Vicente M et al. Icodextrin-based solutions for peritoneal dialysis in diabetic patients with high-average and high peritoneal transport type. Results from a randomized controlled trial. *Perit Dial Int* 2006; 26(Suppl 2):S29.

98. Portolés J. The treatment of diabetic patients on peritoneal dialysis remains a challenge 25 years later. *Nefrologia* 2010; 30(6):599-603.
99. Yao Q, Lindholm B and Heimbürger O. Peritoneal dialysis prescription for diabetic patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(S3):S76–S79