



9^ο Σεμινάριο

Διαταραχές οξεοβασικής
ισορροπίας

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Συνδιοργάνωση:



Ελληνική
Νεφρολογική Εταιρεία

Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου
Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα του:



Υπουργείου Υγείας

25 & 26 Σεπτεμβρίου 2015

Συνεδριακό Κέντρο Ξενοδοχείου "Αρκάδια"

Κομοτηνή

Χορηγούνται 12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Βιβλίο Πρακτικών

Ξεκινήστε Δυναμικά και Παραμείνετε Δυνατοί

Διαλύματα Περιτοναϊκής Κάθαρσης της Baxter:
ένας συνδυασμός για τη μείωση της έκθεσης
στη γλυκόζη από την αρχή

- Ξεκινώντας τους ασθενείς σας σε ΠΚ μπορείτε να βελτιστοποιήσετε την κλινική τους κατάσταση με μακροχρόνια αποτελέσματα^{1,2}
- Η θεραπεία ΠΚ χαμηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη μπορεί να βελτιώσει το μεταβολικό προφίλ των ασθενών και να διατηρήσει τη λειτουργία της περιτοναϊκής μεμβράνης³⁻⁶
- Η Baxter είναι η μοναδική εταιρεία που διαθέτει το θεραπευτικό σχήμα χαμηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη P.E.N.: Physioneal, Extraneal και Nutrineal

P.E.N.
physioneal · extraneal · nutrineal

physioneal

extraneal

nutrineal



Αποδεκτό για
δημοσίευση στο JASN

Τα αποτελέσματα της μελέτης
IMPENDIA EDEN είναι τώρα διαθέσιμα
online από το JASN. Σκάνετε τον
κωδικό QR για να κατεβάσετε ένα
αντίγραφο στο smartphone



Για περισσότερες πληροφορίες και τις Περλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων Physioneal, Extraneal και Nutrineal, παρακαλώ επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.
Βιβλιογραφία: 1. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:499-506. 2. Huang C-C, Cheng K-F, Wu H-D. Survival analysis: comparing peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. *Perit Dial Int*. 2008;28(S3):S15-S20. 3. Furuya R, Odumaki M, Kumagai H, Hishida A. Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):494-498. 4. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPDS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int*. 2005;67:1609-1615. 5. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int*. 2009;29(4):422-432. 6. Takatori Y, Akagi S, Sugiyama H, et al. Icodextrin increases technique survival rate in peritoneal dialysis patients with diabetic nephropathy by improving body fluid management: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1337-1344.

BAXTER (Hellas) Ε.Π.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης, Τ.Κ. 141 21 Ν. Ηράκλειο, Αττική
Τηλ.: 210 28 80 000, Fax: 210 99 68 890
www.baxter.gr

Baxter

Εάν είμαστε τόσο **θαρραλέοι** όσο...



...οι ασθενείς
που βοηθάμε



...οι επιστήμονες
που υπηρετούμε

τότε θα είμαστε πραγματικά
πολύ **θαρραλέοι**.

Shire

SHIRE Ελλάς Α.Ε.
Βασ. Κωνσταντίνου 38, Αθήνα 116 35, Ελλάδα
Τηλ. κέντρο: 216 900 4000, Fax: 216 900 4001
www.shire.com

ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
25 & 26 Σεπτεμβρίου 2015
Συνεδριακό Κέντρο Ξενοδοχείου «Αρκάδια»
Κομοτηνή**

9^ο Σεμινάριο: Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Συνδιοργάνωση:



Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα του:



Υπουργείου Υγείας

Επιμέλεια έκδοσης: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Copyright

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση AltaVista, 2310 283949

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή στο σύνολο ή κατά τμήμα του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, σύμφωνα με το Ν. 2387/1920, τα Ν.Δ. 3565/56, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια των συγγραφέων

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής	11
Οργάνωση Σεμιναρίου	12
Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές	13

Στρογγυλό Τραπέζι I: Εισαγωγικές έννοιες I

Προεδρείο: **Νικόλαος Αφεντάκης, Φανή Παπουλίδου**

Νεφρική ρύθμιση του ισοζυγίου των κατιόντων υδρογόνου	18
---	----

Ελένη Μάνου

Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών (σε νεφρούς και έντερο)	45
--	----

Γεώργιος Κουτρούμπας

Ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH	64
------------------------------------	----

Σπυρίδων Μιχαήλ

Η σημασία του pH των ούρων και των ηλεκτρολυτών (ορού και ούρων) στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών	88
---	----

Γεώργιος Τουλκερίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Πλουμής Πασαδάκης**

Στρογγυλό Τραπέζι II: Εισαγωγικές έννοιες II

Προεδρείο: **Νικόλαος Ζουμπαρίδης, Δωροθέα Παπαδοπούλου**

Αντιρροπήσεις (μηχανισμοί, όρια, ολοκλήρωση) 132

Ηλίας Μηνασίδης

Σημασία των χασμάτων στη διερεύνηση και θεραπεία
των οξεοβασικών διαταραχών 145

Νικόλαος Καπλάνης

Μέθοδοι εκτίμησης των αερίων αίματος
(πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα) 168

Γεώργιος Φιλντίσης

Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία 183

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Ευστάθιος Μητσόπουλος**

Στρογγυλό Τραπέζι III: Μεταβολική αλκάλωση

Προεδρείο: **Βασίλειος Μαργέλλος, Χρήστος Κατσίνας**

Παθοφυσιολογία της μεταβολικής αλκάλωσης - Γιατί οι
νεφροί δεν αντιρροπούν συνήθως τη μεταβολική αλκάλωση; 246

Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Σύγκριση μεταβολικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης
(κλινική εικόνα - πρόγνωση) 263

Σπυρίδων Κατσούδας

Ερμηνεία της συμπτωματολογίας της μεταβολικής αλκάλωσης 277

Μάριος Θεοδωρίδης

Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης 303

Ευαγγελία Ντουνούση

Σχόλια - Παραδείγματα: **Ρήγας Καλαϊτζίδης**

Στρογγυλό Τραπέζι IV: Διάφορες αιτίες οξεοβασικών διαταραχών

Προεδρείο: **Νικόλαος Νικολακάκης, Φωτεινή Χριστίδου**

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηλικιωμένους 316

Χρήστος Μπαντής

Φάρμακα που σχετίζονται με οξεοβασικές διαταραχές
όταν χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις 334

Αναστασία Γεωργουλίδου

Συνήθεις τοξίνες και οξεοβασικές διαταραχές 359

Χρήστος Πλέρος

Σπάνιες δηλητηριάσεις και οξεοβασικές διαταραχές 384

Ελένη Φράγκου

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κωνσταντίνος Χ. Σιαμόπουλος**

Στρογγυλό Τραπέζι V: Διάφορα θέματα οξεοβασικής ισορροπίας I

Προεδρείο: **Μαρία Γενναδίου-Σπαντίδου, Σοφία Σπαΐα**

Διάγνωση και θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών 408

Ευστράτιος Κασιμάτης

Συστηματικές επιδράσεις της οξέωσης της υπερκαπνίας
των βαριά πασχόντων ασθενών 418

Γεώργιος Κουλιάτσης

Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης:
Παθοφυσιολογική προσέγγιση 429

Κωνσταντίνος Στυλιανού

Διαφορική διάγνωση και θεραπεία κετοξεώσεων 443

Αλεξάνδρα Ουζούνη

Σχόλια - Παραδείγματα: **Στυλιανός Παναγιώτσος**

Στρογγυλό Τραπέζι VI: Διάφορα θέματα οξεοβασικής ισορροπίας II

Προεδρείο: **Βασίλειος Βαργεμέζης, Δημήτριος Σταματιάδης**

Γαλακτική οξέωση 502

Ευάγγελος Γιαννάτος

Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας στη χρόνια νεφρική νόσο
(πριν το τελικό στάδιο) 523

Ιωάννης Γριβέας

Παθοφυσιολογία, διάγνωση και διαφορική διάγνωση
των νεφροσωληναριακών οξεώσεων 542

Δημήτριος Πετράς

Θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ΧΝΝ
(πριν το τελικό στάδιο) με φρούτα και λαχανικά 561

Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Μπαλτόπουλος**

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο 9^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας που πραγματοποιείται στις 25 & 26 Σεπτεμβρίου 2015 στο Συνεδριακό Κέντρο του Ξενοδοχείου «Αρκάδια» στην Κομοτηνή.

Το σεμινάριο που φέτος έχει ως θέμα **«Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας»** συνδιοργανώνεται από την **Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία** και το **Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»** και είναι υπό την **Αιγίδα του Υπουργείου Υγείας**.

Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει **έξι θεματικά στρογγυλά τραπέζια** όπου θα αναλυθούν σε βάθος θέματα σημαντικά, τα οποία θα συνδυαστούν με την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων με την κλινική εφαρμογή τους ενώ την **Παρασκευή, 25 Σεπτεμβρίου 2015 και ώρα 10:00-14:00** θα προηγηθεί το **Κλινικό Φροντιστήριο** με θέμα την ερμηνεία των αερίων του αίματος για την καλύτερη ενημέρωση των νεαρότερων συναδέλφων.

Ευχαριστούμε για την παρουσία και την ενεργό συμμετοχή σας στο **9^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας**.

Με εκτίμηση

Εκ μέρους της οργανωτικής επιτροπής

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος

Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Συνδιοργάνωση



Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα του:



Υπουργείου Υγείας

Οργανωτική Επιτροπή:

Πρόεδρος: Μαυροματίδης Κωνσταντίνος

Μέλη: Γεωργουλίδου Αναστασία
Σωτηρακόπουλος Νικόλαος
Μπακαλούδης Αθανάσιος
Παρόγλου Ιωάννης
Ντέμκα Αλεξία
Θεμελίδης Δημήτριος
Νατσούλης Ευάγγελος
Κουραβάνας Ιωάννης
Σίμογλου Λάμπρος
Εδινρέλη Σεμπαετίν
Οσμάν Νασλή
Νάκου Ιωάννα

Αδαμίδης Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Bionephros», Αθήνα
Αφεντάκης Νικόλαος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
Βαργεμέζης Βασίλειος	<i>Ομότιμος</i> Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη
Γενναδίου-Σπαντίδου Μαρία	Νεφρολόγος, Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Λιβαδειάς
Γεωργουλίδου Αναστασία	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Γιαννάτος Ευάγγελος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλληνίας
Γριβέας Ιωάννης	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος 417 «NIMITΣ», Επιστημονικός Διευθυντής Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Νεφροϊατρική», Αθήνα
Ελευθεριάδης Θεόδωρος	Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
Ζουμπαρίδης Νικόλαος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Πέλλας «Πρότυπο», Έδεσσα
Θεοδωρίδης Μάριος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, Αλεξανδρούπολη
Καλαϊτζίδης Ρήγας	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Καπλάνης Νικόλαος	Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Θεσσαλονίκης «Θεραπευτική»
Κασιμάτης Ευστράτιος	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»
Κατσίνας Χρήστος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»
Κατσούδας Σπυρίδων	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αττικόν»
Κουλιάσης Γεώργιος	Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, Αλεξανδρούπολη
Κουτρούμπας Γεώργιος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
Μάνου Ελένη	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Μαργέλλος Βασίλειος	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
Μαυροματίδης Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Μιχαήλ Σπυρίδων	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

Μηνασίδης Ηλίας	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Ελλάδος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Θεσσαλονίκης «Θεραπευτική»
Μητσόπουλος Ευστάθιος	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Μπαλτόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Μπαντής Χρήστος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»
Νικολακάκης Νικόλαος	Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου
Ντουνούση Ευαγγελία	Νεφρολόγος, Λέκτορας Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ουζούνη Αλεξάνδρα	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας
Παναγούτσος Στυλιανός	Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη
Παπαδοπούλου Δωροθέα	Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Παπουλίδου Φανή	Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας

Πασαδάκης Πλουμής	Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, Αλεξανδρούπολη
Πετράς Δημήτριος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο»
Πλέρος Χρήστος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας/ Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σπαΐα Σοφία	Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»
Σταματιάδης Δημήτριος	Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Σερρών
Στυλιανού Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου
Τουλκερίδης Γεώργιος	Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Κύπρος
Φιλντίσης Γεώργιος	Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής, Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Φράγκου Ελένη	Νεφρολόγος, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
Χριστίδου Φωτεινή	Νεφρολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Χαλκιδικής

Στρογγυλό Τραπέζι Ι: Εισαγωγικές έννοιες Ι
Προεδρείο: Νικόλαος Αφεντάκης, Φανή Παπουλίδου

Νεφρική ρύθμιση του ισοζυγίου των κατιόντων υδρογόνου
Ελένη Μάνου

Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφιση των διττανθρακικών
(σε νεφρούς και έντερο)
Γεώργιος Κουτρούμπας

Ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH
Σπυρίδων Μιχαήλ

Η σημασία του pH των ούρων και των ηλεκτρολυτών (ορού και ούρων)
στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών
Γεώργιος Τουλκερίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: Πλουμής Πασαδάκης

Νεφρική ρύθμιση του ισοζυγίου των κατιόντων υδρογόνου

Ελένη Μάνου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Συστήματα και όργανα που συμμετέχουν στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
3. Μορφές οξέων και τρόποι απομάκρυνσης-αποβολής τους από τον οργανισμό
4. Νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
 - 4.1. Επαναρρόφηση διττανθρακικών μέσω της έκκρισης των κατιόντων υδρογόνου κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου
 - 4.1.1. Ο ρόλος του εγγύς σωληναρίου στην επαναρρόφηση των διττανθρακικών
 - 4.1.2. Ο ρόλος του υπόλοιπου σωληναρίου στην επαναρρόφηση των διττανθρακικών
 - 4.2. Νεφρική απομάκρυνση μη πτητικών οξέων και παραγωγή «νέων» διττανθρακικών
 - 4.2.1. Απέκκριση των κατιόντων υδρογόνου μέσω της τιτλοποιήσιμης οξύτητας
 - 4.2.2. Ο ρόλος της αμμωνίας και του αμμωνίου
 - 4.2.2.1. Παραγωγή αμμωνίου ή αμμωνιογένεση
 - 4.2.2.2. Ανακύκλωση του συστήματος αμμωνίας-αμμωνίου
 - 4.2.2.3. Απέκκριση του αμμωνίου και δέσμευσή του στα ούρα
5. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Στόχος της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η διατήρηση της οξύτητας των κυττάρων και των υγρών του οργανισμού σε σταθερά και συμβατά με τη ζωή επίπεδα
- Παρά από την υπεροχή της παραγωγής των οξέων, συγκριτικά με την αντίστοιχη των βάσεων, ο οργανισμός μας τελικά λειτουργεί σε αλκαλικό περιβάλλον
- Η διατήρηση της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου (H^+) και κατά συνέπεια του αρνητικού δεκαδικού λογάριθμου αυτής (pH), σε στενό εύρος φυσιολογικών τιμών, είναι απαραίτητο στοιχείο για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων και κυρίως των δομικών συστατικών τους, των πρωτεϊνών
- Ο νεφρός συνιστά το όργανο εκείνο που αν και επεμβαίνει καθυστερημένα, δίνει συγχρόνως την πλέον αποτελεσματική απάντηση στις μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας, συγκριτικά με τους άλλους πρωιμότερους τρόπους απάντησης

του οργανισμού (ρυθμιστικά διαλύματα και πνεύμονες)

- Η νεφρική απάντηση αποτελείται από 2 βασικές συνιστώσες: την επαναρρόφηση των διπτανθρακικών (HCO_3^-) διαμέσου της συνοδού έκκρισης των H^+ και την απέκκριση του όξινου φορτίου διαμέσου έκκρισης και πάλι των H^+ , αυτή τη φορά είτε ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα, είτε ως σχηματισμός αμμωνίου (NH_4^+), με τη συνοδό αναγέννηση των HCO_3^-

- Ο καθοριστικός ρόλος των νεφρών στην επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστός εδώ και πολλές 10ετίες κι αυτό επιτυγχάνεται διαμέσου λεπτών και θαυμαστών μηχανισμών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο

- Στον οργανισμό μας παράγονται 2 είδη οξέων: τα πτητικά (volatile) που αποβάλλονται με τη μορφή του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2), διαμέσου της αναπνευστικής οδού, με μοναδικό εκπρόσωπο το ανθρακικό οξύ (H_2CO_3) και τα μη πτητικά (nonvolatile) που συνιστούν το σύνολο των υπολοίπων οξέων, τα οποία δεν μπορούν να απομακρυνθούν από τους πνεύμονες και τελικά αποβάλλονται από τους νεφρούς

- Καθημερινά, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπών καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος της παραγόμενης θερμιδικής αξίας, σχηματίζοντας έτσι ισοδύναμες περίπου ποσότητες CO_2 και ύδατος (H_2O) που προέρχονται από την πλήρη καύση-οξείδωση των παραπάνω ενώσεων

- Η άρρηκτη σχέση μεταξύ του CO_2 και των H^+ καταδεικνύεται στην παρακάτω εξίσωση: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_2 + (\text{H}^+ + \text{OH}^-) \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 (\text{KA}) \rightleftharpoons (\text{HCO}_3^-) + (\text{H}^+)$, όπου κατέχει βασικό ρόλο το ένζυμο της καρβονικής ανυδράσης (carbonic anhydrase, CA ή KA)

- Τα πτητικά οξέα που ονομάζονται και αναπνευστικά υδρογονοκατιόντα φτάνουν τα 22.500 mEq το 24ωρο και η απομάκρυνσή τους στηρίζεται άμεσα στην επαρκή αναπνευστική λειτουργία

- Τα μη πτητικά οξέα που ονομάζονται και μεταβολικά υδρογονοκατιόντα ή σταθερά οξέα προέρχονται από ποικίλες μεταβολικές οδούς στις οποίες εμπλέκονται πολλές και διαφορετικές ενώσεις ή μόρια, με την ημερήσια παραγωγή τους σ' έναν ενήλικα να κυμαίνεται στα 70-100 mEq H^+

- Οι νεφροί είναι επιφορτισμένοι με την απομάκρυνση των μη πτητικών οξέων από τον οργανισμό, διαμέσου πολύπλοκων μηχανισμών που απαιτούν αμέριστη νεφρική λειτουργία

1. Εισαγωγή

Η οξεοβασική ισορροπία αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο της ομοιόστασης του οργανισμού. Στόχος της είναι η διατήρηση της οξύτητας των κυττάρων και των υγρών του οργανισμού σε σταθερά και συμβατά με τη ζωή επίπεδα, παρά το γεγονός ότι καθημερινά ο οργανισμός μας δέχεται ένα πολύ μεγάλο φορτίο οξέων και βάσεων, απότοκο των πολύπλοκων μεταβολικών διεργασιών που αφορούν, είτε την κυτταρική λειτουργία, είτε την καθημερινή πρόσληψη τροφής¹. Είναι χαρακτηριστικό ότι ενώ ο οργανισμός μας παράγει συνεχώς οξέα, τα οποία προσπαθεί να τα απομακρύνει, τελικά

λειτουργεί κατά βάση σε αλκαλικό περιβάλλον¹. Η διατήρηση της συγκέντρωσης των H^+ σε στενό εύρος τιμών (35-45 nEq/L) είναι ζωτικής σημασίας για το σύνολο των κυτταρικών διεργασιών και κυρίως για τη διατήρηση της δομής και λειτουργικότητας των πρωτεϊνών². Ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των H^+ ισοδυναμεί με την έννοια του pH ($pH = -\log[H^+]$), το οποίο έχει επίσης στενά φυσιολογικά όρια (7,37-7,43)¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι με τον όρο οξυαιμία περιγράφεται η μείωση του pH κάτω από 7,35, ενώ με τον όρο αλκαλαιμία η αύξησή του πάνω από 7,45. Αντίστοιχα, οξέωση είναι η διαδικασία που οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των H^+ και μείωση του pH, διαμέσου αύξησης της μερικής πίεσης του CO_2 ($PaCO_2$) ή διαμέσου μείωσης της συγκέντρωσης των HCO_3^- ή αλλιώς της HCO_3^- ρίζας, ενώ αλκάλωση εκείνη που οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των H^+ και σε αύξηση του pH επιφέροντας τα αντίθετα αποτελέσματα¹.

2. Συστήματα και όργανα που συμμετέχουν στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η επίτευξη της ρύθμισης ή διατήρησης της οξεοβασικής ισορροπίας σε φυσιολογικά επίπεδα αποτελεί ένα σύνθετο φαινόμενο για το οποίο ο οργανισμός επιστρατεύει ένα σύνολο μηχανισμών, με τη συμμετοχή εξω- και ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων-διαλυμάτων (buffers), αλλά και βασικών οργάνων. Οι πνεύμονες μαζί με τους νεφρούς είναι τα 2 βασικά όργανα που είναι επιφορτισμένα με αυτό το δύσκολο ρόλο, με τη συνδρομή βέβαια και των ρυθμιστικών διαλυμάτων, των οποίων η παρέμβαση χρονικά προηγείται, όντας πιο άμεση συγκριτικά με την αναπνευστική και νεφρική απάντηση, αλλά λιγότερο αποδοτική¹.

Επομένως, σε χρονολογική σειρά οι 3 βασικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διατήρηση του «σχετικά αλκαλικού» και όχι όξινου περιβάλλοντος του οργανισμού σε σταθερά επίπεδα είναι οι εξής:

- τα εξω- και ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα που δρουν μέσα σε δευτερόλεπτα,
- η δυνατότητα αποβολής του CO_2 διαμέσου των πνευμόνων, εφόσον η αναπνευστική λειτουργία παραμένει άθικτη, που αρχίζει μέσα σε λίγα λεπτά και
- η δυνατότητα αφενός της σχεδόν πλήρους επαναρρόφησης από το νεφρικό σωληνάριο των διηθούμενων HCO_3^- , διαμέσου της συ-

νοδού έκκρισης των H^+ και αφετέρου της απέκκρισης του όξινου φορτίου διαμέσου και πάλι της έκκρισης των H^+ , αυτή τη φορά, είτε ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα, είτε ως παραγωγή NH_4^+ , με τη συνοδό αναγέννηση των HCO_3^- και βέβαια με την προϋπόθεση της φυσιολογικής λειτουργίας των νεφρών, δράσεις που εμφανίζονται μέσα σε ώρες ή ακόμη και ημέρες^{1,3}.

Όπως φαίνεται, η νεφρική ρύθμιση η οποία θα αναπτυχθεί στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, αποτελεί την πιο καθυστερημένη χρονικά, αλλά συγχρόνως και την πιο αποτελεσματική απάντηση στις διάφορες μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας, σε σχέση με τους άλλους 2 τρόπους που αν και ταχύτεροι δεν επιφέρουν το ίδιο ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παρ' ότι δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστοί οι ακριβείς μηχανισμοί για το πώς «αντιλαμβάνεται» ο οργανισμός της μεταβολές του pH, είναι απολύτως σαφές και γνωστό, εδώ και πολλές 10ετίες, ότι οι νεφροί κατέχουν εξέχουσα θέση στην επίτευξη αυτής της πολύπλοκης ισορροπίας, διαμέσου λεπτών και θαυμαστών μηχανισμών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο^{1,2,4}.

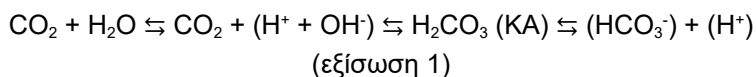
3. Μορφές οξέων και τρόποι απομάκρυνσης-αποβολής τους από τον οργανισμό

Δύο συνήθη και εύλογα ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα παρακάτω: «πόσες μορφές οξέων υπάρχουν;» και «από πού παράγονται όλα τα οξέα που κατακλύζουν τον οργανισμό;»

Η απάντηση στο πρώτο ερώτημα είναι ότι υπάρχουν αφενός τα πτητικά (volatile) οξέα που αποβάλλονται διαμέσου της αναπνευστικής οδού, με τη μορφή του CO_2 και αφετέρου, σε αντιδιαστολή με αυτά, τα μη πτητικά οξέα (nonvolatile) που δεν μπορούν να αποβληθούν από τους πνεύμονες^{1,3}. Τον βασικό ρόλο για την απομάκρυνση των δεύτερων από τον οργανισμό τον έχουν αναλάβει οι νεφροί, διαμέσου μηχανισμών που θα αναλυθούν στη συνέχεια. Με βάση τα παραπάνω, η απάντηση στο δεύτερο ερώτημα θα έχει 2 σκέλη:

Πτητικά οξέα Αυτά ονομάζονται και αναπνευστικά οξέα-υδρογονοκατιόντα και έχουν ως μοναδικό εκπρόσωπο το H_2CO_3 , αφού όλα τα υπόλοιπα ανήκουν στην κατηγορία των μη πτητικών οξέων¹. Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι σε μία τυπική, Δυτικού τύπου δίαιτα, το μεγαλύτερο μέρος της προσφερόμενης θερμιδικής-ενεργειακής αξίας προέρχεται από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών. Οι 2 αυτές μεγάλες κατηγορί-

ες οργανικών ενώσεων παράγουν, μετά από την πλήρη καύση-οξείδωσή τους, CO_2 και H_2O σε περίπου ίση αναλογία. Να σημειωθεί ότι απαραίτητη προϋπόθεση γι' αυτό είναι η παρουσία τόσο του οξυγόνου (O_2), όσο και της ινσουλίνης⁵. Στη συνέχεια το παραγόμενο CO_2 που υπολογίζεται στα 22.500 mEq/24ωρο και προέρχεται από τις απαραίτητες για τον οργανισμό καύσεις υδατανθράκων και λιπών, αποβάλλεται από τους πνεύμονες, έτσι ώστε ούτε να συσσωρεύεται, αλλά ούτε να μειώνεται στον οργανισμό, αποτρέποντας μεταβολές στη συστηματική οξεοβασική ισορροπία⁵. Βέβαια, το CO_2 σε πρώτη εκτίμηση δεν αποτελεί ένα οξύ, αφού δεν περιέχει στο μόριο του κάποιο H^+ που θα το αποδώσει, σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό των Bronsted-Lowry⁶, όμως η παρακάτω εξίσωση εξηγεί την άρρηκτη σχέση μεταξύ του παραγόμενου CO_2 και του σχηματισμού των H^+ στον οργανισμό:



Ουσιαστικά, η παραπάνω εξίσωση συνιστά την αντίστροφη αντίδραση του σημαντικότερου εξωκυττάριου ρυθμιστικού διαλύματος, αυτό των $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$, το οποίο στην κατεύθυνσή του προς τ' αριστερά καταναλώνει HCO_3^- συνδέοντάς τα με την περίσσεια των H^+ και σχηματίζοντας H_2CO_3 , εξουδετερώνοντας με τον τρόπο αυτό ένα ισχυρό, ανά περίπτωση οξύ και μετατρέποντας το σε ασθενές (buffering). Αυτό στη συνέχεια θα οδηγήσει στην παραγωγή του αντίστοιχου με το ισχυρό οξύ άλατος, συνήθως με νάτριο (Na^+), καθώς και στο σχηματισμό CO_2 και H_2O (ο σχηματισμός του άλατος δεν φαίνεται στην εξίσωση 1). Όταν η ίδια αντίδραση κατευθύνεται προς τα δεξιά, το ένζυμο της καρβονικής ανυδράσης (KA) καταλύει τον σχηματισμό του HCO_3^- και του H^+ , από το CO_2 και το H_2O , με τη μεσολάβηση και πάλι της παραγωγής του ασθενούς H_2CO_3 , το οποίο διίσταται μερικά σε HCO_3^- και H^+ . Ας σημειωθεί ότι τα μόρια του H_2O δεν παραμένουν ακέραια, αλλά διαχωρίζονται σε H^+ και ρίζες υδροξυλίου (OH^-).

Τελικά, το παραγόμενο CO_2 που έχει προέλθει από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών, όταν φτάνει στο επίπεδο των κυψελίδων εξέρχεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, μέσα στα οποία κυρίως γίνονται οι παραπάνω αντιδράσεις (ειδικότερα αυτή με την κατεύθυνση προς τ' αριστερά) και οδηγείται στην τελική έξοδό του από τους πνεύμονες. Αυτό σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα του CO_2 , τόσο περισσότερα

H^+ έχουν παραχθεί και το αντίθετο. Εύλογα λοιπόν, όταν μειώνεται ο αερισμός και επομένως αυξάνονται τα επίπεδα του CO_2 προκαλείται αύξηση των H^+ ή διαφορετικά οξυαιμία, ενώ στην περίπτωση αυξημένου αερισμού το παραγόμενο CO_2 μειώνεται με αποτέλεσμα τη μείωση των H^+ και την πρόκληση αλκαλαιμίας.

Μη πτητικά οξέα Ως προς το σκέλος της παραγωγής των μη πτητικών οξέων η απάντηση είναι περιπλοκότερη. Τα οξέα αυτά ονομάζονται και μεταβολικά οξέα-υδρογονοκατιόντα ή σταθερά (fixed) οξέα. Προέρχονται, όπως ήδη αναφέρθηκε, από άλλες πηγές και όχι από το CO_2 και περιλαμβάνουν ουσιαστικά όλα τα υπόλοιπα οξέα εκτός από το H_2CO_3 ^{1,3}. Όπως δηλώνει και το όνομά τους, τα μη πτητικά οξέα δεν αποβάλλονται από τους πνεύμονες, αλλά από τους νεφρούς. Η ονοματολογία τους προέρχεται συνήθως από το ανιόν (R^-) που τα σχηματίζει, όπως γαλακτικό, ακετοξικό, β-υδροξυβουτυρικό, θειικό, φωσφορικό κ.ά, γεγονός που αποτελεί ένα σχήμα οξύμωρο, αφού το ανιόν αυτό στην ουσία συνιστά τη βάση και όχι το οξύ (προσλαμβάνει H^+). Η καθαρή παραγωγή των μη πτητικών οξέων κυμαίνεται ημερησίως σε 1-1,5 mEq/kg σωματικού βάρους (ΣΒ), τα οποία αντιστοιχούν σε 70-100 mEq H^+ σε έναν ενήλικα¹. Φυσιολογικά, τα H^+ υφίστανται την επίδραση των ρυθμιστικών διαλυμάτων του αίματος και δεν διηθούνται από το σπείραμα ως ελεύθερα ιόντα. Την έκκριση και την απέκκρισή τους στα ούρα, η οποία γίνεται διαμέσου διαφόρων μεταφορέων ιόντων, ακολουθεί η σύνδεσή τους με τα ρυθμιστικά διαλύματα των ούρων, η αποβολή τους με τη μορφή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας (ΤΟ) ή του NH_4^+ και η συνοδός νεφρική επαναρρόφηση, αλλά και αναγέννηση των HCO_3^- . Η παραγωγή τους στηρίζεται σε βιοχημικές οδούς που σχετίζονται με τον μεταβολισμό πολλών και διαφορετικών ενώσεων. Έτσι, τα μη πτητικά οξέα μπορούν να προκύψουν ως αποτέλεσμα του ατελούς μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών (λ.χ γαλακτικό, κετονοσώματα), του μεταβολισμού των πρωτεϊνών και ειδικότερα των αμινοξέων που τις αποτελούν, καθώς και των τροφών που περιέχουν τη θειική ή φωσφορική ρίζα (HSO_4^- , $H_2PO_4^-$). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο μεταβολισμός των θειούχων αμινοξέων (κυστεΐνης και μεθειονίνης) καθώς και των κατιονικών αμινοξέων (λυσίνης, αργινίνης) που, μέσα από αλληπάλληλες αντιδράσεις, οδηγεί σε κάποιο σημείο στην παραγωγή θειικού και υδροχλωρικού οξέος αντίστοιχα¹. Από την άλλη πλευρά, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται ότι υπάρχουν τροφές, όπως τα κιτρικά, καθώς και αμινοξέα, όπως το ασπαρτικό και το γλουταμικό, τα οποία στην πορεία του μεταβολισμού τους παράγουν αλκά-

λεα και όχι οξέα. Η είσοδος στον οργανισμό τροφών που περιέχουν τέτοια αλκάλεια ή η παραγωγή τους κατά τις μεταβολικές αντιδράσεις αντισταθμίζει, σε κάποιο βαθμό, το καθημερινό όξινο φορτίο, αλλά και πάλι το τελικό αποτέλεσμα είναι η υπεροχή των οξέων.

Συνοψίζοντας, μερικές από τις βιοχημικές οδούς που είναι υπεύθυνες για την παραγωγή μη πτητικών οξέων είναι οι εξής:

- ο μεταβολισμός των αμινοξέων τα οποία όπως είναι γνωστό φέρουν στο μόριο τους, τόσο μόρια αζώτου (N), όσο και μόρια άνθρακα (C), διαφέροντας μεταξύ τους ως προς την πλάγια αλυσίδα (R side chain) που καθορίζει και το είδος του κάθε αμινοξέος, ανάλογα με τη δομή του το καθένα από τα 21 αμινοξέα (απαραίτητα και μη) ακολουθεί μία σειρά μεταβολικών οδών διαμέσου του ήπατος, με αποτέλεσμα να μεταβολίζεται σε οξέα ή αλκάλεια,
- ο αναερόβιος μεταβολισμός των υδατανθράκων,
- η β-οξειδωση των λιπών σε συνθήκες ενεργειακής έλλειψης και
- η αποδόμηση νουκλεϊνικών οξέων, νουκλεοπρωτεϊνών, φωσφοριικών εστέρων, φωσφολιπιδίων ή φωσφοπρωτεϊνών κ.ά.

Επομένως, με βάση τα δύο αρχικά ερωτήματα, θα πρέπει συνολικά, να τονιστεί ότι υπάρχουν 2 μεγάλες κατηγορίες παραγόμενων οξέων, τα πτητικά και τα μη πτητικά, με τεράστια ποσοτική υπεροχή των πρώτων (22.500 έναντι 100 mEq/24ωρο). Έτσι, μπορούμε να πούμε ότι ένας υγιής άνθρωπος που τρέφεται, όπως αναφέρθηκε, με μία Δυτικού τύπου διαίτα προσθέτει καθημερινά στον οργανισμό του ένα καθαρό φορτίο οξέων. Αυτό ονομάζεται καθαρή ενδογενής παραγωγή οξέος (net endogenous acid production, NEAP) και γύρω από αυτό το μέγεθος κινείται όλος ο ομοιοστατικός μηχανισμός του οργανισμού που στόχο έχει την ισοδύναμη εξουδετέρωση-αποβολή οξέος και με τους τρεις τρόπους που αναφέρθηκαν προηγουμένως: ρυθμιστικά διαλύματα, αναπνευστική και νεφρική λειτουργία⁵. (Οι 2 πρώτοι τρόποι δεν θα αναλυθούν επιπλέον στη συνέχεια γιατί δεν αποτελούν θέμα του συγκεκριμένου κεφαλαίου).

4. Νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι νεφροί αποβάλλουν τα μη πτητικά οξέα ή πιο σωστά τα H^+ αυτών, αφενός επαναρροφώντας (reabsorbing) και αφετέρου παράγοντας (generating) «νέα» HCO_3^- . Στόχος είναι πάντοτε η διατήρηση, όσο το δυνατό περισσότερο, της αλκαλικής παρακαταθήκης

του οργανισμού, αφού καθημερινά καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα HCO_3^- στην προσπάθεια να εξουδετερωθεί το όξινο φορτίο των H^+ , διαμέσου των εξω- και ενδοκυττάρων ρυθμιστικών διαλυμάτων. Να σημειωθεί ότι η ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν ελεύθερα H^+ προς το πρόουρο είναι ιδιαίτερα περιορισμένη κι αυτό το αποδεικνύει η μηδαμινή συγκέντρωσή τους στα ούρα, που είναι μικρότερη από τα $0,1 \text{ mEq/L}^1$. Έτσι, οι νεφροί οδηγούν τελικά στην επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας, ίσως όψιμα αλλά πάντως αποτελεσματικά, έτσι ώστε η καθαρή ενδογενής παραγωγή οξέος ή αλλιώς NEAP να ισούται με την καθαρή νεφρική αποβολή οξέος (renal net acid excretion, RNAE) ή διαφορετικά $\text{NEAP} = \text{RNAE}^5$. Η τελευταία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί, ως ένα αλγεβρικό άθροισμα, χρησιμοποιώντας τρία μεγέθη:

- την αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας,
- την αποβολή του NH_4^+ (η NH_3 δεν αποβάλλεται ελεύθερη στα ούρα) και
- την προς την αντίθετη κατεύθυνση (με αρνητικό πρόσημο) αποβολή των HCO_3^- στα ούρα:

$$\text{RNAE} = (\text{UNH}_4 \times \text{V}) + (\text{UTA} \times \text{V}) - (\text{UHCO}_3 \times \text{V}) \text{ (εξίσωση 2),}$$

(στην εξίσωση 2 το σύμβολο U αναφέρεται στα ούρα, ενώ το V αντιστοιχεί στον όγκο τους. Η αμιγής αποβολή των H^+ δεν συμμετέχει στο παραπάνω άθροισμα εξαιτίας της πολύ χαμηλής, όπως ήδη αναφέρθηκε, συγκέντρωσής τους ακόμα και στα πλέον όξινα ούρα ($\text{pH}=4$). Το ίδιο ισχύει και για το μέγεθος των UHCO_3^- που πρακτικά δεν αξιολογείται, αφού ελάχιστα HCO_3^- αποβάλλονται με τα ούρα).

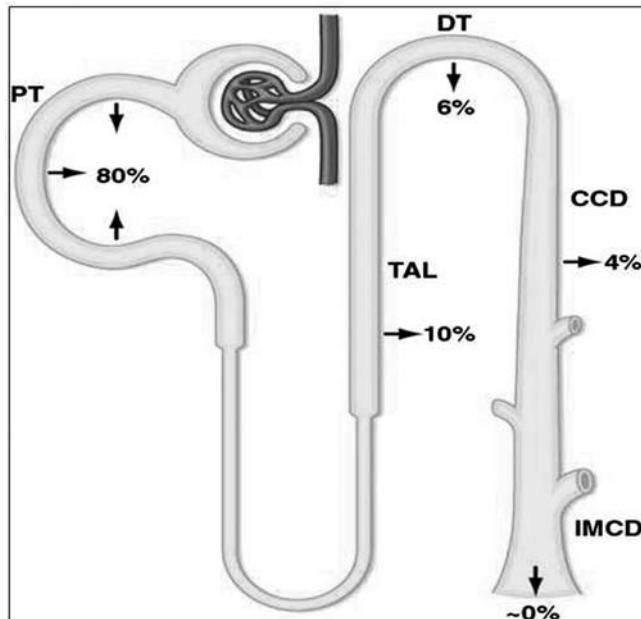
Για να γίνει πιο κατανοητή η διαδικασία της νεφρικής απάντησης, τόσο στην αποβολή των μη πτητικών οξέων, όσο και στις μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας και ειδικότερα στην οξέωση, θα πρέπει να ταξινομηθεί στις παρακάτω συνιστώσες, οι οποίες θα αναλυθούν στη συνέχεια:

- την επαναρρόφηση των HCO_3^- κατά μήκος όλου του νεφρικού σωληναρίου, διαμέσου της συνοδού έκκρισης των H^+ από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα,
- την αποβολή του καθημερινού ή και του επιπρόσθετου όξινου φορτίου διαμέσου των ρυθμιστικών διαλυμάτων των ούρων, δηλαδή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας και του συστήματος $\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ (σ. $\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$), μαζί με τη συνοδό παραγωγή «νέων» HCO_3^- που κατά κύριο

- λόγο αφορά τη δεύτερη περίπτωση και
- τη σημαντική διαδικασία της αμμωνιογένεσης και της ανακύκλωσης του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ στο νεφρικό μυελό, με στόχο την τελική παγίδευση του NH_4^+ στον αυλό των αθροιστικών σωληναρίων και την απέκκρισή του στα ούρα.

4.1. Επαναρρόφηση διττανθρακικών μέσω της έκκρισης των κατιόντων υδρογόνου κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου

Η ποσότητα των HCO_3^- που διηθούνται καθημερινά στο νεφρικό σπείραμα ισούται με το γινόμενο του παραγόμενου διηθήματος ($180 \text{ L}/24\omega\text{ρο}$) επί τη συγκέντρωση των HCO_3^- στο πλάσμα (24 mEq/L). Επομένως, την ημέρα διηθούνται, σύμφωνα με το παρακάτω γινόμενο ($180 \text{ L} \times 24 \text{ mEq/L} = 4320 \text{ mEq}$), περίπου $4.500 \text{ mEq HCO}_3^-$. Στη συνέχεια όλη η ποσότητα που διηθείται στο νεφρικό σπείραμα επαναρροφάται σχεδόν πλήρως (99%) κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου, με διαφορετικά ποσοστά στο κάθε τμήμα του. Αυτή η συνθήκη είναι πολύ σημαντική, αφού οποιαδήποτε περίπτωση ανεπιθύμητης απώλειάς τους στα ούρα θα διατάρασσε σοβαρά την οξεοβασική ισορροπία. Εδώ, θα πρέπει να σημειωθεί ότι για να μπορέσουν οι νεφροί να επαναρροφήσουν τα διηθούμενα HCO_3^- , θα πρέπει συγχρόνως να εκκρίνουν προς το σωληναριακό αυλό την ίδια ποσότητα H^+ , επιπρόσθετα από εκείνη που χρειάζεται για την απομάκρυνση του φορτίου οξέος που έχει συσσωρευτεί στη διάρκεια μιας ημέρας. Πιο συγκεκριμένα, για να πετύχουν τα νεφρικά σωληνάκια την πλήρη επαναρρόφηση των HCO_3^- , θα πρέπει συγχρόνως να εκκρίνουν ισοδύναμη ποσότητα H^+ , δηλαδή σχεδόν $4500 \text{ mEq}/24\omega\text{ρο}$. Το εγγύς σωληνάριο είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση του 80% των διηθούμενων HCO_3^- . Η συνέχεια του σωληναρίου ή αλλιώς το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το άπω και το αθροιστικό σωληνάριο επαναρροφούν το υπόλοιπο 10%, 6% και 4% αντίστοιχα, έτσι ώστε η αποβολή των HCO_3^- στα τελικά ούρα να είναι σχεδόν μηδενική (**Εικ. 1**). Όπως συχνά συμβαίνει στον οργανισμό, έτσι και στην περίπτωση των HCO_3^- υπάρχει ένας ουδός επαναρρόφησης (threshold reabsorption) ή διαφορετικά εκείνη η συγκέντρωσή τους στο αίμα ή/και στο πρόουρο πέρα από την οποία χάνεται η δυνατότητα επαναρρόφησής τους από το σωληνάριο, με αποτέλεσμα την αποβολή τους στα ούρα, συνήθως συνδεδεμένα με κατιόντα όπως το Na^+ . Ο ουδός αυτός είναι τα $24\text{-}26 \text{ mEq/L}$ αίματος ή διηθήματος στους ενήλικες, ενώ είναι χαμηλότερη στα παιδιά¹.



Εικόνα 1: Ποσοστά επαναρρόφησης των HCO_3^- στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα⁵

4.1.1. Ο ρόλος του εγγύς σωληναρίου στην επαναρρόφηση των διττανθρακικών

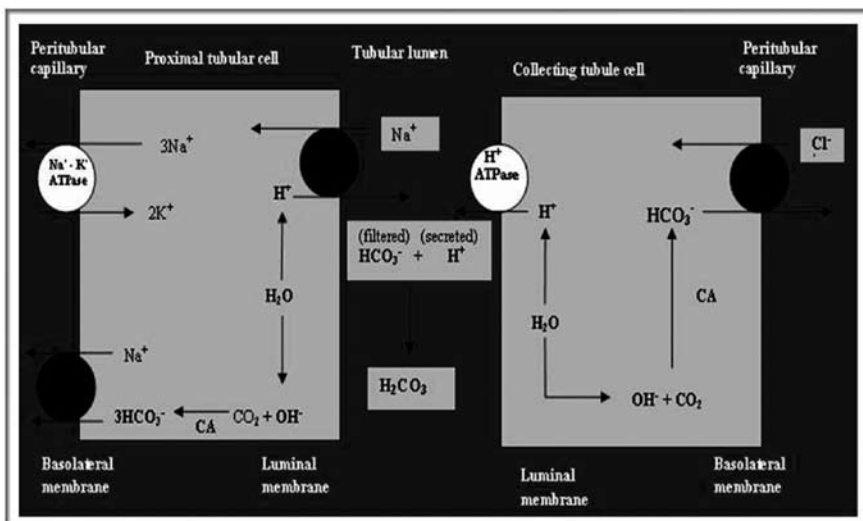
Η μεγαλύτερη ποσότητα των HCO_3^- (περισσότερο από το 80%) επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο, το οποίο με αυτό τον τρόπο συμβάλλει τα μέγιστα, αφενός στην επαναρρόφηση των HCO_3^- και αφετέρου στην έκκριση των H^+ . Επομένως, για το τμήμα αυτό του σωληναρίου θα γίνει εκτενέστερη αναφορά, με το δεδομένο ότι σ' αυτό επαναρροφάται η συντριπτική πλειοψηφία από το σύνολο των διηθούμενων HCO_3^- . Σύμφωνα με νεότερες θεωρίες όλη η διαδικασία της επαναρρόφησης των HCO_3^- , τόσο σε μοριακό, όσο και σε κυτταρικό επίπεδο στο εγγύς σωληνάριο, στηρίζεται σε τέσσερις βασικούς άξονες που αφορούν το σωληναριακό αυλό, το σωληναριακό επιθηλιακό κύτταρο και το αίμα στα περισωληναριακά τριχοειδή. Αυτοί είναι οι εξής:

- η ενδοκυττάρια είσοδος του CO_2 από τον αυλό, κατά μήκος της κορυφαίας-αυλικής (apical) επιφάνειας της μεμβράνης,
- η έκκριση των H^+ από το κύτταρο προς τον αυλό,
- η έξοδος των HCO_3^- από τη βασικοπλάγια (basolateral) μεμβράνη του κυττάρου προς τα περισωληναριακά τριχοειδή και

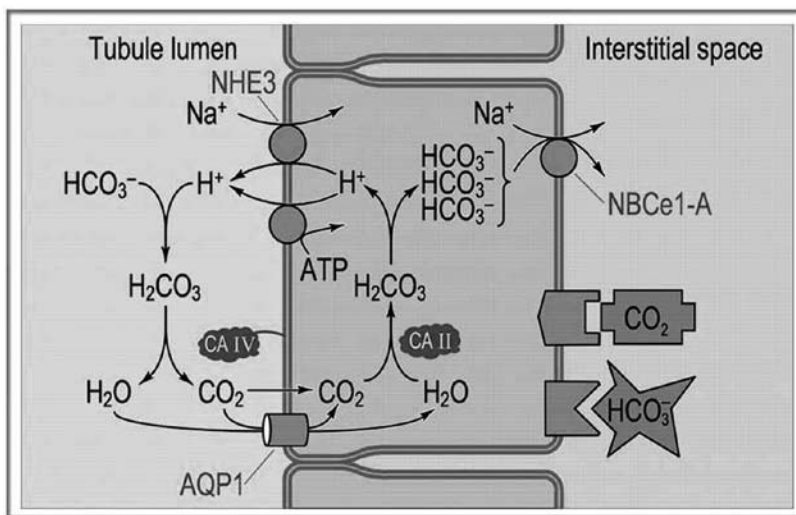
- η τελική ρύθμιση της επαναρρόφησης των HCO_3^- διαμέσου ειδικών αισθητήρων για το CO_2 και τα HCO_3^- που βρίσκονται επίσης στη βασικοπλάγια μεμβράνη⁷. Στη συνέχεια θα αναφερθούν αναλυτικότερα οι παραπάνω μηχανισμοί.

Σε όλη την επαναρροφητική διαδικασία των HCO_3^- βασικό ρόλο παίζει το κυτταροπλασματικό ένζυμο της καρβονικής ανυδράσης-II (KA II). Αυτό, όπως ήδη αναφέρθηκε, καταλύει την αντίδραση σχηματισμού του H_2CO_3 από το CO_2 και το H_2O , διαμέσου της διάστασης του H_2O σε H^+ και OH^- , με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή HCO_3^- και H^+ (**Εικ. 2,3**). Μεταλλάξεις του μορίου της KA II συνιστούν ένα από τα γενετικά αίτια που μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ) τύπου 2 ή εγγύς ΝΣΟ. Στη συνέχεια, ακολουθεί η έκκριση των H^+ στον αυλό του εγγύς σωληναριακού κυττάρου. Αυτό επιτυγχάνεται, είτε διαμέσου του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ (exchanger, NHE3), είτε με την άντληση (pumping) των H^+ εκτός του κυττάρου και προς τον αυλό, διαμέσου της κενοτοπιώδους (vacuolar) ATP εξαρτώμενης αντλίας των H^+ (V-type H^+ -ATPάση), προάγοντας έτσι την επαναρρόφηση των HCO_3^- (**Εικ. 3**). Από την άλλη πλευρά, η μετακίνηση των HCO_3^- από τον ενδοκυττάριο στο διάμεσο χώρο και στη συνέχεια στο αίμα των περισωληναριακών τριχοειδών γίνεται διαμέσου του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ (co-transporter, NBCe1-A), ο οποίος συμμεταφέρει 3 μόρια HCO_3^- μαζί με ένα ιόν Na^+ , δημιουργώντας μεταβολές ηλεκτρικού φορτίου (electrogenic) και βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια της μεμβράνης. Και στην περίπτωση αυτού του μορίου έχουν περιγράψει πάνω από 10 μεταλλάξεις που μπορούν επίσης να προκαλέσουν εγγύς ΝΣΟ. Υπάρχουν αναφορές ότι κάποια HCO_3^- εξέρχονται από το κύτταρο προς το αίμα και μέσω αντιμεταφοράς με χλώριο (Cl^-) (**Εικ. 3**)⁵. Όπως φαίνεται, κοινό στοιχείο τόσο στην έκκριση των H^+ όσο και στην επαναρρόφηση των HCO_3^- είναι η σύγχρονη μετακίνηση των ιόντων Na^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο και προς το αίμα. Η παρατήρηση αυτή τονίζει τη βαρύτητα που δίνει ο οργανισμός στη διατήρηση του ισοζυγίου του Na^+ , ίσως μεγαλύτερη και από εκείνη που δίνει για την αντίστοιχη επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς και το πόσο οι μεταβολές στο ισοζύγιο αυτό μπορούν να επηρεάσουν την τελευταία¹. Εδώ βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί και η συμβολή της αντλίας Na^+ και καλίου (K^+) ή Na^+-K^+ -ATPάση που βρίσκεται επίσης στη βασικοπλάγια επιφάνεια της μεμβράνης και ανταλλάσσει συνεχώς 3 ιόντα Na^+ προς το διάμεσο χώρο με 2 ιόντα K^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Με τον τρόπο αυτό, αφενός διατηρούνται

χαμηλά επίπεδα Na^+ ενδοκυττάρια, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα συνεχούς εισροής του ιόντος αυτού από τον αυλό προς το κύτταρο και αφετέρου δημιουργείται ηλεκτρική δυναμικότητα στο σωληναριακό αυλό, αφού συνεχώς τα ιόντα Na^+ τον εγκαταλείπουν, γεγονός που ευνοεί την επιθυμητή έκκριση των H^+ προς αυτόν¹. Όσο αφορά το τι συμβαίνει μέσα στον σωληναριακό αυλό, φαίνεται ότι τα H^+ που εκκρίνονται από το επιθηλιακό κύτταρο «πιλοποιούν» τα ήδη διηθούμενα από το σπείραμα HCO_3^- , προκαλώντας, όπως συμβαίνει και ενδοκυττάρια αλλά προς την αντίθετη κατεύθυνση, την παραγωγή CO_2 και H_2O διαμέσου σχηματισμού του H_2CO_3 , με τη βοήθεια και πάλι της ΚΑ αυτή τη φορά του τύπου IV, η οποία είναι καθηλωμένη πάνω στην αυλική επιφάνεια της μεμβράνης. Όπως είναι γνωστό, τα μόρια του H_2O διαπερνούν την αυλική επιφάνεια της μεμβράνης, σχεδόν αποκλειστικά διαμέσου των καναλιών H_2O , των γνωστών υδατοπορινών και συγκεκριμένα της υδατοπορίνης-1 (aquaporin, AQP1). Φαίνεται ότι η ίδια αυτή πρωτεΐνη λειτουργεί και ως κανάλι αερίου (gas channel), συμβάλλοντας αυτή τη φορά στην αντίστροφη μετακίνηση του CO_2 από τον αυλό προς τον ενδοκυττάριο χώρο, διαδικασία που προάγει, όπως αναφέρθηκε, το σχηματισμό H^+ και HCO_3^- μέσα στο σωληναριακό επιθηλιακό κύτταρο (Εικ. 3)⁷.



Εικόνα 2: Έκκριση H^+ και επαναρρόφηση HCO_3^- από το επιθηλιακό κύτταρο του εγγύς και του αθροιστικού σωληναρίου (ρόλος της CA =καρβονικής ανυδράσης)³



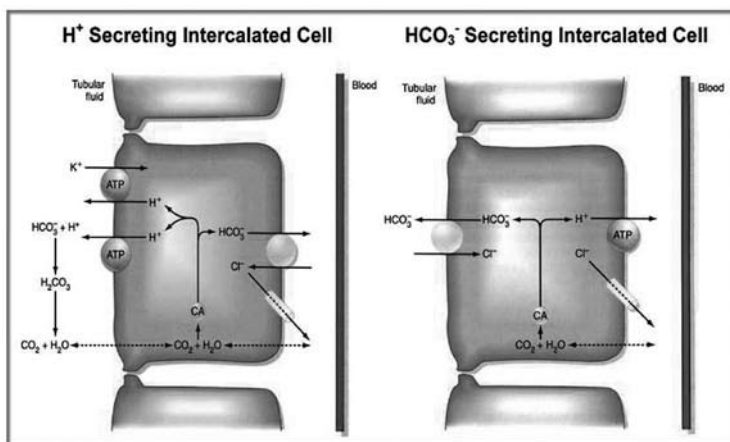
Εικόνα 3: Βασικοί μηχανισμοί για τη μεταφορά των H^+ , του CO_2 και των HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο με απεικόνιση των αισθητήρων για τα 2 τελευταία (δεν απεικονίζεται η αντλία Na^+-K^+ ATPάσης στη βασικοπλάγια επιφάνεια)

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το καθαρό αποτέλεσμα είναι ότι τα HCO_3^- και πιο συγκεκριμένα τα άλατά τους με Na^+ ($NaHCO_3$) «εξαφανίζονται» από το σωληναριακό αυλό και «εμφανίζονται» στην αιματική πλευρά του εγγύς σωληναρίου. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η τελική ρύθμιση της έκκρισης των H^+ στον αυλό, καθώς και της επαναρρόφησης των HCO_3^- από το κύτταρο προς το αίμα γίνεται διαμέσου ειδικών αισθητήρων, οι οποίοι βρίσκονται πάνω στη βασικοπλάγια μεμβράνη (sensors), τόσο για το CO_2 , όσο και για τα HCO_3^- (Εικ. 3)⁷. Ουσιαστικά, εδώ βρίσκεται η απάντηση για το πώς οι νεφροί μπορούν και «αισθάνονται» τις μεταβολές που συμβαίνουν στο επίπεδο του pH, ώστε να μπορούν να δώσουν την τελική απάντησή τους, κινητοποιώντας όλους τους παραπάνω μεταφορείς ιόντων και αερίων και επιφέροντας την οξεοβασική ισορροπία.

4.1.2. Ο ρόλος του υπόλοιπου σωληναρίου στην επαναρρόφηση των διπτανθρακικών

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί με τους οποίους επαναρροφώνται τα HCO_3^- στα υπόλοιπα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, σε πολύ μικρότερο βέβαια ποσοστό συγκριτικά με το εγγύς, είναι σχεδόν παρόμοιοι⁵. Οι δι-

αφορές τους έγκεινται στις ισομορφές των μεταφορέων κατά μήκος των μεμβρανών. Έτσι, η έξοδος των HCO_3^- προς το αίμα στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle δεν γίνεται διαμέσου του συμμεταφορέα NBCe1-A που μεταβάλλει το ηλεκτρικό φορτίο, αλλά μέσω του NBCn1, ενός επίσης συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$, ο οποίος όμως είναι ηλεκτρικά ουδέτερος (electroneutral). Επίσης, υπάρχουν κάποιοι άλλοι αντιμεταφορείς και συμμεταφορείς ιόντων και πάλι στο ανιόν σκέλος που συμμετέχουν και αυτοί στην έξοδο των HCO_3^- προς το αίμα, όπως είναι ο αντιμεταφορέας $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (anion exchanger 2, AE-2) και ο συμμεταφορέας $\text{K}^+\text{-HCO}_3^-$. Όσο αφορά τον αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-H}^+$ που επίσης υπάρχει στην αυλική επιφάνεια της μεμβράνης του άπω σωληναρίου σε αντιστοιχία με το εγγύς, εκκρίνοντας H^+ στον αυλό, δεν είναι της ισομορφής NHE3 αλλά της NHE2⁵. Λίγο παρακάτω, στα αθροιστικά σωληνάκια και συγκεκριμένα στα εμβόλιμα κύτταρά τους (intercalated cells) επίσης εκκρίνονται H^+ και επανααρροφώνται HCO_3^- . Και πάλι εμφανίζεται η κενοτοπιώδης ATP εξαρτώμενη αντλία των H^+ (V type $\text{H}^+\text{-ATPάση}$), καθώς και η ATP εξαρτώμενη αντλία των $\text{H}^+\text{-K}^+$ ($\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$) στην αυλική επιφάνεια, ενώ τα HCO_3^- εισέρχονται στο αίμα από την βασικοπλάγια μεμβράνη διάμεσου του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ τύπου AE-1⁵. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα ίδια κύτταρα (εμβόλιμα), υπάρχει και η δυνατότητα, όταν αυτό χρειάζεται, να εκκρίνονται HCO_3^- προς τον αυλό. Αυτό βέβαια αφορά σε πολύ μικρότερο αριθμό κυττάρων και επιτυγχάνεται αφενός διαμέσου της κενοτοπιώδους ATP εξαρτώμενης αντλίας των H^+ στη βασικοπλάγια επιφάνεια αυτή τη φορά και αφετέρου διαμέσου ενός αντιμεταφορέα $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ στην αυλική επιφάνεια. Αυτός ο αντιμεταφορέας φαίνεται ότι ανήκει στην οικογένεια των πενδρινών (pendrins) που αποτελούν μία ειδική ομάδα πρωτεϊνών, η οποία αφορά βασικά τη μεταφορά των ιόντων ιωδίου, μπορεί όπως να λειτουργεί και ως αντιμεταφορέας $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$, όπως συμβαίνει στην περίπτωση αυτή (Εικ. 4)⁵.



Εικόνα 4: Βασικοί μηχανισμοί επαναρρόφησης των HCO_3^- και έκκρισης των H^+ αλλά και των HCO_3^- στα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων^δ

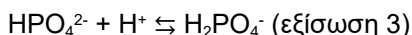
Εδώ θα πρέπει να γίνει μία επιγραμματική αναφορά (το θέμα θα αναπτυχθεί σε άλλο κεφαλαίο) στους παράγοντες που επηρεάζουν ορισμένους από τους παραπάνω μεταφορείς ή/και τις αντλίες ιόντων. Τέτοιοι είναι η αλδοστερόνη, η οποία προάγει την έκκριση H^+ διαμέσου της κενοτοπιώδους (vacuolar) ATP εξαρτώμενης αντλίας, τα επίπεδα του K^+ , οι μεταβολές του εξωκυττάριου όγκου, καθώς και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

4.2. Νεφρική απομάκρυνση μη πτητικών οξέων και παραγωγή «νέων» διττανθρακικών

Εκτός από την περιγραφείσα έκκριση των H^+ που στόχο έχει την επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO_3^- , ώστε αυτά να μη χάνονται στα ούρα, ο νεφρός είναι επιφορτισμένος και με την απέκκριση του καθημερινά παραγόμενου όξινου φορτίου. Σ' αυτή την πολύ σημαντική λειτουργία συμμετέχουν ο μηχανισμός της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, το $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ με ό,τι αυτό εμπεριέχει, καθώς και η παραγωγή «νέων HCO_3^- ». Η τελευταία στοχεύει στη «διάσωση» της αλκαλικής παρακαταθήκης του οργανισμού, αναπληρώνοντας όλα εκείνα τα HCO_3^- που «χάθηκαν» στη διαδικασία του «buffering». Τα ρυθμιστικά διαλύματα των ούρων συνιστούν όλα εκείνα τα μόρια-ιόντα που βρίσκονται μέσα στα ούρα και έχουν ως στόχο να συνδεθούν με τα εκκρινόμενα H^+ , να τα αδρανοποιήσουν και να τα απομακρύνουν τελικά, δια των ούρων, από τον οργανισμό.

4.2.1. Απέκκριση των κατιόντων υδρογόνου μέσω της τιτλοποίησης οξύτητας

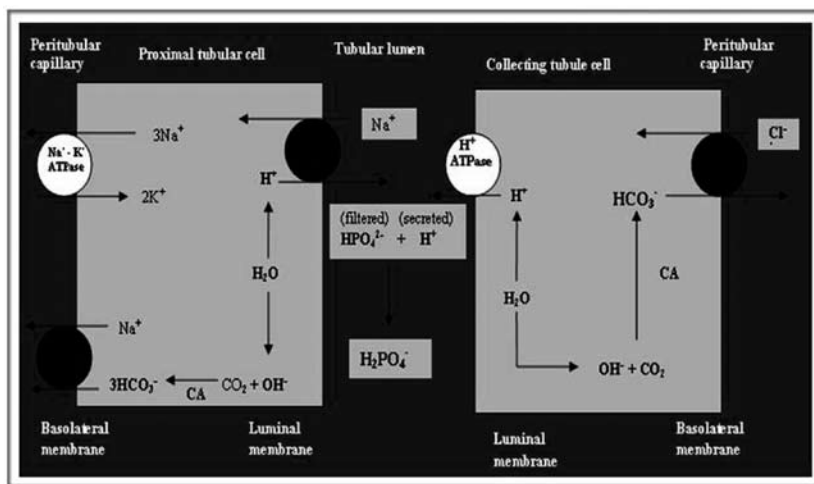
Με τον όρο τιτλοποιήσιμη οξύτητα περιγράφονται όλα εκείνα τα H^+ που βρίσκονται στα ούρα, σε συνδυασμό με τα ρυθμιστικά διαλύματά τους που επίσης διηθούνται μέσα στο πρόουρο, εκτός από εκείνα που συμμετέχουν στο $\sigma.NH_3-NH_4^{+1}$. Βασικός εκπρόσωπος των μορίων διαμέσου των οποίων αποβάλλεται σε φυσιολογικές συνθήκες η τιτλοποιήσιμη οξύτητα είναι τα φωσφορικά των ούρων και συγκεκριμένα η μονόξινη φωσφορική ρίζα που μετατρέπεται σε δισόξινη. Αυτά είναι υπεύθυνα για το 90% της αποβαλλόμενης τιτλοποιήσιμης οξύτητας και συμβάλλουν κατά το 1/3 στην καθημερινή καθαρή νεφρική αποβολή οξέος (RNAE), με τα υπόλοιπα 2/3 να καλύπτονται από την αποβολή του NH_4^{+5} . Σχηματικά, η αντίδραση που περιγράφει την αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας διαμέσου των φωσφορικών είναι η εξής:



(στην πράξη η παραπάνω μετατροπή αφορά το σχηματισμό του αντίστοιχου μονόξινου σε δισόξινο φωσφορικό άλας με Na ($Na_2HPO_4 \rightleftharpoons NaH_2PO_4$), το οποίο τελικά απομακρύνεται με τα ούρα).

Είναι χαρακτηριστικό ότι το αρχικό διήθημα-πρόουρο παρουσιάζει φυσιολογικό pH, ίδιο με εκείνο του αίματος (pH=7,4). Στη συνέχεια, στην πορεία του κατά μήκος του σωληναρίου παρατηρείται οξινοποίηση, αφού συνεχώς επαναρροφώνται HCO_3^- και εκκρίνονται H^+ . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αναλογία της μονόξινης προς τη δισόξινη φωσφορική ρίζα ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$) από 4:1, υπέρ της μονόξινης στην αρχή του διηθήματος, να γίνεται 1:1 όσο προχωρά το πρόουρο κατά μήκος του σωληναρίου, εξαιτίας της συνεχούς μείωσης του ενδοαυλικού pH. Επομένως στο τέλος του σωληναρίου δεν έχει «περισσέψει» άλλο φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα για να αποτελέσει βάση απέκκρισης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Αυτό θα σήμαινε δραματική πτώση του pH των ούρων, αν δεν υπήρχαν άλλα ρυθμιστικά διαλύματα, όπως αυτό του $\sigma.NH_3-NH_4^{+1}$. Ο βασικός μηχανισμός που παράγει H^+ μέσα στο σωληναριακά κύτταρα, είτε του εγγύς, είτε του αθροιστικού σωληναρίου είναι και πάλι η διάσπαση του μορίου του H_2O σε H^+ και OH^- , με τα πρώτα να εκκρίνονται στον αυλό προς σχηματισμό NaH_2PO_4 και τα δεύτερα διαμέσου της ΚΑ να οδηγούν στον σχηματισμό HCO_3^- και στην

επαναρρόφησή τους (**Εικ. 5**)^{1,3}. Και σ' αυτή την περίπτωση παράγονται «νέα» μόρια HCO_3^- , η συμβολή των οποίων δεν είναι τόσο σημαντική, όσο εκείνων που παράγονται κατά τη διαδικασία της αμμωνιογένεσης που θα περιγραφεί στη συνέχεια. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι και άλλες ουσίες που διηθούνται μέσα στο πρόουρο μπορούν να παίξουν ρόλο στην αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, σε πολύ μικρότερο όμως βαθμό. Τέτοιες είναι η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ καθώς και σε περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης τα ίδια τα κετονοσώματα (ketonions).



Εικόνα 5: Βασικοί μηχανισμοί έκκρισης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας στο εγγύς και στο αθροιστικό

Η ικανότητα ενός οξέος ή μιας βάσης να συμβάλλει στην αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας σχετίζεται με τον αρνητικό λογάριθμο της σταθεράς διάστασής τους pK . Το μέγεθος αυτό εκφράζει εκείνο το pH στο οποίο το οξύ ή η βάση βρίσκεται σε διάσταση σε ποσοστό 50%. Όσο μικρότερη είναι η τιμή της pK τόσο πιο ισχυρά είναι το οξύ ή η βάση. Τα φωσφορικά των ούρων συνιστούν ένα ρυθμιστικό διάλυμα ασθενούς οξέος, αφού η pK τους ισούται με 6,8. Έτσι, μπορούν να δεχτούν πολύ περισσότερα H^+ συγκριτικά με άλλες ουσίες, όπως η κρεατινίνη που αναφέρθηκε. Για παράδειγμα, η τελευταία έχει $\text{pK}=4,9$ που βρίσκεται πολύ κοντά στο όξινο pH των ούρων, όσο το πρόουρο προχωρά μέσα στο σωληνάριο¹. Για το λόγο αυτό το κύριο βάρος στην αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας το φέρουν τα φωσφορικά. Από την ποσότητά τους στα ούρα εξαρτάται το αν και κατά πόσο θα απομακρυνθεί όξινο φορτίο από τον οργανισμό με τη μορφή της

τιτλοποιήσιμης οξύτητας¹. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η ποσότητα των φωσφορικών εξαρτάται τόσο από τη διαιτητική πρόσληψή τους, όσο και από τα επίπεδα της PTH ορού³. Οι μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας δεν αποτελούν έναυσμα για να αυξηθεί περαιτέρω η αποβολή των φωσφορικών, σε αντίθεση με ό,τι ισχύει για το $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$. Το τελευταίο συνιστά τον κατεξοχήν τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός απαντά στις ανάγκες του για αύξηση της αποβολής του όξινου φορτίου.

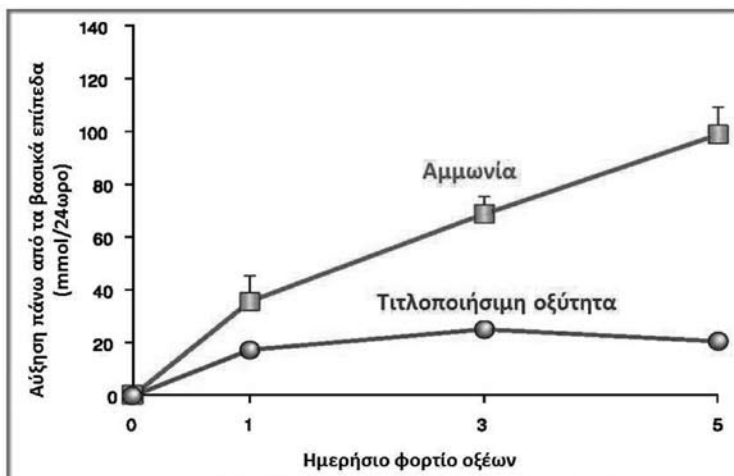
4.2.2. Ο ρόλος της αμμωνίας και του αμμωνίου

Το άζωτο (N) αποτελεί, μαζί με τον μεταβολισμό του, αναπόσπαστο τμήμα ενός υγιούς οργανισμού. Το στοιχείο αυτό συνιστά βασικό συστατικό των αμινοξέων και επομένως όλων των δομικών στοιχείων, όπως οι κάθε μορφής πρωτεΐνες και η μυϊκή μάζα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, θα πρέπει η αποβολή του N, η οποία είναι αποκλειστικά νεφρική, να ισούται με την παραγωγή του. Αυτή η απομάκρυνσή του από τους νεφρούς επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο διαμέσου της ουρίας και της NH_3 , με τη δεύτερη να αντιστοιχεί μόνο στο 10% του νεφρικά αποβαλλόμενου N, συγκριτικά με εκείνο που αποβάλλεται με την ουρία σε φυσιολογικές συνθήκες, με δυνατότητα όμως 5-10πλάσιας αύξησης όταν υπάρχει ανάγκη⁸. Τόσο η ουρία, όσο και η NH_3 κατέχουν ξεχωριστή θέση στο πολύπλοκο φάσμα των νεφρικών λειτουργιών, όπως η συμπύκνωση των ούρων και η επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας. Η NH_3 μαζί με το NH_4^+ αποτελούν δύο αλληλένδετα μόρια, τα οποία βρίσκονται σε ισορροπία και συνεχή ανακύκλωση μεταξύ τους και για το λόγο αυτό αναφέρονται ως ένα ενιαίο σύστημα (όταν χρειάζεται, θα γίνεται ξεχωριστή αναφορά, είτε στην NH_3 είτε στο NH_4^+)⁸. Ένας από τους πολλούς ρόλους του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ είναι και η καθοριστική συμμετοχή του στη νεφρική απομάκρυνση, τόσο του καθημερινού όξινου φορτίου, όσο και στην επιπλέον απέκκριση των οξέων, όταν για κάποιο λόγο αυτά κατακλύζουν τον οργανισμό, ώστε να διατηρηθεί ανέπαφο το οξεοβασικό περιβάλλον.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, όταν υπάρχει ανάγκη επιπλέον αποβολής όξινου φορτίου, εξαιτίας αύξησης των οξέων που έχουν εισέλθει στον οργανισμό, οι νεφροί προσπαθούν να αυξήσουν την έκκριση των H^+ στα ούρα, «μειώνοντας» το pH τους πολύ (<5,5), κυρίως στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων. Η υπεροχή του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ συγκριτικά με την τιτλοποιήσιμη οξύτητα φαίνεται στο διάγραμμα της **εικόνας 6**⁸. Αν θέλουμε

να μιλήσουμε σχηματικά, θα πρέπει να αναφερθούμε σε τρεις φάσεις:

- την παραγωγή του NH_4^+ ή αμμωνιογένεση (ammonium formation-ammoniogenesis),
- την ανακύκλωσή του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ στον νεφρικό μυελό (medullary recycling) και
- την απέκκριση του NH_4^+ στα ούρα και τη δέσμευσή του με τη μορφή συνήθως ενός άλατος, του οποίου το συνοδό ανιόν μπορεί να είναι η θειική ρίζα (SO_4^{2-}) ή το χλώριο (Cl^-) (ammonium trapping). Ανάμεσα σ' αυτές τις διαδικασίες πραγματοποιείται και εκείνη της παραγωγής «νέων» μορίων HCO_3^- , η οποία ίσως αποτελεί και το σημαντικότερο σημείο της όλης προσπάθειας^{3,8}.

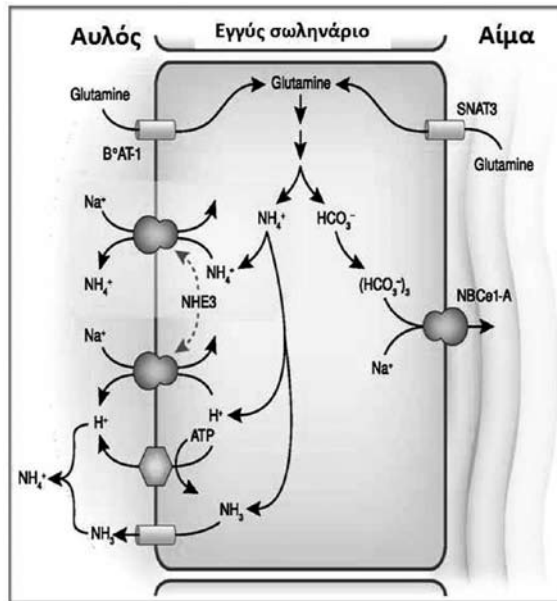


Εικόνα 6: Απάντηση της έκκρισης NH_4^+ και τιτλοποιήσιμης οξύτητας στα ούρα μετά από εξωγενή χορήγηση οξέος (στο διάγραμμα χρησιμοποιείται ο γενικότερος όρος αμμωνία αντί του NH_4^+)⁸

4.2.2.1. Παραγωγή αμμωνίου ή αμμωνιογένεση

Τα κύτταρα του εγγύς σωληνάριου είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του NH_4^+ και όχι της NH_3 , χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα την γλουταμίνη. Πιο συγκεκριμένα, η γλουταμίνη, ένα αμινοξύ που παράγεται στο ήπαρ, προσλαμβάνεται από τα περισωληναριακά τριχοειδή και εισέρχεται μέσα στο σωληναριακό κύτταρο. Αυτή η ενδοκυττάρια πρόσληψή της στηρίζεται σε δύο διαφορετικούς μεταφορείς. Ο πρώτος βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια και είναι ένας νατριοεξαρτώμενος μεταφορέας-1 των ουδέτερων

αμινοξέων (Na^+ -dependent neutral amino acid transporter-1 ή BoAT-1). Ο δεύτερος βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια και είναι νατριοσυζευγμένος μεταφορέας-3 των ουδέτερων αμινοξέων (Na^+ -coupled neutral amino acid transporter-3 ή SNAT3). Σε συνθήκες μεταβολικής οξέωσης αυξάνει η δραστηριότητα του SNAT3 , όχι όμως και του BoAT-1 ⁸. Μία σειρά ενζύμων όπως η γλουταμινάση, η γλουταμική δεϋδρογενάση, η α -κετογλουταρική δεϋδρογενάση καθώς και η φωσφοενολοπυρουβική καρβοξυκινάση καταλύουν διαδοχικές αντιδράσεις κατά τις οποίες παράγεται γλουταμινικό, γλουταρικό και α -κετογλουταρικό οξύ, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή 2 μορίων NH_4^+ και 2 μορίων HCO_3^- για κάθε μόριο γλουταμίνης. Ακολουθεί η μεταφορά των νεοσχηματισθέντων HCO_3^- στο αίμα, διαμέσου του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ (NBCe1-A) ο οποίος, όπως ήδη αναφέρθηκε, βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια της μεμβράνης (**Εικ. 7**)^{1,8}.



Εικόνα 7: Νεφρική παραγωγή του NH_4^+ από τη γλουταμίνη μέσα στο επιθηλιακό κύτταρο του εγγύς σωληναρίου και παραγωγή «νέων» HCO_3^- ⁸

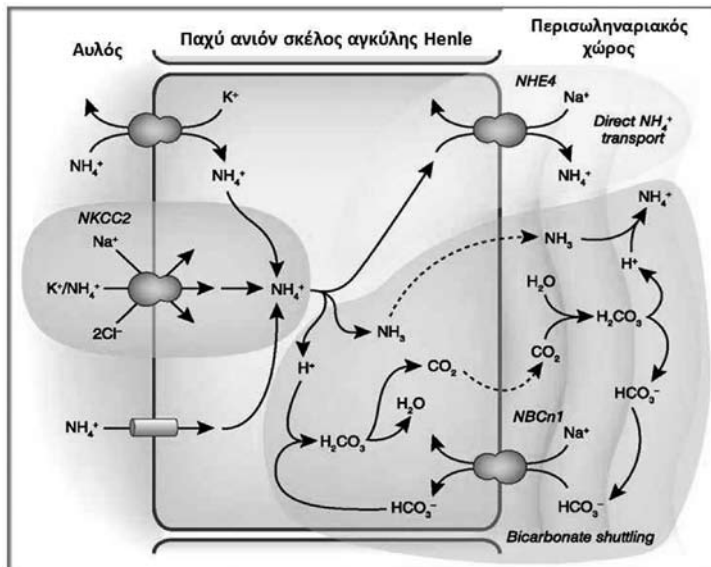
4.2.2.2. Ανακύκλωση του συστήματος αμμωνίας-αμμωνίου

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι μόνο το 50% του NH_4^+ που παράγεται στους νεφρούς αποβάλλεται με τα ούρα σε σταθερές συνθήκες. Το

υπόλοιπο 50%, είτε ως NH_4^+ , είτε ως NH_3 , επανέρχεται στην κυκλοφορία διαμέσου των νεφρικών φλεβών και καταλήγει στο ήπαρ. Εκεί, μέσω του κύκλου της ουρίας και με κατανάλωση και πάλι HCO_3^- , παράγεται τελικά ουρία. Επομένως, η μισή ποσότητα του νεφρικά παραγόμενου NH_4^+ και η αντίστοιχη παραγωγή των HCO_3^- δε φαίνεται να προσφέρουν κάποιο καθαρό κέρδος στη ζητούμενη αναγέννηση της αλκαλικής παρακαταθήκης. Τι συμβαίνει όμως με το υπόλοιπο μισό;

Το NH_4^+ που παράγεται στο επιθηλιακό κύτταρο του εγγύς σωληναρίου ακολουθεί την πορεία του προς το σωληναριακό αυλό κυρίως διαμέσου του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ (NHE3) που βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια και ανταλλάσσει φυσιολογικά Na^+ με H^+ . Στην περίπτωση αυτή τη θέση των H^+ την καταλαμβάνει το NH_4^+ , ενώ υπάρχει και μία μικρότερη έξοδος NH_3 προς τον αυλό, η οποία συνδέεται στη συνέχεια με τα εκκριθέντα H^+ και σχηματίζει και πάλι NH_4^+ (Εικ. 7)⁸. Προχωρώντας προς την αγκύλη του Henle και ειδικότερα στο μυελικό τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους της, συμβαίνει το αντίθετο φαινόμενο που είναι η επαναρρόφηση του NH_4^+ από τον αυλό προς το κύτταρο και στη συνέχεια προς το αίμα. Αυτή επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου του γνωστού συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC2), ο οποίος αποτελεί και τον «στόχο» των διουρητικών της αγκύλης. Τη θέση του K^+ την καταλαμβάνει ένα μόριο NH_4^+ . Στη συνέχεια, το NH_4^+ που εισήλθε ενδοκυττάρια μπορεί να ακολουθήσει δύο δρόμους. Ο πρώτος είναι να περάσει στην αιματική πλευρά, διαμέσου ενός άλλου αντιμεταφορέα, του Na^+-H^+ (NHE4) που βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια και ανταλλάσσει Na^+ με H^+ , καταλαμβάνοντας τη θέση του H^+ . Ο δεύτερος δρόμος που μπορεί να ακολουθήσει το ενδοκυττάριο NH_4^+ είναι να διασταθεί σε NH_3 και H^+ , αφού συνιστά στην ουσία ένα ασθενές οξύ. Κάτι τέτοιο όμως θα οδηγήσει μερικώς σε οξינוποίηση του ενδοκυττάριου χώρου, γεγονός που θα εμποδίζει την περαιτέρω επαναρρόφηση του NH_4^+ . Για να αρθεί αυτό το πρόβλημα, εισέρχονται μέσα το κύτταρο HCO_3^- , από τη βασικοπλάγια επιφάνεια, διαμέσου του συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBCn1). Να σημειωθεί, ότι ο NBCn1 σ' αυτή τη φάση δρα με αντίθετο τρόπο από εκείνον που συμβάλλει στην επαναρρόφηση των HCO_3^- , όπως αναφέρθηκε στην αντίστοιχη παράγραφο. Έτσι, τα HCO_3^- που εισέρχονται μέσα στο κύτταρο θα εξουδετερώνουν τα παραγόμενα H^+ από τη διάσταση του NH_4^+ , σχηματίζοντας και πάλι H_2CO_3 , διαμέσου της ΚΑ και στη συνέχεια CO_2 και H_2O . Το CO_2 θα διαχυθεί προς το αίμα όπου θα σχηματίσει μαζί με το H_2O εκ νέου H_2CO_3 . Το τελευταίο θα διασταθεί σε H^+ και HCO_3^- με τα δεύτερα να

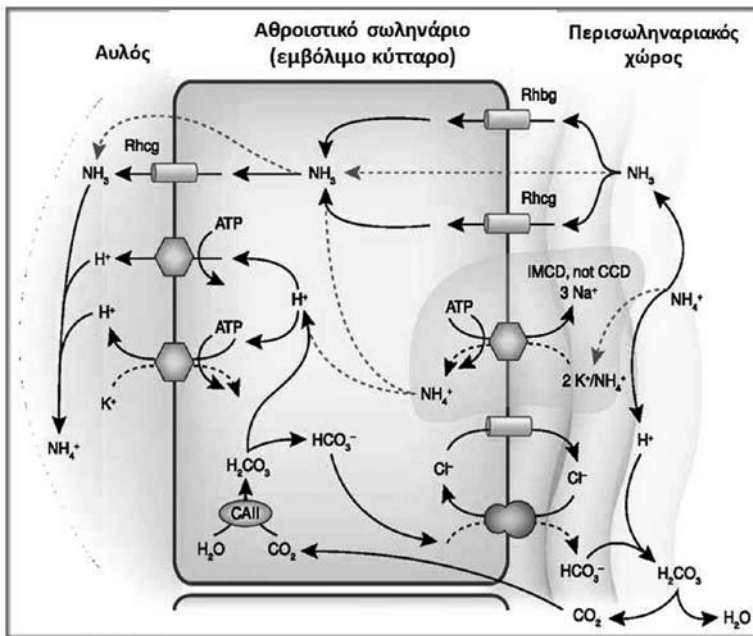
εισέρχονται τελικά, όπως περιγράφηκε ενδοκυττάρια. Από την άλλη πλευρά η NH_3 που είχε σχηματιστεί, ως λιποδιαλυτό μόριο, διαχέεται επίσης προς την αιματική πλευρά, παράγοντας NH_4^+ μαζί με τα H^+ που έχουν σχηματιστεί (η αυλική επιφάνεια σε αυτό το σημείο δεν είναι διαπερατή στην NH_3 και για το λόγο αυτό δε διαχέεται πίσω στον αυλό)³. Όλη η παραπάνω διαδικασία αποτελεί έναν συνεχή κύκλο που προάγει την επαναρρόφηση του NH_4^+ και τη συντήρηση του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$, διαμέσου μιας «διακίνησης» HCO_3^- μέσα και έξω από το επιθηλιακό κύτταρο που περιγράφεται με τον όρο «bicarbonate shuttling» (**Εικ. 8**)⁸. Πρόκειται ουσιαστικά για τη λειτουργία ενός πολλαπλασιασστή αντíρροπων ροών, αντίστοιχο με εκείνον που προάγει τη συμπύκνωση των ούρων διαμέσου της επαναρρόφησης της ουρίας¹. Αυτό σημαίνει ότι η παραπάνω μυελική ανακύκλωση (medullary recycling) δημιουργεί μία σαφή κλιμάκωση (gradient) του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ μέσα στο διάμεσο νεφρικό χώρο, με τα υψηλότερα επίπεδα να βρίσκονται στον έσω μυελό, τα ενδιάμεσα στον έξω μυελό και τα χαμηλότερα στο φλοιό. Μία σχετικά νέα γνώση ως προς τη διατήρηση του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ στο μυελό είναι η παρουσία των σουλφατιδίων (sulfatides) που αποτελούν ισχυρά ανιονικά γλυκοσφιγγολιπίδια, τα οποία έχουν ως στόχο την αντιστρεπτή σύνδεση των μορίων NH_4^+ στην περιοχή αυτή, κυρίως σε καταστάσεις μεταβολικής οξέωσης⁸.



Εικόνα 8: Ανακύκλωση του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ και «shuttling» των HCO_3^- ⁸

4.2.2.3. Απέκκριση του αμμωνίου και δέσμευσή του στα ούρα

Το τελικό στάδιο σ' όλη την παραπάνω πολύπλοκη διαδικασία είναι η απομάκρυνση του NH_4^+ με τα ούρα και η δέσμευσή του (trapping) με τη μορφή κάποιου άλατος μέσα σ' αυτά. Έτσι, στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων η NH_3 που βρίσκεται στο διάμεσο χώρο μεταφέρεται μέσα στο επιθηλιακό κύτταρο, διαμέσου ειδικών μεταφορέων που ανήκουν στην οικογένεια των γλυκοπρωτεϊνών Rhesus. Πρόκειται για τους μεταφορείς Rhbg και Rhcg, οι οποίοι βρίσκονται στο άπω τμήμα του νεφρώνα, ξεκινώντας από τα άπω εσπειραμένα και φτάνοντας στα μυελικά αθροιστικά σωληνάκια, όπου η έκφραση των μεταφορέων στα εμβόλιμα υπερτερεί συγκριτικά με τα κύρια κύτταρα⁵. Πιο συγκεκριμένα, στη βασικοπλάγια επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου εκφράζονται και οι δύο μεταφορείς Rhesus, ενώ στην αυλική εκφράζεται μόνο ο Rhcg (**Εικ. 9**)⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρόνια οξέωση αυξάνει την έκφραση του Rhcg στην αυλική επιφάνεια, χωρίς να επηρεάζει αντίστοιχα τον υποδοχέα Rhbg⁵. Επίσης, συνυπάρχει και ένα ποσοστό NH_3 που διαχέεται από το διάμεσο χώρο προς το επιθηλιακό κύτταρο, χωρίς να χρησιμοποιεί τους παραπάνω μεταφορείς. Το ίδιο ισχύει και για τη μεταφορά της NH_3 από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον αυλό. Από την άλλη πλευρά, ένα μέρος του NH_4^+ που βρίσκεται στο διάμεσο χώρο μετακινείται ενδοκυττάρια, αυτή τη φορά αντικαθιστώντας τα ιόντα K^+ στην αντλία $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ της βασικοπλάγιας επιφάνειας των αθροιστικών σωληναρίων του έσω μυελού. Μέσα στο κύτταρο απελευθερώνονται H^+ , είτε από τη διάσπαση του NH_4^+ σε NH_3 και H^+ είτε από τη διάσπαση του H_2CO_3 σε HCO_3^- και H^+ (με τον μηχανισμό της KA, όπως και στα άλλα τμήματα του νεφρώνα). Αυτά τα H^+ τελικά αποβάλλονται στον αυλό, διαμέσου της αντλίας $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$ ή $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ (**Εικ. 9**)⁸. Τελικός στόχος είναι η τιτλοποίηση της NH_3 του αυλού σε NH_4^+ , η διατήρηση με αυτό τον τρόπο χαμηλών επιπέδων NH_3 που θα επιτρέπει τη συνεχή έκκρισή της προς τον αυλό και τελικά η απομάκρυνση του NH_4^+ με τη μορφή ενός άλατος όπως το θειικό ή το χλωριούχο αμμώνιο $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4, \text{NH}_4\text{Cl}]$. Να σημειωθεί πως σε αντίθεση με ό,τι ισχύει για το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, η αυλική επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου είναι διαπερατή στη NH_3 αλλά όχι στο NH_4^+ και επομένως δεν μπορεί το τελευταίο, όταν σχηματιστεί, να επανέλθει ενδοκυττάρια και με αυτό τον τρόπο παγιδεύεται στον σωληναριακό αυλό.



Εικόνα 9: Μηχανισμοί απέκκρισης του NH_4^+ στο αθροιστικό σωληνάριο⁸

Εξαιτίας της βαρύτητας που έχει ο ρόλος του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ στην επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας, ιδιαίτερα όταν αυτή απειλείται, θα ήταν καλό να υπάρξει η αναφορά ορισμένων βασικών σημείων που ενδεχομένως βοηθά στην αποσαφήνιση όλου αυτού του πολύπλοκου μηχανισμού που αναπτύχθηκε παραπάνω:

- η NH_3 και το NH_4^+ θα πρέπει να θεωρούνται ως ενιαίο σύστημα, αφού αποτελούν δύο μόρια αλληλένδετα και με συνεχή ανακύκλωση μεταξύ τους,
- η κύρια νεφρική απάντηση σ' ένα αυξημένο όξινο φορτίο είναι η αυξημένη παραγωγή και έκκριση NH_4^+ στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων,
- η παραγωγή νέων HCO_3^- κατά τη διάρκεια της αμμωνιογένεσης συνιστά πιθανά το σημαντικότερο σημείο όλης της διαδικασίας και για το λόγο αυτό θεωρείται ότι ο βασικός στόχος της αμμωνιογένεσης δεν είναι τόσο για να λειτουργήσει το $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ ως ρυθμιστικό διάλυμα των ούρων, όσο για να αναγεννήσει HCO_3^- ,
- αν υπήρχε μόνο η φάση της επαναρρόφησης του NH_4^+ και της ει-

σόδου του στο αίμα, τότε θα κατέληγε «άδοξα» η προηγηθείσα αναγέννηση των HCO_3^- , αφού θα ακυρωνόταν από την κατανάλωσή τους στο ήπαρ για το σχηματισμό ουρίας από το επαναροφηθέν NH_4^+ , επομένως η αποβολή στα ούρα του 50% του NH_4^+ που σχηματίζεται στο νεφρό αποτελεί δικλείδα ασφαλείας για το αναγκαίο κέρδος των HCO_3^- και

- σε καταστάσεις αλκάλωσης όλη η παραπάνω διαδικασία ακυρώνεται με μηχανισμούς λιγότερο πολύπλοκους από αυτούς που περιγράφηκαν.

Τέλος, υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες που επηρεάζουν το $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ και αφορούν τις οξεοβασικές και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, τις ορμονικές μεταβολές καθώς και τη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών. Έτσι, συνολικά ισχύουν τα εξής:

- η μεταβολική οξέωση εύλογα προάγει την καθαρή νεφρική απέκκριση οξέων διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας μιας σειράς ενζύμων και μεταφορέων που ήδη αναφέρθηκαν,
- η υποκαλιαιμία διεγείρει το $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$, προκαλώντας αφενός αυξημένη παραγωγή NH_4^+ (κίνδυνος ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με κίρρωση που λαμβάνουν πολλά διουρητικά και εμφανίζουν υποκαλιαιμία) και αφετέρου αρνητικό ισοζύγιο N και μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών, με ό,τι αυτό συνεπάγεται (αντίθετη δράση έχει η υπερκαλιαιμία),
- τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν ευοδωτική επίδραση πάνω στο $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ και
- η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, ιδιαίτερα όταν αυτά περιέχουν θειούχα αμινοξέα, επίσης αποτελεί έναυσμα κινητοποίησης του $\sigma.\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$ ⁵. Αντίθετα με τις παραπάνω «θετικές» δράσεις (εξαιρείται η υπερκαλιαιμία), η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) ελαττώνει, όπως αναμένεται, την ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν το όξινο φορτίο διαμέσου της παραγωγής και αποβολής NH_4^+ , με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μεταβολικής οξέωσης¹.

5. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Κεφάλαιο 7: Γενικό μέρος-Οξεοβασική ισορροπία. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Κ. Μαυροματίδης, Θεσσαλονίκη University Studio Press, 2006; 2^η έκδοση σελ: 425-469.
2. Hoening MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu interieur and the wisdom of the nephron. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(7): 1272-1281.
3. Adroque HE, Adroque HJ. Acid-base physiology. Respir Care 2001; 46(4): 328-341.
4. Pitts RF, Lotspeich WD, Schiess WA, Ayer JL, Miner P.: The renal regulation of acid-base balance in man; the nature of the mechanism for acidifying the urine. J Clin Invest 1948; 27(1): 48-56.
5. Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. Adv Physiol Educ 2009; 33(4): 275-281.
6. Story DA. Bench-to-bedside review: A brief history of clinical acid-base. Critical Care 2004; 8(4): 253-258.
7. Boron WF. Acid-base transport by the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol 2006; 17(9): 2368-2382.
8. Weiner D, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. Clin J Am Soc Nephrol 2014 doi: 10.2215/CJN.10311013.

Ερωτήσεις

1. Η νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας συνιστά:

- α) Τον πιο άμεσο και ταχύ τρόπο απάντησης του οργανισμού;
- β) Τον πιο όψιμο αλλά συγχρόνως πιο αποτελεσματικό τρόπο απάντησης του οργανισμού;
- γ) Τον κατεξοχήν τρόπο απομάκρυνσης των πτητικών οξέων;
- δ) Την προσπάθεια του οργανισμού να συγκρατήσει το καθημερινό όξινο φορτίο;

2. Η επαναρρόφηση των HCO_3^- στο σωληνάριο είναι αλληλένδετη με:

- α) Την επαναρρόφηση των H^+ ;
- β) Την αναστολή έκκρισης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας;

- γ) Την έκκριση των H^+ ;
- δ) Την παραγωγή της γλουταμίνης;

3. Η κύρια θέση επαναρρόφησης των HCO_3^- στον νεφρώνα είναι:

- α) Το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;
- β) Το αθροιστικό σωληνάριο στον έσω μυελό;
- γ) Το άπω σωληνάριο;
- δ) Το εγγύς σωληνάριο;

4. Η διαδικασία της τιτλοποιήσιμης οξύτητας στηρίζεται κατά κύριο λόγο:

- α) Στα φωσφορικά των ούρων;
- β) Στην κρεατινίνη των ούρων;
- γ) Στα κετονοσώματα;
- δ) Στην NH_3 των ούρων;

5. Οι μηχανισμοί του συστήματος $NH_3-NH_4^+$ αποτελούν:

- α) Έναν ήπιο τρόπο αντιμετώπισης ενός όξινου φορτίου;
- β) Τον βασικό ρυθμιστή της απαραίτητης για τον οργανισμό αναγέννησης των HCO_3^- ;
- γ) Το σύστημα που είναι υπεύθυνο για το 1/3 της αποβολής του όξινου φορτίου;
- δ) Τη θέση μεταβολισμού των αμινοξέων γλυκίνης και λυσίνης;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. δ
- 4. α
- 5. β

Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών (σε νεφρούς και έντερο)

Γεώργιος Κουτρούμπας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νεφροί
 - 2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών στο νεφρό
3. Έντερο
 - 3.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών στο έντερο
 - 3.2. Μηχανισμοί
4. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Στο νεφρικό σωληνάριο οι παράγοντες που αυξάνουν την επαναρρόφηση διττανθρακικών είναι η αυξημένη ποσότητα διηθούμενων διττανθρακικών, η αυξημένη ροή του διηθήματος, το χαμηλό αρτηριακό pH, το χαμηλό ενδοκυττάριο pH, η αυξημένη PaCO_2 , η μειωμένη συγκέντρωση Cl^- , η ενδοκυττάρια ένδεια K^+ , η μείωση του εξωκυτταρίου όγκου υγρών, τα κορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή, η αγγειοτενσίνη-II, η ενδοθηλίνη, η νορεπινεφρίνη, η διηθούμενη αλβουμίνη και η αδενοσίνη. Αντίθετα μειώνουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών η ντοπαμίνη, η παραθορμόνη, ο υποθυρεοειδισμός και η έλλειψη ATP

- Στο έντερο οι παράγοντες που αυξάνουν την επαναρρόφηση διττανθρακικών είναι η αυξημένη συγκέντρωση Na^+ στον εντερικό αυλό, η αύξηση του pH του εντερικού αυλού, η μείωση του ενδοκυτταρίου αλλά και του αρτηριακού pH, η αύξηση της PaCO_2 , και η ατροπίνη

1. Εισαγωγή

Θα αναφερθεί αρχικά η διαδικασία επαναρρόφησης HCO_3^- από τους νεφρούς και οι παράγοντες που την επηρεάζουν και στη συνέχεια η διαδικασία και η ρύθμιση στο έντερο.

2. Νεφροί

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ) είναι υπεύθυνο για το 80% περίπου της επαναρρόφησης των διηθούμενων HCO_3^- . Τα κύτταρα του ΕΕΣ, διαμέσου της καρβονικής ανυδράσης τύπου II που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, μετατρέπουν το CO_2 και H_2O σε H^+ και HCO_3^- . Το παραγόμενο H^+ διαμέσου του αντιμεταφορά Na^+-H^+ θα εκκριθεί στον αυλό του σωληναρίου με ταυτόχρονη είσοδο Na^+ στο κύτταρο¹. Οι μεταφορείς αυτοί που βρίσκονται στο ΕΕΣ είναι κυρίως οι NHE3 και δευτερευόντως οι NHE8 και βρίσκονται κυρίως στη μεμβράνη του λαχνωτού επιθηλίου των επιθηλιακών κυττάρων¹. Η δύναμη που ωθεί αυτούς τους ηλεκτρικά ουδέτερους αντιμεταφορείς είναι η κλίση συγκέντρωσης του Na^+ μέσα και έξω από το κύτταρο, που δημιουργείται από τη $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ που βρίσκεται στη βασική πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων². Ένα μικρότερο μέρος των H^+ , περίπου το 25-30% και κυρίως στα τελικά τμήματα του ΕΕΣ, εκκρίνονται στον αυλό του σωληναρίου διαμέσου της $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$ ¹. Το H^+ που εκκρίνεται αντιδρά με τα διηθούμενα HCO_3^- και με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης τύπου IV που υπάρχει ανάμεσα στις λάχνες του κροσωτού επιθηλίου μετατρέπονται σε CO_2 και H_2O που εισέρχονται και πάλι στο κύτταρο διαμέσου των υδατοπορινών-1 της μεμβράνης³. Το CO_2 και H_2O διαμέσου της καρβονικής ανυδράσης τύπου II του κυτταροπλάσματος μετατρέπονται ξανά σε H^+ και HCO_3^- , εκ των οποίων το H^+ παίρνει ξανά τον ίδιο δρόμο προς τον αυλό διαμέσου του NHE3, ενώ το HCO_3^- εξέρχεται του κυττάρου από τη βασική πλευρά προς τα περισωληναρικά τριχοειδή μέσω του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$. Ο συμμεταφορέας αυτός είναι ο NBC1 στο ΕΕΣ και στην πραγματικότητα μεταφέρει $1 \text{ Na}^+ / 1 \text{ CO}_3^{2-} / 1 \text{ HCO}_3^-$, που ισοδυναμεί με $1 \text{ Na}^+ / 3 \text{ HCO}_3^-$ και όπως είναι κατανοητό παράγει διαφορά δυναμικού στη μεμβράνη⁴.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle η επαναρρόφηση των HCO_3^- γίνεται περίπου με τον ίδιο τρόπο. Επαναρροφάται περίπου το 10%

των διηθούμενων HCO_3^- , αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως η μείωση των λειτουργικών νεφρώνων, μπορεί να 2πλασιαστεί. Η διαφορά με το ΕΕΣ είναι ότι υπάρχει σε μικρότερη συγκέντρωση η καρβονική ανυδράση τύπου IV (η σωληναριακή επιφάνεια των κυττάρων είναι μικρότερη) στην κυτταρική μεμβράνη προς τον αυλό του σωληναρίου και η H^+ -ΑΤΡάση συμμετέχει σε μεγαλύτερο μέρος στην έκκριση των πρωτονίων⁵.

Στον άπω νεφρώνα συντελείται περίπου το τελικό 5-10% της επαναρρόφησης των HCO_3^- . Σ' αυτό το σημείο η έκκριση των H^+ γίνεται κυρίως από την H^+ -ΑΤΡάση και πολύ λιγότερο από τον αντιμεταφορέα Na^+-H^+ που είναι ο NHE2. Ο τύπος V της H^+ -ΑΤΡάσης βρίσκεται στα α-εμβόλιμα κύτταρα στη σωληναριακή πλευρά, ενώ στα β-εμβόλιμα στη βασική πλευρά⁶. Στα α-εμβόλιμα κύτταρα παρατηρείται έκκριση H^+ διαμέσου και του αντιμεταφορέα H^+-K^+ -ΑΤΡάση που γίνεται ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις ένδειας K^+ ⁷. Επίσης, δεν υπάρχει καρβονική ανυδράση στη σωληναριακή πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Μία τελευταία διαφορά είναι ότι η έξοδος των HCO_3^- στα περισωληναριακά τριχοειδή γίνεται κυρίως με τον αντιμεταφορέα $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$ που είναι ο AE1 στη βασική πλευρά του α-εμβόλιμου κυττάρου και λιγότερο με τον συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ NBC1⁶.

2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διττανθρακικών στο νεφρό

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των HCO_3^- στο νεφρό είναι:

- Η ποσότητα των HCO_3^- στο διήθημα
- Η ροή του διηθήματος
- Το αρτηριακό pH
- Το ενδοκυττάριο pH
- Η PaCO_2
- Η συγκέντρωση Cl^-
- Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+
- Ο εξωκυττάριος όγκος υγρών
- Άλλοι μηχανισμοί
 - Κορτικοειδή
 - Αγγειοτενσίνη-II
 - Αλδοστερόνη

- Ενδοθελίνη
- Παραθορμόνη
- Θυροειδικές ορμόνες
- α-αδρενεργική διέγερση
- Αλβουμίνη
- Αδενοσίνη
- Έλλειψη ATP
- Ντοπαμίνη
- Ινσουλίνη και IGF1
- Υπερωσμωτικότητα

Η ποσότητα των HCO_3^- στο διήθημα Η ποσότητα των HCO_3^- στο διήθημα εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους στο αίμα και τον GFR. Όταν ο εξωκυττάριος όγκος υγρών και το pH του αίματος είναι φυσιολογικά, ολόκληρη σχεδόν η ποσότητα των HCO_3^- που διηθούνται επανααρροφώνται⁷. Αν αυξηθεί ο GFR και πάλι επανααρροφάται όλη σχεδόν η ποσότητα των HCO_3^- .

Η ροή του διηθήματος Τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων φαίνεται να αντιλαμβάνονται την ταχύτητα ροής του διηθήματος μέσω των μικρολαχνών της επιφάνειας του κροσσωτού επιθηλίου του ΕΕΣ, αλλά και διαμέσου της κύριας βλεφαρίδας των κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου (MDCK cells, Madin-Darby canine kidney cells), που δεν έχει απομονωθεί ακόμη σε ανθρώπους. Η ροή αυτή γίνεται αντιληπτή ως τοιχωματικό shear stress, που μετακινεί τα μικροϊνίδια και μεταφέρει το ερέθισμα στον κυτταροσκελετό, με τελικό αποτέλεσμα πιθανά την αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} και τη μεταφορά στην σωληναριακή επιφάνεια των υποδοχέων NHE3 , με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ , HCO_3^- και H_2O ⁹. Μάλιστα το ερέθισμα μεταφέρεται και στον άπω νεφρώνα με άγνωστο μηχανισμό με το ίδιο τελικό αποτέλεσμα. Κατά πόσο η κύρια βλεφαρίδα του αθροιστικού σωληναρίου διεγείρει την επαναρρόφηση Na^+ , HCO_3^- και H_2O , δεν είναι γνωστό.

Το αρτηριακό pH Τα επιθηλιακά κύτταρα όλων των τμημάτων των σωληναρίων φαίνεται να έχουν στη βασική πλευρά τους, τουλάχιστον έναν αισθητήρα του pH. Αυτός είναι ο OGR1 (ovarian cancer G protein-coupled receptor 1), ένας G-protein coupled υποδοχέας που βρίσκεται στη βασική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων και διεγείρεται από τα πρωτόνια. Στο νεφρό έχει απομονωθεί ακόμη ένας υποδοχέας της ίδιας οικογένειας,

ο GPR4¹⁰. Η μέση-μέγιστη διέγερση είναι σε επίπεδα pH 7,0-7,4. Η διέγερση του υποδοχέα οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του NHE3 και της H⁺-ATPάσης διαμέσου ενεργοποίησης της οδού των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης c-Src και pyk2^{11,12}. Η ίδια οδός φαίνεται να ενεργοποιείται και διαμέσου αύξησης του ενδοκυττάριου Ca²⁺ και του ενδοκυττάριου pH¹⁰.

Ένας ακόμη υποδοχέας βρίσκεται στη βασική μεμβράνη των σωληναριακών κυττάρων και αντιλαμβάνεται τη συγκέντρωση των HCO₃⁻¹⁰. Εφόσον δεν υπάρχει στο σημείο καρβονική ανυδράση, η συγκέντρωση των HCO₃⁻ είναι ανάλογη της μερικής πίεσης CO₂ και του pH. Αυτός ο υποδοχέας είναι η διαλυτή αδενυλική κυκλάση¹³ (soluble adenylyl cyclase, s-AC) και η διέγερσή της οδηγεί σε αύξηση του c-AMP¹⁴, το οποίο οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της H⁺-ATPάσης και αύξηση της επαναρρόφησης HCO₃⁻¹⁵.

Παράλληλα με μηχανισμό, που δεν είναι γνωστό αν είναι ένας από τους δύο που προαναφέρθηκαν, παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας και του συνμεταφορέα Na⁺-HCO₃⁻ NBC1¹⁶.

Το ενδοκυττάριο pH Το ενδοκυττάριο pH γίνεται αντιληπτό από το σωληναριακό κύτταρο διαμέσου της διαλυτής αδενυλικής κυκλάσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Αυτή βρίσκεται εκτός από τη βασική μεμβράνη και στο κυτταρόπλασμα και στις μεμβράνες οργανυλίων¹⁷. Η διέγερσή της, όπως προαναφέρθηκε οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της H⁺-ATPάσης και αύξηση της επαναρρόφησης HCO₃⁻.

Η ίδια όμως η μείωση του ενδοκυττάριου pH, αυξάνει τα H⁺ που είναι διαθέσιμα προς έκκριση και οδηγεί διαμέσου της κλίσης συγκέντρωσης σε αύξηση της δραστηριότητας του NHE3¹⁸.

Η PaCO₂ Η PaCO₂ φαίνεται να γίνεται αντιληπτή από τα σωληναριακά κύτταρα διαμέσου της διαλυτής αδενυλικής κυκλάσης της βασικής πλευράς¹⁰. Η διέγερσή της, όπως προαναφέρθηκε οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της H⁺-ATPάσης και αύξηση της επαναρρόφησης HCO₃⁻. Σε χρόνιες αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας με άγνωστο μηχανισμό, ίσως διαμέσου της μεταβολής του pH¹⁹, παρατηρείται μεταβολή στη δραστηριότητα του NHE3 και του συνμεταφορέα Na⁺-HCO₃⁻ NBC1 στο ΕΕΣ²⁰.

Η συγκέντρωση Cl⁻ Η συγκέντρωση Cl⁻ φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την επαναρρόφηση των HCO₃⁻ στο ΕΕΣ. Ίσως αυτό οφείλεται στην πολύ καλή αντίθετη σχέση που έχουν οι συγκεντρώσεις τους στο

αίμα, στις περισσότερες περιπτώσεις⁸.

Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ και όχι η συγκέντρωσή τους στο αίμα (υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία) φαίνεται να επηρεάζει την επαναρρόφηση των HCO_3^- ²¹. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι διαμέσου της μεταβολής του ενδοκυττάριου pH. Η απώλεια ενδοκυττάριας ηλεκτροθετικότητας εξαιτίας της ενδοκυττάριας ένδειας K^+ οδηγεί σε είσοδο H^+ από τον εξωκυττάριο χώρο. Πάντως το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη δραστηριότητα του NHE3 και του συνμεταφορέα $Na^+-HCO_3^-$ NBC1 σ' όλο το μήκος του σωληναρίου²².

Η ενδοκυττάρια ένδεια K^+ οδηγεί επίσης σε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του αντιμεταφορέα $H^+-K^+-ATPάση$ των α-εμβόλιμων κυττάρων και μάλιστα του α2 τύπου που βρίσκεται και στο κόλο⁷. Έχει αναφερθεί και μία περίπτωση άπω νεφρικής σωληναριακής οξέωσης με σοβαρή υποκαλιαιμία που οφειλόταν σε έλλειψη αυτού του αντιμεταφορέα²³.

Ο εξωκυττάριος όγκος υγρών Ο εξωκυττάριος όγκος υγρών είναι γνωστό από πολύ παλιά ότι επηρεάζει την οξεοβασική ισορροπία και μάλιστα ότι ο νεφρός διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο σ' αυτή τη δράση^{24,25}. Είναι πολύ παλιά η γνώση ότι είναι απαραίτητη η διόρθωση του όγκου για τη διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης με την εξαίρεση αυτής που οφείλεται σε υπεραλδοστερονισμό^{26,27}. Έτσι η μείωση του όγκου οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης HCO_3^- , ενώ η αύξησή του οδηγεί σε μείωση της επαναρρόφησης. Ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου γίνεται η ρύθμιση αυτή δεν είναι απόλυτα γνωστός. Φαίνεται να γίνεται μέσω της συμπαθητικής διέγερσης, της διέγερσης των υποδοχέων της αγγεοτενσίνης-II (AT1 και AT2 με διαφορετικά αποτελέσματα), της ενδοθηλίνης και της ντοπαμίνης²⁸. Όλα αυτά θα αναφερθούν λεπτομερώς παρακάτω.

Είναι σημαντικό να αναφερθούν κάποιες εξαιρέσεις. Έχει παρατηρηθεί ότι σε πειραματόζωα με αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και μεταβολική οξέωση, αυξάνεται η επαναρρόφηση HCO_3^- , ενώ αυξάνεται η νατριούρηση²⁹. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη μειωμένη επαναρρόφηση Na^+ διαμέσου των μεταφορέων Na^+ -οργανικών ανιόντων που αναστέλλονται από την ντοπαμίνη, ενώ η επαναρρόφηση των HCO_3^- διαμέσου του NHE3 αυξάνεται²⁹.

Ένα μη κατανοητό γεγονός είναι, ότι αντίθετα με τα άλλα τμήματα του σωληναρίου, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle η αυξημένη πρόσληψη $NaCl$ οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- , διαμέσου της

αύξησης της δραστηριότητας του NHE3 και του NHE1 στη σωληναριακή πλευρά και στη βασική πλευρά, αντίστοιχα³⁰.

Κορτικοειδή Τα γλυκοκορτικοειδή και ειδικότερα η δεξαμεθαζόνη που έχει δοκιμαστεί, φαίνεται να αυξάνουν την επαναρρόφηση των HCO_3^- στο ΕΕΣ μέσω αυξημένης δραστηριότητας του NHE3^{18,31,32} και του NBC1³³ και όχι με την αλατοκορτικοειδή τους δράση. Αυτή η δράση φαίνεται να αρχίζει άμεσα με εξωκύτωση του NHE3 και ακολουθείται από αύξηση της παραγωγής του³². Αντίθετα η αλατοκορτικοειδής δράση εμφανίζεται στον άπω νεφρώνα και προκαλεί επίσης την επαναρρόφηση των HCO_3^- διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της H^+ -ΑΤΡάσης.

Αγγειοτενσίνη-II Η αγγειοτενσίνη-II φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της επαναρρόφησης των HCO_3^- σ' όλα τα τμήματα του νεφρώνα. Αρχικά, είναι γνωστό ότι αυξάνει τον GFR και διαμέσου αυτού, την ποσότητα των HCO_3^- που διηθούνται. Στα σωληνάκια φαίνεται να έχει διπλό ρόλο. Μικρές ποσότητες έχουν διεγερτικό αποτέλεσμα, ενώ μεγαλύτερες ποσότητες ανασταλτικό³⁴. Μάλιστα, ορισμένοι θεωρούν ότι η διέγερση των AT1 υποδοχέων έχει διεγερτική δράση, ενώ η διέγερση των AT2 υποδοχέων ανασταλτική³⁵, ενώ κάποιοι άλλοι, ότι και οι δύο δράσεις γίνονται διαμέσου του AT1 υποδοχέα³⁴.

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο η ρύθμιση περιλαμβάνει τον NHE3, τον NBC1 και την Na^+ - K^+ -ΑΤΡάση και η διέγερση συντελείται διαμέσου της πρωτεϊνικής κινάσης C ή/και της μείωσης του c-AMP που ακολουθείται από το δρόμο της κινάσης που ρυθμίζεται από εξωκυττάριο σήμα (extracellular signal-regulated kinase ή ERK), ενώ η ανασταλτική δράση διαμέσου της διέγερσης του phospholipase A2/arachidonic acid/5,6-εποxyeicosatrienoic acid (EET) ή/και της οδού του NO/c-GMP³⁶.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle δεν είναι γνωστό αν επηρεάζεται η επαναρρόφηση των HCO_3^- από την αγγειοτενσίνη-II. Είναι γνωστό ότι αυξάνει τη δράση της Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης³⁷ και των καναλιών Cl^- ³⁸ στη βασική πλευρά διαμέσου των AT1 υποδοχέων. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τη δραστηριότητα του NHE3, αλλά δεν έχει αποδειχτεί.

Στον άπω νεφρώνα αυξάνει τη δράση των συμμεταφορέων Na^+ - Cl^- στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τη δραστηριότητα των καναλιών Na^+ ENaC στα αθροιστικά σωληνάκια. Διαμέσου αυτής της τελευταίας δράσης, όπως και μέσω αύξησης της αλδοστερόνης φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της H^+ -ΑΤΡάσης στο σημείο αυτό του νεφρώνα³⁴.

Αλδοστερόνη Η αλδοστερόνη διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας των καναλιών Na^+ ENaC στα βασικά κύτταρα του άπω νεφρώνα, οδηγεί σε ηλεκτρική αρνητικότητα τον σωληναριακό αυλό και σε έμμεση δραστηριοποίηση των καναλιών K^+ και της H^+ -ATPάσης. Έτσι οδηγεί στην υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση που χαρακτηρίζει τον υπεραλδοστερονισμό.

Ενδοθηλίνη-1 Η ενδοθηλίνη-1 φαίνεται να έχει επίσης ένα διπλό ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας των σωληναρίων. Είναι γνωστό ότι φόρτιση με οξέα³⁹ ή γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη που παράγει οξέα⁴⁰, οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής ενδοθηλίνης-1 και από το ΕΕΣ, αλλά και από το παρασωληναριακό ενδοθήλιο των αγγείων. Η ενδοθηλίνη φαίνεται να αυξάνει τη δραστηριότητα του NHE3 στο ΕΕΣ και να αυξάνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- . Αυτές οι ενέργειες γίνονται διαμέσου διέγερσης του ET-A υποδοχέα. Σε άλλες μελέτες φαίνεται να προκαλεί νατριούρηση σε περισσότερα μέρη του νεφρώνα. Και μάλιστα ο μηχανισμός είναι διαμέσου της αύξησης του NO και προκαλείται μέσω διέγερσης των ET-B υποδοχέων⁴¹.

Παραθορμόνη Η παραθορμόνη και το πεπτιδίο που σχετίζεται με αυτήν PTHRP, συνδεόμενα με έναν G-protein coupled υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου και διαμέσου της ενεργοποίησης της οδού των πρωτεϊνικών κινασών C ή/και A, φαίνεται να μειώνουν τη δραστηριότητα του NHE3 και επομένως την επαναρρόφηση των HCO_3^- ⁴². Μάλιστα αυτό γίνεται άμεσα με φωσφορυλίωση του NHE3 και στη συνέχεια με ενδοκύττωση⁴³.

Θυροειδικές ορμόνες Ο υποθυρεοειδισμός συνδέεται με μειωμένη επαναρρόφηση HCO_3^- και στο ΕΕΣ και στον άπω νεφρώνα διαμέσου μείωσης της πυκνότητας των NHE3⁴⁴. Η μείωση αυτή φαίνεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει κάποιο άλλο ερέθισμα που να τείνει να ενισχύσει τη δράση του NHE3, γι' αυτό και η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι μάλλον μικρή.

α-αδρενεργική διέγερση Η α1-αδρενεργική διέγερση φαίνεται ότι αυξάνει τη δραστηριότητα του NHE3 διαμέσου της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο (mitogen-activated protein kinase-MAPK) και του NHE1 μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C⁴⁵. Η α2-αδρενεργική διέγερση φαίνεται κι αυτή να αυξάνει τη δραστηριότητα του NHE3⁴⁶.

Αλβουμίνη Η αλβουμίνη που εκκρίνεται στο διήθημα μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα του NHE3 στο ΕΕΣ. Αυτή η δράση εξαρτάται και από το χρόνο επαφής, αλλά και από την ποσότητα της αλβουμίνης. Αυτό

έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης Na^+ , H_2O αλλά και HCO_3^- από το ΕΕΣ⁴⁷.

Αδενোসίνη Η διέγερση των α_1 -υποδοχέων της αδενοσίνης οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας του NHE3 στο ΕΕΣ. Η δράση αυτή εξαρτάται από την καλσινευρίνη⁴⁸. Ο αναστολέας της καλσινευρίνης tacrolimus που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση ως ανοσοκατασταλτικό σχετίζεται με νεφροσωληνιακή οξέωση δρώντας στον NHE3, AE1, H^+ -ΑΤΡάση αλλά κυρίως στον NBC1⁴⁹.

Έλλειψη ΑΤΡ Αν και δεν καταναλώνεται ΑΤΡ για τη δράση του αντιμεταφορέα NHE3 παρόλα αυτά η έλλειψη ΑΤΡ οδηγεί σε δυσλειτουργία του και μείωση της επαναρρόφησης HCO_3^- ⁵⁰.

Ντοπαμίνη Ο νεφρός έχει υποδοχείς ντοπαμίνης σ' όλα τα τμήματα του σωληναρίου⁵¹. Ο κύριος υποδοχέας που βρίσκεται στο νεφρό είναι ο D1R. Τέτοιοι υποδοχείς βρίσκονται και στη σωληνιακή και στη βασική πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων. Η διέγερση αυτού του υποδοχέα έχει ανασταλτική δράση στη λειτουργία των NHE3, NBC1, AE1, Na^+ - K^+ -ΑΤΡάση και H^+ -ΑΤΡάση⁵². Είναι από τους σημαντικότερους νατριουρητικούς παράγοντες του νεφρού και η δράση της πολλές φορές συνδυάζεται μ' αυτή της αγγειοτενσίνης-II. Το 50-70% της νατριούρησης οφείλεται στη δράση της ντοπαμίνης.

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι η αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- που προκαλεί η αυξημένη ροή στο σωληνάριο μπορεί να μειωθεί πολύ με τη διήθηση της ντοπαμίνης⁵³.

Ινσουλίνη και IGF1 Η ινσουλίνη όπως και ο IGF1 φαίνεται να αυξάνουν τη δραστηριότητα του NHE3^{54,55} και του NBC1⁵⁶. Έτσι προκαλούν αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- . Η δράση αυτή της ινσουλίνης στον NBC1 δεν εξαρτάται από την ποσότητα, που σημαίνει ότι μόνο η έλλειψή της έχει κλινική σημασία⁵⁶.

Υπερωσμωτικότητα Η υπερωσμωτικότητα έχει μελετηθεί μόνο σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων. Η οξεία υπερωσμωτικότητα φαίνεται να μειώνει τη δράση του NHE3⁵⁷, ενώ η χρόνια υπερωσμωτικότητα φαίνεται να υποκαθιστά τη δράση και να τη διεγείρει επιπλέον⁵⁸.

3. Έντερο

Τα υγρά του στομάχου, είναι γνωστό, ότι είναι ιδιαίτερα όξινα λόγω της

έκκρισης H^+ και Cl^- από τα καλυπτήρια κύτταρα⁵⁹. Κατά την είσοδό τους στο 12/δάκτυλο αλκαλοποιούνται από pH 2 σε pH 5 περίπου και στο σημείο που το 12/δάκτυλο μεταπίπτει στη νήστιδα, που χύνονται τα παγκρεατικά και χολικά υγρά, το pH μπορεί να γίνει και αλκαλικό, από pH 6,6 έως pH 7,6⁶⁰. Η νήστιδα έχει συνήθως ένα πιο όξινο περιεχόμενο που αλκαλοποιείται μερικώς στον ειλεό και παραμένει αλκαλικό στο κόλο. Όπως γίνεται κατανοητό, στο 12/δάκτυλο υπάρχει έκκριση HCO_3^- , στη νήστιδα μπορεί να υπάρχει επαναρρόφηση και μερικώς στον ειλεό, ενώ στο κόλο υπάρχει έκκριση HCO_3^- ⁶¹.

Στη νήστιδα και τον ειλεό οι μεταφορείς που σχετίζονται με την επαναρρόφηση ή έκκριση των HCO_3^- είναι οι αντιμεταφορείς Na^+-H^+ και $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$. Οι αντιμεταφορείς Na^+-H^+ είναι οι NHE3 κυρίως που βρίσκονται στην πλευρά του αυλού, οι NHE2 που βρίσκονται κυρίως στη βασική πλευρά και οι NHE8 που βρίσκονται κυρίως στον ειλεό στην πλευρά του αυλού. Οι NHE3 είναι οι κύριοι μεταφορείς (50-70% της απορρόφησης Na^+) και απορροφούν 1 Na^+ και εκκρίνουν 1 H^+ . Το εκκρινόμενο H^+ ενώνεται με HCO_3^- του αυλού και δημιουργείται CO_2 και H_2O . Το CO_2 εισέρχεται στο κύτταρο, όπου με την βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης-II μετατρέπεται ξανά σε H^+ και HCO_3^- και συνεχίζεται ο ίδιος κύκλος. Η κλίση για τη λειτουργία του NHE3 δημιουργείται από την ενδοκυττάρια έλλειψη Na^+ που δημιουργούν η $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ και ο συμμεταφορέας $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, από την αυξημένη συγκέντρωση Na^+ στον αυλό (πλούσιο σε Na^+ γεύμα) και το χαμηλό ενδοκυττάριο pH^{62,63}. Το HCO_3^- που παράγεται από την καρβονική ανυδράση-II μπορεί είτε να εκκριθεί στην βασική πλευρά από τον συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$, είτε να εκκριθεί ξανά στον αυλό από τον αντιμεταφορέα $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$.

Οι κύριοι αντιμεταφορείς $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$ που βρίσκονται στην νήστιδα και τον ειλεό είναι δύο. Είναι ο Slc26a3 ή DRA (downregulated in adenoma) και ο Slc26a6 ή PAT-1 (putative anion transporter-1)⁶⁴. Αυτοί είναι ηλεκτρογενετικοί μεταφορείς και μεταφέρουν ο DRA 2 $\text{Cl}^-/1 \text{HCO}_3^-$ και ο PAT-1 1 $\text{Cl}^-/2 \text{HCO}_3^-$ ⁶⁵. Σε μία τελευταία μελέτη έγινε γνωστό ότι ο DRA εκρίνει HCO_3^- ενώ ο PAT-1, υπό συνθήκες, επαναρροφά⁶⁶. Ο PAT-1 είναι αντιμεταφορέας ανιόντων γενικά και μπορεί να μεταφέρει εκτός από Cl^- και HCO_3^- οξαλικά, φορμικά, θειικά και OH^- . Βρίσκεται κυρίως στη νήστιδα, λιγότερο στον ειλεό και ελάχιστα στο κόλο⁶⁵. Η δράση του φαίνεται να ενισχύεται από το pH του εντερικού αυλού. Έτσι το αλκαλικό pH (7,4) φαίνεται να ενισχύει τη δράση του⁶⁶.

Όπως γίνεται κατανοητό, επειδή υπάρχουν 2 μηχανισμοί επανααρρόφησης HCO_3^- , ένας έμμεσος κι ένας άμεσος και 1 μηχανισμός έκκρισης ανάλογα με τις συνθήκες μπορεί να υπάρχει, είτε επανααρρόφηση HCO_3^- , είτε έκκριση HCO_3^- .

3.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την επανααρρόφηση των διττανθρακικών στο έντερο

Η συγκέντρωση Na^+ του εντερικού αυλού Έχει αποδειχτεί ότι η αύξηση της συγκέντρωσης Na^+ του εντερικού αυλού οδηγεί σε αύξηση της επανααρρόφησης Na^+ και HCO_3^- ⁶⁷. Αυτό μπορεί να γίνει διαμέσου της αύξησης της δράσης του NHE3 μέσω αύξησης της κλίσης συγκέντρωσης μεταξύ του αυλού και του κυττάρου. Δεν είναι γνωστό αν αυξάνεται η δράση του PAT-1, αλλά η έλλειψη Na^+ στον εντερικό αυλό οδηγεί σε δυσλειτουργία του PAT-1, μείωση του ενδοκυτταρίου pH και συρρίκνωση του κυττάρου⁶⁶.

Το pH του εντερικού αυλού Το αλκαλικό pH του εντερικού αυλού όπως και η αυξημένη συγκέντρωση των HCO_3^- σε αυτό οδηγούν σε αύξηση της επανααρρόφησης HCO_3^- διαμέσου αύξησης της δράσης του NHE3, αλλά κυρίως μέσω αύξησης της δράσης του PAT-1 και μείωση του DRA^{66,68}. Σε pH 7,4 υπάρχει σημαντική επανααρρόφηση HCO_3^- ενώ σε pH 6,9 υπάρχει έκκριση.

Το ενδοκυτταριο pH Το ενδοκυτταριο pH φαίνεται να ενισχύει τη δράση του NHE3 και λιγότερο του PAT-1 και να οδηγεί τελικά σε σημαντική επανααρρόφηση HCO_3^- ⁶⁶.

Το αρτηριακό pH Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες για την άμεση επίδραση του αρτηριακού pH στην επανααρρόφηση των HCO_3^- από τη νήστιδα και τον ειλεό^{69,70}. Πάντως οι νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η μείωση του pH αυξάνει την επανααρρόφηση των HCO_3^- ⁷¹.

Η συγκέντρωση Cl^- του εντερικού αυλού Η ύπαρξη Cl^- στον εντερικό αυλό είναι απαραίτητη για την αύξηση της επανααρρόφησης HCO_3^- που προκαλεί η αύξηση του pH του εντερικού αυλού^{66,67}.

Η PCO_2 Η αύξηση της PCO_2 του εντερικού αυλού⁶⁶ αλλά και η αύξηση της PaCO_2 στο αίμα⁷² φαίνεται να αυξάνουν την επανααρρόφηση των HCO_3^- .

Χολινεργική διέγερση Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η χολινεργική εκπόλωση αναστέλλει την επανααρρόφηση HCO_3^- από το 12/δάκτυλο και

τη νήστιδα. Σε μία μελέτη η αναστολή των χολινεργικών εκπολώσεων με ατροπίνη οδήγησε σε αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- ⁷³.

3.2. Μηχανισμοί

Όλες αυτές οι δράσεις στην επαναρρόφηση των HCO_3^- φαίνεται να γίνονται με τη μεσολάβηση ενδοκυττάρων μηχανισμών που ελέγχουν τους μεταφορείς NHE και DRA, PAT-1. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι ο c-AMP, το ενδοκυττάριο Ca^{2+} και ο c-GMP⁷⁴. Αύξηση αυτών των παραγόντων οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των μεταφορέων. Επειδή όμως η δράση των DRA και PAT-1 είναι αντίστροφη, το τελικό αποτέλεσμα της ρύθμισης από αυτούς τους μηχανισμούς δεν μπορεί να ελεγχθεί παρά μόνο πειραματικά. Σίγουρα όταν κάποιος παράγοντας επιδρά στον NHE, υπάρχει επίδραση και στην επαναρρόφηση HCO_3^- αλλά η δράση αυτή μπορεί να αντισταθμιστεί από την επίδραση στους DRA ή PAT-1.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούν οι παράγοντες που επιδρούν στη δραστηριότητα των μεταφορέων αυτών, ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν δεδομένα μόνο για την απορρόφηση Na^+ αλλά όχι για την απορρόφηση ή έκκριση HCO_3^- . Αυτοί οι παράγοντες είναι νευροενδοκρινικοί, εντεροτοξίνες και φάρμακα.

Η ακετυλοχολίνη, το VIP, η ουσία P, η σεροτονίνη, η γουανιλίνη, η ουρογουανιλίνη, τα νατριουρητικά πεπτίδια, η προστακυκλίνη E_2 , η ισταμίνη και η διέγερση των T-λεμφοκυττάρων φαίνεται να αναστέλλουν την ηλεκτροουδέτερη, διαμέσου του NHE3, απορρόφηση Na^+ .

Η νορεπινεφρίνη, η σωματοστατίνη, τα οπιοειδή, το νευροπεπτίδιο Υ, το πεπτίδιο ΥΥ, τα γλυκοκορτικοειδή (όχι τα αλατοκορτικοειδή) και μικρές δόσεις αγγειοτενσίνης-II (AT_2R) φαίνεται να αυξάνουν την ηλεκτροουδέτερη, μέσω του NHE3, απορρόφηση Na^+ .

4. Βιβλιογραφία

1. Boron WF. Acid-base transport by the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol 2006; 17(9): 2368-2382.
2. Rajasekaran SA, Barwe SP, Rajasekaran AK. Multiple functions of Na,K-ATPase in epithelial cells. Semin Nephrol 2005; 25(5): 328-334.
3. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels. Biosci Rep

2004; 24(3): 127-163.

4. Bernardo AA, Bernardo CM, Espiritu DJ, Arruda JA. The sodium bicarbonate cotransporter: structure, function, and regulation. *Semin Nephrol* 2006; 26(5): 352-360.

5. Capasso G, Unwin R, Agulian S, Giebisch G. Bicarbonate transport along the loop of Henle. I. Microperfusion studies of load and inhibitor sensitivity. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 430-437.

6. Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflügers Arch* 2009; 458(1): 137-156.

7. Codina J, DuBose TD Jr. Molecular regulation and physiology of the H⁺,K⁺-ATPases in kidney. *Semin Nephrol* 2006; 26(5): 345-351.

8. Μαυροματίδης Κ. Επαναρρόφηση διπτανθρακικών. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ. Θεσ/νίκη, University Studio Press 2006: 449-454.

9. Weinbaum S, Duan Y, Satlin LM, Wang T, Weinstein AM. Mechanotransduction in the renal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(6): F1220-F1236.

10. Wagner CA, Kovacicova J, Stehberger PA, Winter C, Benabbas C, Mohebbi N. Renal acid-base transport: old and new players. *Nephron Physiol* 2006; 103(1): 1-6.

11. Yamaji Y, Tsuganezawa H, Moe OW, Alpern RJ. Intracellular acidosis activates c-Src. *Am J Physiol* 1997; 272(3 Pt 1): C886-C893.

12. Li S, Sato S, Yang X, Preisig PA, Alpern RJ. Pyk2 activation is integral to acid stimulation of sodium/hydrogen exchanger 3. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1782-1789.

13. Buck J, Levin LR. Physiological sensing of carbon dioxide/bicarbonate/pH via cyclic nucleotide signaling. *Sensors (Basel)* 2011; 11(2): 2112-2128.

14. Tresguerres M, Levin LR, Buck J. Intracellular cAMP signaling by soluble adenylyl cyclase. *Kidney Int* 2011; 79(12): 1277-1288.

15. Chang JC, Oude-Elferink RP. Role of the bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase in pH sensing and metabolic regulation. *Front Physiol* 2014; 10(5): 42.

16. Akiba T, Rocco VK, Warnock DG. Parallel adaptation of the rabbit renal cortical sodium/proton antiporter and sodium/bicarbonate cotrans-

porter in metabolic acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 1987; 80(2): 308-315.

17. Rahman N, Buck J, Levin LR. pH sensing via bicarbonate-regulated «soluble» adenylyl cyclase (sAC). *Front Physiol* 2013; 25; 4: 343.

18. Bobulescu IA, Moe OW. Na^+/H^+ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin Nephrol* 2006; 26(5): 334-344.

19. Soleimani M, Burnham CE. Physiologic and molecular aspects of the $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ cotransporter in health and disease processes. *Kidney Int* 2000; 57(2): 371-384.

20. Ruiz OS, Arruda JA, Talor Z. $\text{Na}-\text{HCO}_3^-$ cotransport and $\text{Na}-\text{H}$ antiporter in chronic respiratory acidosis and alkalosis. *Am J Physiol* 1989; 256(3 Pt 2): F414-F420.

21. Amlal H, Habo K, Soleimani M. Potassium deprivation upregulates expression of renal basolateral $\text{Na}(+)-\text{HCO}_3(-)$ cotransporter (NBC-1). *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279(3): F532-F543.

22. Soleimani M, Bergman JA, Hosford MA, McKinney TD. Potassium depletion increases luminal Na^+/H^+ exchange and basolateral $\text{Na}^+:\text{CO}_3=\text{HCO}_3^-$ cotransport in rat renal cortex. *J Clin Invest* 1990; 86(4): 1076-1083.

23. Simpson AM, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis with severe hypokalaemia, probably caused by colonic $\text{H}(+)-\text{K}(+)-\text{ATPase}$ deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 84(6): 504-507.

24. Kurtzman NA. Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume. *J Clin Invest* 1970; 49(3): 586-595.

25. Needle MA, Kaloyanides GJ, Schwartz WB. The effects of selective depletion of hydrochloric acid on acid-base and electrolyte equilibrium. *J Clin Invest* 1964; 43: 1836-1846.

26. Kassirer JP, Schwartz WB. Correction of metabolic alkalosis in man without repair of potassium deficiency. A re-evaluation of the role of potassium. *Am J Med* 1966; 40(1): 19-26.

27. Kassirer JP, Berkman PM, Lawrenz DR, Schwartz WB. The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man. *Am J Med* 1965; 38: 172-189.

28. Wang X, Armando I, Upadhyay K, Pascua A, Jose PA. The regulation of proximal tubular salt transport in hypertension: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(5): 412-420.

29. Wang T, Egbert AL Jr, Aronson PS, Giebisch G. Effect of metabolic acidosis on NaCl transport in the proximal tubule. *Am J Physiol* 1998; 274(6 Pt 2): F1015-F1019.
30. Good DW, George T, Watts BA 3rd. High sodium intake increases HCO₃⁻ absorption in medullary thick ascending limb through adaptations in basolateral and apical Na⁺/H⁺ exchangers. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(2): F334-F343.
31. Bidet M, Merot J, Tauc M, Poujeol P. Na⁺-H⁺ exchanger in proximal cells isolated from kidney. II. Short-term regulation by glucocorticoids. *Am J Physiol* 1987; 253(5 Pt 2): F945-F951.
32. Bobulescu IA, Dwarkanath V, Zou L, Zhang J, Baum M, Moe OW. Glucocorticoids acutely increase cell surface Na⁺/H⁺ exchanger-3 (NHE3) by activation of NHE3 exocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(4): F685-F691.
33. Ali R, Amlal H, Burnham CE, Soleimani M. Glucocorticoids enhance the expression of the basolateral Na⁺:HCO₃⁻ cotransporter in renal proximal tubules. *Kidney Int* 2000; 57(3): 1063-1071.
34. Horita S, Nakamura M, Shirai A, et al. Regulatory roles of nitric oxide and angiotensin II on renal tubular transport. *World J Nephrol* 2014; 3(4): 295-301.
35. Haithcock D, Jiao H, Cui XL, Hopfer U, Douglas JG. Renal proximal tubular AT2 receptor: signaling and transport. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(Suppl 11): S69-S74.
36. Houillier P, Chambrey R, Achard JM, Froissart M, Poggioli J, Pailard M. Signaling pathways in the biphasic effect of angiotensin II on apical Na/H antiport activity in proximal tubule. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1496-1505.
37. Gonzalez-Vicente A, Garvin JL. Angiotensin II-induced hypertension increases plasma membrane Na pump activity by enhancing Na entry in rat thick ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(9): F1306-F1314.
38. Wu P, Wang M, Luan H, et al. Angiotensin II stimulates basolateral 10-pS Cl channels in the thick ascending limb. *Hypertension* 2013; 61(6): 1211-1217.
39. Laghmani K, Preisig PA, Moe OW, Yanagisawa M, Alpern RJ. Endothelin-1/endothelin-B receptor-mediated increases in NHE3 activity in

chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 2001; 107(12): 1563-1569.

40. Wesson DE. Reduced bicarbonate secretion mediates increased distal tubule acidification induced by dietary acid. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 2): F670-F678.

41. Garvin JL, Herrera M, Ortiz PA. Regulation of renal NaCl transport by nitric oxide, endothelin, and ATP: clinical implications. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 359-376.

42. Azarani A, Goltzman D, Orlowski J. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide inhibit the apical Na^+/H^+ exchanger NHE-3 isoform in renal cells (OK) via a dual signaling cascade involving protein kinase A and C. *J Biol Chem* 1995; 270(34): 20004-20010.

43. Collazo R, Fan L, Hu MC, Zhao H, Wiederkehr MR, Moe OW. Acute regulation of Na^+/H^+ exchanger NHE3 by parathyroid hormone via NHE3 phosphorylation and dynamin-dependent endocytosis. *J Biol Chem* 2000; 275(41): 31601-31608.

44. Marcos Morales M, Purchio Brucoli HC, Malnic G, Gil Lopes A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol Cell Biochem* 1996; 154(1): 17-21.

45. Liu F, Gesek FA. $\alpha(1)$ -Adrenergic receptors activate NHE1 and NHE3 through distinct signaling pathways in epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(3): F415-F425.

46. Nord EP, Howard MJ, Hafezi A, Moradeshagi P, Vaystub S, Insel PA. Alpha 2 adrenergic agonists stimulate Na^+/H^+ antiport activity in the rabbit renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1987; 80(6): 1755-1762.

47. Klisic J, Zhang J, Nief V, Reyes L, Moe OW, Ambühl PM. Albumin regulates the Na^+/H^+ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3008-3016.

48. Di Sole F, Cerull R, Babich V, et al. Acute regulation of Na^+/H^+ exchanger NHE3 by adenosine $\text{A}(1)$ receptors is mediated by calcineurin homologous protein. *J Biol Chem* 2004; 279(4): 2962-2974.

49. Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(2): F499-F509.

50. Cabado AG, Yu FH, Kapus A, Lukacs G, Grinstein S, Orlowski J. Distinct structural domains confer cAMP sensitivity and ATP dependence

to the Na^+/H^+ exchanger NHE3 isoform. *J Biol Chem* 1996; 271(7): 3590-3599.

51. Ozono R, O'Connell DP, Wang ZQ, et al. Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney. *Hypertension* 1997; 30(3 Pt 2): 725-729.

52. Wang X, Villar VA, Armando I, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Dopamine, kidney, and hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(12): 2131-2146.

53. Du Z, Yan Q, Wan L, Weinbaum S, Weinstein AM, Wang T. Regulation of glomerulotubular balance. I. Impact of dopamine on flow-dependent transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303(3): F386-F395.

54. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases Na^+ - H^+ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991; 260(5 Pt 2): F695-F703.

55. Klisic J, Hu MC, Nief V, et al. Insulin activates Na^+/H^+ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(3): F532-F539.

56. Ruiz OS, Qiu YY, Cardoso LR, Arruda JA. Regulation of the renal $\text{Na}-\text{HCO}_3$ cotransporter: IX. Modulation by insulin, epidermal growth factor and carbachol. *Regul Pept* 1998; 77(1-3): 155-161.

57. Nath SK, Hang CY, Levine SA, et al. Hyperosmolarity inhibits the Na^+/H^+ exchanger isoforms NHE2 and NHE3: an effect opposite to that on NHE1. *Am J Physiol* 1996; 270(3 Pt 1): G431-G441.

58. Ambühl P, Amemiya M, Preisig PA, Moe OW, Alpern RJ. Chronic hyperosmolality increases NHE3 activity in OKP cells. *J Clin Invest* 1998; 101(1): 170-177.

59. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 1119-1182.

60. Maxwell JD, Watson WC, Watt JK, Ferguson A. Radiotelemetering studies of jejunal pH before and after vagotomy and pyloroplasty. *Gut* 1968; 9(5): 612-616.

61. Turnberg LA, Bieberdorf FA, Morawski SG, Fordtran JS. Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium, and hydrogen transport in the human ileum. *J Clin Invest* 1970; 49(3): 557-567.

62. Turnberg LA, Fordtran JS, Rector FC. Bicarbonate absorption in

the human jejunum. *Gut* 1969; 10(5): 415.

63. Turnberg LA, Fordtran JS, Carter NW, Rector FC Jr. Mechanism of bicarbonate absorption and its relationship to sodium transport in the human jejunum. *J Clin Invest* 1970; 49(3): 548-556.

64. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med* 2013; 34(2-3): 494-515.

65. Shcheynikov N, Wang Y, Park M, et al. Coupling modes and stoichiometry of Cl-/HCO₃⁻ exchange by slc26a3 and slc26a6. *J Gen Physiol* 2006; 127(5): 511-524.

66. Xia W, Yu Q, Riederer B, et al. The distinct roles of anion transporters Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1) in fluid and electrolyte absorption in the murine small intestine. *Pflugers Arch* 2014; 466(8): 1541-1556.

67. Hubel KA. Effect of luminal sodium concentration on bicarbonate absorption in rat jejunum. *J Clin Invest* 1973; 52(12): 3172-3179.

68. Podesta RB, Mettrick DF. HCO₃⁻ transport in rat jejunum: relationship to NaCl and H₂O transport in vivo. *Am J Physiol* 1977; 232(1): E62-E68.

69. Wagner JD, Kurtin P, Charney AN. Effect of systemic acid-base disorders on ileal intracellular pH and ion transport. *Am J Physiol* 1986; 250(5 Pt 1): G588-G593.

70. Vaccarezza SG, Charney AN. Acid-base effects on ileal sodium chloride absorption in vitro. *Am J Physiol* 1988; 254(3 Pt 1): G329-G333.

71. Charney AN, Egnor RW. NaCl absorption in the rabbit ileum. Effect of acid-base variables. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 403-409.

72. DeSoignie R, Sellin JH. Acid-base regulation of ion transport in rabbit ileum in vitro. *Gastroenterology* 1990; 99(1): 132-141.

73. Mellander A, Sjövall H. Indirect evidence for cholinergic inhibition of intestinal bicarbonate absorption in humans. *Gut* 1999; 44(3): 353-360.

74. Kato A, Romero MF. Regulation of electroneutral NaCl absorption by the small intestine. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 261-281.

Ερωτήσεις

1. Η επαναρρόφηση διττανθρακικών στο νεφρό γίνεται κυρίως:

α) Στο σπείραμα;

β) Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;

γ) Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;

δ) Στον άπω νεφρώνα;

2. Η επαναρρόφηση διττανθρακικών στο έντερο γίνεται κυρίως:

α) Στο δωδεκαδάκτυλο;

β) Στη νήστιδα;

γ) Στον ειλεό;

δ) Στο κόλο;

3. Ο μειωμένος εξωκυττάριος όγκος υγρών:

α) Δεν επιδρά στην επαναρρόφηση διττανθρακικών;

β) Αυξάνει την επαναρρόφηση διττανθρακικών;

γ) Μειώνει την επαναρρόφηση διττανθρακικών;

δ) Μειώνει την επαναρρόφηση διττανθρακικών στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;

4. Η ντοπαμίνη προκαλεί στο νεφρό:

α) Αύξηση της επαναρρόφησης διττανθρακικών;

β) Μείωση της επαναρρόφησης διττανθρακικών;

γ) Μειωμένη αποβολή Na^+ ;

δ) Τα α και γ;

5. Ο παράγοντας που επηρεάζει κυρίως την επαναρρόφηση διττανθρακικών στη νήστιδα είναι:

α) Ο εξωκυττάριος όγκος υγρών;

β) Το pH του εντερικού αυλού;

γ) Η αρτηριακή πίεση;

δ) Η αλδοστερόνη;

Απαντήσεις

1. β

2. β

3. β

4. β

5. β

Ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH

Σπυρίδων Μιχαήλ

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Επίδραση του pH στις κυτταρικές λειτουργίες
 - 2.1. Κυτταρικός μεταβολισμός
 - 2.2. Μυϊκή συστολή
 - 2.3. Κυτταροσκελετός
 - 2.4. Διακυτταρική σύνδεση
 - 2.5. Διαμεμβρανική αγωγιμότητα
 - 2.6. Ενδοκυττάριοι μεταφορείς μηνυμάτων
 - 2.7. Άλλες επιδράσεις του ενδοκυττάριου pH στις κυτταρικές λειτουργίες
3. Το ενδοκυττάριο pH (pH_i)
 - 3.1. Το κυτταροπλάσματικό pH (pH_c)
 - 3.2. Το pH των ενδοκυττάριων οργανιδίων
4. Μηχανισμοί διατήρησης της σταθερότητας του pH_c
 - 4.1. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα
 - 4.2. Παραγωγή και κατανάλωση οξέων διαμέσου του μεταβολισμού
 - 4.3. Ενεργητική διαμεμβρανική μεταφορά οξέων και βάσεων
 - 4.3.1. Αντιμεταφορείς κατιόντων - H⁺
 - 4.3.2. Μεταφορείς HCO₃⁻
 - 4.3.3. H⁺-ATPάσες (αντλίες πρωτονίων)
 - 4.3.4. Συμμεταφορείς Na⁺-οργανικών ανιόντων
 - 4.3.5. Αντιμεταφορείς Cl⁻-οργανικών ανιόντων
5. Ρύθμιση του pH_c
6. Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάριου pH (pH_o) στο pH_c
 - 6.1. Μεταβολική οξέωση
 - 6.2. Μεταβολική αλκάλωση
 - 6.3. Αναπνευστική οξέωση
 - 6.4. Αναπνευστική αλκάλωση
7. Παράδοση ενδοκυττάρια οξέωση
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Το pH του κυτταροπλάσματος διατηρείται σαφώς χαμηλότερα (περίπου 7) από το εξωκυττάριο. Πολλά ενδοκυττάρια οργανίδια (μιτοχόνδρια, ενδοσωμάτια, λυσοσώματα, αποθηκευτικά κοκκία) διατηρούν επίπεδα pH διαφορετικό από αυτό του

κυτταροπλάσματος

- Η διατήρηση σταθερού του ενδοκυττάρου pH είναι θεμελιώδους σημασίας, γιατί οι μεταβολές του επιδρούν σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών

- Η κύρια πηγή φόρτισης του κυττάρου με H^+ είναι ο κυτταρικός μεταβολισμός. Η συμμετοχή της παθητικής εισόδου στο κύτταρο H^+ από το εξωκυττάριο περιβάλλον και η διαρροή H^+ από το εσωτερικό των όξινων ενδοκυττάρων οργανιδίων προς το κυτταρόπλασμα είναι μικρή

- Η συμμετοχή των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων στη διατήρηση της σταθερότητας του ενδοκυττάρου pH δεν είναι σημαντική εξαιτίας της πεπερασμένης εξουδετερωτικής τους ισχύος. Η συμβολή τους έγκειται στην άμβλυνση των μεγάλων μεταβολών του ενδοκυττάρου pH σε καταστάσεις οξείας φόρτισης του κυττάρου με οξέα ή αλκάλια

- Η ρύθμιση και διατήρηση της σταθερότητας του ενδοκυττάρου pH επιτελείται διαμέσου μεταφορέων ιόντων που εδράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες

1. Εισαγωγή

Το ενδοκυττάριο pH (pH_e) επηρεάζει καθοριστικά το σύνολο σχεδόν των βιολογικών διεργασιών του εσωτερικού περιβάλλοντος των κυττάρων. Το φορτίο και η δομή πολλών μακρομορίων εξαρτώνται από τα υδρογονο-νοϊόντα, τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης ως μεταφορείς ενέργειας από τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Ζωτικές λειτουργίες των τελευταίων, όπως ο μεταβολισμός, το δυναμικό των μεμβρανών, ο πολυμερισμός του κυτταροσκελετού και η μυική συστολή επηρεάζονται άμεσα από τις μεταβολές του pH_e, οι οποίες συχνά αποτελούν αντίδραση των κυττάρων στην επίδραση εξωτερικών παραγόντων, όπως αυξητικών παραγόντων και νευρομεταβιβαστών⁽¹⁾. Επιπρόσθετα σε πολλά ενδοκυττάρια οργανίδια το pH διαφέρει αυτού του κυτταροπλάσματος, γεγονός μεγάλης σημασίας για τη λειτουργία τους. Τελικά, το σύνολο ποσοτικά των ευαίσθητων στο pH βιολογικών διεργασιών του εξωκυττάρου διαμερίσματος είναι ασύγκριτα μικρότερο από αυτό του ενδοκυττάρου περιβάλλοντος. Συνεπώς η ομαλή λειτουργία του κυττάρου εξαρτάται από την εγκατάσταση και την αυστηρή διατήρηση του pH σε πάρα πολύ στενό εύρος τιμών. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται μηχανισμοί ευαίσθητοι στις μεταβολές του pH που να ανταποκρίνονται στις αποκλίσεις από το φυσιολογικό με τη μεταφορά, παραγωγή ή κατανάλωση πρωτονίων. Τελικά η ομοιοστασία του pH_e επιτυγχάνεται διαμέσου μιας λεπτά και πολύπλοκα συντονισμένης ισορροπίας μεταξύ διεργασιών που εισάγουν και αυτών που εξαγάγουν πρωτόνια από το κύτταρο

και αυτό λαμβάνει χώρα όχι μόνο στο κυτταρόπλασμα, αλλά και στα ενδοκυττάρια οργανίδια.

2. Επίδραση του pH στις κυτταρικές λειτουργίες

Όλες σχεδόν οι κυτταρικές λειτουργίες επηρεάζονται από τις μεταβολές του κυτταροπλασματικού:

pH (pH_K), αλλά και το αντίστροφο είναι αληθές.

2.1. Κυτταρικός μεταβολισμός

Οι πρωτεΐνες έχουν στο μόριό τους πολλές αρνητικά φορτισμένες ρίζες και μία «ιδεώδη» τρισδιάστατη δομή, που επιτρέπει σ' αυτές να επιτελούν τις σημαντικές τους λειτουργίες. Τα H⁺ εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με το αμινοξύ ιστιδίνη των πρωτεϊνών στο φυσιολογικό pH_K και η αύξηση της [H⁺] αυξάνει τη σύνδεση αυτών με την ιστιδίνη, με αποτέλεσμα μεταβολή του ηλεκτρικού φορτίου του σχήματος και της λειτουργίας των πρωτεϊνών⁽²⁾. Αυτού του είδους οι επιδράσεις έχουν αποδειχτεί για δύο κεντρικής σημασίας στο μεταβολισμό ένζυμα. Το γλυκολυτικό ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση, που μετατρέπει τη φωσφορική φρουκτόζη σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη, εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία σ' ένα εύρος pH (6,5-7,5) και η δραστηριότητά της μειώνεται παράλληλα με την ελάττωση του pH_K⁽³⁾. Ομοίως η μετατροπή της φωσφορυλάσης (που καταλύει το μεταβολισμό του γλυκογόνου) από μη δραστική σε δραστική μορφή αναστέλλεται από τη μείωση του pH_K⁽¹⁾. Η εξάρτηση της δραστηριότητας ενός ενζύμου από το pH συχνά επηρεάζεται από τη συγκέντρωση και άλλων παραγόντων όπως λ.χ. του υποστρώματος της δράσης του, αλλά γενικά η αντίδραση των μεταβολικών ενζύμων στη μείωση του pH είναι η μείωση της δραστηριότητάς τους. Αυτό υποδηλώνει ότι η μείωση του pH_K θα μπορούσε να εμποδίσει την ανάπτυξη ή να θέσει το κύτταρο σε κατάσταση αδράνειας, όπως έχει παρατηρηθεί σε πολλά κύτταρα.

2.2. Μυϊκή συστολή

Είναι γνωστό ότι η μείωση του pH_K επιδρά στην ικανότητα των μυϊκών κυττάρων να παράγουν τάση. Αυτό είναι εμφανές στον καρδιακό μυ, αλλά

και οι σκελετικοί μύες εμφανίζουν μειωμένη συσταλτικότητα σε όξινο pH. Οι πιθανοί μηχανισμοί είναι:

- μεταβολές σε επιφανειακά κανάλια ιόντων με συνέπεια μείωση της κυτταρικής διεγερσιμότητας,
- παρακώλυση της απελευθέρωσης Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο διαμέσου των καναλιών μεταφοράς Ca^{2+} ,
- ανταγωνισμός των H^+ με τα Ca^{2+} στη σύνδεση με την τροπονίνη,
- αναστολή της ΑΤΡάσης των μυικών ινιδίων και
- μείωση της ικανότητας των κυττάρων να παράγουν ΑΤΡ⁽¹⁾.

Η επίδραση του pH στη μυική συστολή θα μπορούσε επίσης να είναι έμμεση. Κατά τη διάρκεια έντονης μυικής δραστηριότητας στα κύτταρα συσσωρεύεται ανόργανος φωσφόρος, από τον οποίο σε χαμηλό pH αυξάνεται η σύνθεση H_2PO_4^- , που αναστέλλει την επανάκτηση μυικής ισχύος κατά τη διάρκεια μυικού κάματος⁽⁴⁾.

2.3. Κυτταροσκελετός

Ο σχηματισμός γέλης από ινίδια ακτίνης συντελείται διαμέσου πρωτεϊνών που συνδέονται με την ακτίνη, λειτουργία εξαρτώμενη από το pH, μεταβολές του οποίου επιδρούν έτσι στο σχήμα και την κινητικότητα των κυττάρων του κυτταροσκελετού⁽⁵⁾. Επίσης μεταβολές στο pH μπορεί να επηρεάζουν τον πολυμερισμό στοιχείων του κυτταροσκελετού, όπως η τουμπουλίνη.

Πρέπει όμως να τονιστεί ότι οι καταστάσεις που προκαλούν μεταβολή του pH συχνά συνοδεύονται από μεταβολές της ενδοκυττάριας $[\text{Ca}^{2+}]$ και από φωσφορυλίωση του κυτταροσκελετού, με συνέπεια να μην είναι πάντοτε σαφές ποιά είναι η πρωταρχική αιτία των επιδράσεων στον κυτταροσκελετό⁽¹⁾.

2.4. Διακυτταρική σύνδεση

Η κυτταρική διασύνδεση διαμέσου των χασματικών συνδέσεων (gap junctions) επηρεάζεται από το pH. Η μείωση του pH αποσυνδέει αυτού του είδους την κυτταρική διασύνδεση, αλλά φαίνεται ότι ο άμεσος υπεύθυνος είναι οι μεταβολές στην ενδοκυττάρια $[\text{Ca}^{2+}]$. Η ρύθμιση της αγωγιμότητας των συνδέσεων αυτών μπορεί να διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο, αλλά ακόμη και σε κύτταρα όπου το Ca^{2+} είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής, οι μεταβολές στο pH πιθανά να επιδρούν στην αγωγιμότητά τους⁽¹⁾.

2.5. Διαμεμβρανική αγωγιμότητα

Η διεγερσιμότητα των νευρικών και μυικών κυττάρων, καθώς και το δυναμικό ηρεμίας όλων των κυττάρων εξαρτάται από την αγωγιμότητα των καναλιών μεταφοράς Na^+ , Ca^{2+} και Cl^- . Η μεταβολή των ηλεκτρικών φορτίων των πρωτεϊνών αυτών των μεταφορέων που επηρεάζονται από τις μεταβολές του pHκ επιδρά στην αγωγιμότητα αυτών των καναλιών⁽¹⁾.

2.6. Ενδοκυττάριοι μεταφορείς μηνυμάτων

Το Ca^{2+} και το cAMP διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην ενδοκυττάρια μεταφορά μηνυμάτων, τα δε επίπεδά τους επηρεάζονται από τις μεταβολές του pHκ. Αύξηση της $[\text{H}^+]$ στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί τον αντιμεταφορέα Ca^{2+} - H^+ στα μιτοχόνδρια με συνέπεια συσσώρευση H^+ στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου και αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]$ στο κυτταρόπλασμα. Η σημαντικότερη όμως αλληλεπίδραση μεταξύ H^+ και Ca^{2+} είναι η συμμετοχή και των δύο ιόντων σε κοινά ρυθμιστικά συστήματα. Έτσι, ανάλογα με τη χημική συγγένεια, η αύξηση της $[\text{H}^+]$ μπορεί να αυξήσει το ενδοκυττάριο Ca^{2+} αντικαθιστώντας αυτό σε ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα⁽⁶⁾. Οι μεταβολές του pHκ επιδρούν στο ενδοκυττάριο Ca^{2+} επηρεάζοντας την σύνδεσή του με την καλμοδουλίνη, όπως επίσης του συμπλέγματος Ca^{2+} -καλμοδουλίνης με άλλες πρωτεΐνες⁽⁶⁾. Μία άλλη οδός μεταφοράς ενδοκυττάρια μηνυμάτων, που περιλαμβάνει το cAMP μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές του pHκ, εξαιτίας της εξάρτησης της δράσης της αδενυλκυκλάσης, που συνθέτει cAMP, από το pH και της κυκλικής νουκλεοτιδικής φωσφοροδιεστεράσης, που υδρολύει το cAMP⁽⁷⁾.

2.7. Άλλες επιδράσεις του ενδοκυττάριου pH στις κυτταρικές λειτουργίες

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μεταβολές του pHε μπορεί να επιδρούν στην ενεργοποίηση, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως επίσης στη ρύθμιση του όγκου των κυττάρων και τη μεταφορά διαφόρων μορίων διαμέσου των μεμβρανών των ενδοκυττάρια οργανιδίων^(8,9).

3. Το ενδοκυττάριο pH (pHe)

Το pHe είναι χαμηλότερο του εξωκυττάριου pH, αλλά υπάρχουν σημα-

ντικές διαφορές μεταξύ του pH_K και του pH των διαφόρων ενδοκυττάρων οργανιδίων.

3.1. Το κυτταροπλασματικό pH (pH_K)

Σύγχρονες τεχνικές μέτρησης του pH έχουν δείξει ότι το pH_K στην πλειονότητα των κυττάρων είναι υψηλότερο από το αναμενόμενο, με βάση την ηλεκτροχημική διαφορά εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών. Σε θερμοκρασία $22^\circ C$ η διαφορά μεταξύ pH_K και εξωκυττάρου pH (pH_o) δίδεται από την εξίσωση του Nerst:

$$V_m = (0,0585V) \times (pH_K - pH_o)$$

όπου V_m είναι η διαφορά δυναμικού⁽¹⁰⁾. Έτσι, εάν τα H^+ ευρίσκονται σε ισορροπία, τότε το pH_K θα έπρεπε να είναι 1 μονάδα χαμηλότερο από το pH_o για κάθε $-58,5 mV$ του δυναμικού της μεμβράνης.

Με pH_o ίσον με 7,4 και V_m ίσον με $-60 mV$ (αρνητικό ενδοκυττάρια) και θεωρώντας ότι τα H^+ κατανέμονται παθητικά δια των κυτταρικών μεμβρανών (δηλαδή είναι σε ισορροπία), το pH_K θα έπρεπε σύμφωνα με την εξίσωση του Nerst να είναι 6,4, τιμή που αντιστοιχεί σε $[H^+]$ πολύ υψηλή με σοβαρές δυσμενείς συνέπειες για τις κυτταρικές λειτουργίες. Στο σκελετικό μυ της σπονδυλικής στήλης για παράδειγμα η V_m είναι περίπου $-90 mV$ και το pH_K 7,1⁽¹¹⁾. Σύμφωνα με την εξίσωση του Nerst και επειδή το pH_o είναι 7,4 το pH_K ισορροπίας υπολογίζεται ίσο με 5,9 δηλαδή πολύ χαμηλότερο από το πραγματικό. Αντιστρόφως, για να είναι σε ισορροπία τα H^+ διαμέσου της μεμβράνης θα έπρεπε το V_m να είναι $-18mV$. Επειδή όμως στην πραγματικότητα το V_m ($-90mV$) είναι πιο αρνητικό, τα H^+ μετακινούνται προς το εσωτερικό του αρνητικά φορτισμένου κυττάρου ωθούμενα από μία ηλεκτροχημική διαφορά $90-18$ ή $72 mV$. Έτσι εάν η μεμβράνη ήταν διαπερατή στα H^+ , η είσοδός τους στα κύτταρα θα αντιπροσώπευε ένα χρόνιο ενδοκυττάριο όξινο φορτίο, που θα έτεινε να μειώνει τα pH_K ⁽¹⁰⁾. Παρά το γεγονός όμως ότι η διαπερατότητα των περισσότερων βιολογικών μεμβρανών στα H^+ είναι πολύ υψηλή ($10^{-3} cm/sec$), η πραγματική ροή είναι πολύ βραδεία λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των ελεύθερων H^+ . Έχει υπολογιστεί ότι η παθητική ροή H^+ στη μυική ίνα του βατράχου προκαλεί μείωση του pH_K μόνο κατά 0,02 μονάδες ανά ώρα, που όμως δεν παύει να αντιπροσωπεύει μία συνεχή φόρτιση του κυττάρου με οξύ⁽¹²⁾. Τα παραπάνω

προϋποθέτουν την αποδοχή παθητικής μετακίνησης των H^+ διαμέσου μη ειδικών οδών. Όπως όμως περιγράφηκε αρχικά σε νευρώνες σαλιγκαριών και στη συνέχεια σε πολλά κύτταρα διαφορετικών ιστών (επιθήλια, συνδετικός ιστός, σκελετικοί μύες, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα, μικρογλοιοκύτταρα), υπάρχουν φορείς H^+ που ενεργοποιούνται από το δυναμικό, αλλά αναστέλλονται από τον Zn^{2+} ^(13,14). Αυτά τα κανάλια είναι κλειστά σε φυσιολογικά επίπεδα V_m , όταν η ηλεκτροχημική διαφορά ευνοεί την παθητική είσοδο H^+ στο κύτταρο. Όμως η έντονη εκπόλωση όχι μόνο αναστρέφει τη διαφορά H^+ ευνοώντας την έξοδο των H^+ από το κύτταρο, αλλά επίσης ανοίγει τα κανάλια⁽¹⁵⁾. Έτσι, εάν το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση υψηλής εκπόλωσης, η λειτουργία αυτών των καναλιών είναι μία οδός εξόδου H^+ από τα κύτταρα⁽¹⁶⁾ δηλαδή αλκαλοποίησης του κυττάρου. Αυτοί οι μεταφορείς αναστέλλονται από δισθενή ιόντα (Zn^{2+} , Cd^{2+}), εμφανίζουν χαμηλή αγωγιμότητα, πτωχή εκλεκτικότητα στα H^+ και μεγάλη εξάρτηση από τη θερμοκρασία, ιδιότητες σπάνιες για μεταφορέα ιόντων. Άλλες επιδράσεις αυτών των καναλιών είναι η συμμετοχή τους στη ρύθμιση της δραστηριότητας της NADPH οξειδάσης κατά τη διάρκεια φαγοκυττάρωσης, η διευκόλυνση της απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα, η ενεργοποίηση του σπέρματος, η ρύθμιση του pH στα επιθήλια των αεραγωγών και η συμμετοχή στη ρύθμιση του pHκ σε κύτταρα, που υφίστανται παρατεταμένη εκπόλωση⁽¹⁾. Συμπερασματικά το pHκ του πλείστου των κυττάρων είναι μεταξύ 6,8 και 7,2 σαφώς αλκαλικότερο από την υπολογιζόμενη τιμή με βάση την ηλεκτροχημική διαφορά H^+ .

3.2. Το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων

Το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων διαφέρει από αυτό του κυτταροπλάσματος και ρυθμίζεται ανεξάρτητα. Σ' αυτά τα οργανίδια περιλαμβάνονται τα μιτοχόνδρια, τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια και οι πυρήνες.

Μιτοχόνδρια Όπως είναι γνωστό η παραγωγή ATP αποτελεί μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες των μιτοχονδρίων, επιτελείται διαμέσου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και περιλαμβάνει μία ενζυμική σειρά δοτών και δεκτών ηλεκτρονίων. Ο κάθε δότης αποδίδει ηλεκτρόνια σε περισσότερο ηλεκτραρνητικό δέκτη, που με τη σειρά του τα μεταφέρει σε άλλο δέκτη πιο ηλεκτραρνητικό. Η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι τα ηλεκτρόνια να αποδοθούν στο O_2 , τον πλέον ηλεκτραρνητικό δέκτη. Η μεταφορά αυτή

απελευθερώνει ενέργεια που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία διαφοράς συγκέντρωσης πρωτονίων διαμέσου της μιτοχονδριακής μεμβράνης⁽¹⁷⁾. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η έξοδος H^+ από το εσωτερικό των μιτοχονδρίων στο κυτταρόπλασμα, που καθιστά τα μιτοχόνδρια αλκαλικότερα σε σχέση μ' αυτό περίπου κατά 0,3-0,5 μονάδες του pH. Έτσι το ενδομιτοχονδριακό pH μπορεί να είναι μεταξύ 7,5 και 8. Επιπρόσθετα αυτή η διαφορά στο pH διατηρείται παρά τη σημαντική προσθήκη οξέων, γεγονός που δείχνει ότι τα μιτοχόνδρια ρυθμίζουν το εσωτερικό τους pH ανεξάρτητα από το pHκ.

Όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια Τα οργανίδια αυτά συμμετέχουν είτε στην ενδοκύττωση, είτε σε εκκριτικές λειτουργίες. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται επικαλυμμένοι πυρήνες, ενδοσωμάτια και λυσοσώματα και στη δεύτερη η συσκευή Golgi και αποθηκευτικά κοκκία για αμίνες και πεπτιδία. Το pH όλων αυτών των οργανιδίων δεν είναι απόλυτα γνωστό, αλλά φαίνεται ότι στα λυσοσώματα κυμαίνεται μεταξύ 4,5 και 5, στα ενδοσωμάτια και τα εκκριτικά κοκκία μεταξύ 5 και 5,7 και στη συσκευή Golgi μεταξύ 5,9 και 6,4⁽¹⁾. Θεωρείται ότι το όξινο περιβάλλον αυτών των οργανιδίων είναι απαραίτητο για τη λειτουργία τους. Η βιοχημική αποδόμηση μακρομορίων είναι η βασική λειτουργία των λυσοσωμάτων και επιτελείται διαμέσου μεγάλου αριθμού πρωτεολυτικών ενζύμων, των οποίων το ιδανικό pH δραστηριότητας είναι 5. Συνεπώς το όξινο pH των λυσοσωμάτων ευνοεί την λειτουργικότητα των ενζύμων αυτών. Τα εκκριτικά κοκκία και μέρος της συσκευής Golgi συσσωρεύουν μακρομόρια για να τα εκκρίνουν και συχνά επεξεργάζονται ή τροποποιούν αυτά τα μόρια. Το όξινο pH σ' αυτά τα κοκκία μπορεί να είναι κρίσιμο και για τις δύο αυτές λειτουργίες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης H^+ με το κυτταρόπλασμα χρησιμοποιείται για συσσώρευση αμινών στα κοκκία που εκκρίνουν αμίνες. Αυτή η συσσώρευση μπορεί να μεσολαβείται από αντιμεταφορείς H^+ -αμινών⁽¹⁾. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η λειτουργία όλων αυτών των οργανιδίων εξαρτάται από τη διατήρηση χαμηλού εσωτερικού pH.

Πυρήνες Οι πυρήνες διαχωρίζονται από το κυτταρόπλασμα με ένα σύστημα διπλής μεμβράνης, που φέρει μεγάλους πόρους διαμέσου των οποίων μεγάλα μακρομόρια διέρχονται εύκολα και επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Εξ αυτού του γεγονότος εθεωρείτο ότι το pH του πυρήνα δεν θα διέφερε σημαντικά από αυτό του κυτταροπλάσματος. Σύγχρονες όμως τεχνικές μέτρησης του pH έχουν δείξει ότι το pH του πυρήνα είναι 0,1 έως 0,5 μονάδες υψηλότερο από το pHκ. Αυτή επιτυγχάνεται διαμέσου Na^+ - H^+ -αντιμεταφορέων που περιέχο-

νται στους πυρήνες και υποδηλεί ενεργητική ρύθμιση του pH διαμέσου των πυρηνικών μεμβρανών⁽¹⁸⁾.

4. Μηχανισμοί διατήρησης της σταθερότητας του pHκ

Οι κυτταρικές μεμβράνες εμφανίζουν υψηλή διαπερατότητα στην παθητική μεταφορά ιόντων. Δεδομένου ότι η ηλεκτροχημική διαφορά H^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης ευνοεί την είσοδο H^+ από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα, αυτό θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα συνεχούς οξינוποίησης του κυτταροπλάσματος. Για λόγους όμως, που ήδη έχουν εκτεθεί (χαμηλή αγωγιμότητα H^+ , πολύ χαμηλή $[H^+]$, εκπόλωση κυτάρων), η συμβολή του παράγοντα αυτού στον καθορισμό των επιπέδων του pHκ είναι ασήμαντη. Το ενδοκυττάριο υγρό περιέχει επίσης ρυθμιστικά συστήματα (κυρίως φωσφορικά και πρωτεΐνες) που συμμετέχουν στην εξουδετέρωση οξέων και βάσεων και συνεπώς μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση σταθερού του pHκ. Όπως όμως θα εκτεθεί στη συνέχεια η συμμετοχή και αυτού του παράγοντα είναι πολύ μικρή. Ο κύριος μηχανισμός διατήρησης και ρύθμισης του pHκ είναι η ενεργητική μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου αντλιών μεταφοράς και συμμεταφοράς ιόντων, οι οποίες εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Το τελικό ενδοκυττάριο φορτίο H^+ είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και κατανάλωσης οξέων από το μεταβολισμό και της ενεργητικής απομάκρυνσής τους από τα κύτταρο.

4.1. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα

Η ολική εξουδετερωτική ισχύς ($I_{ολ}$) των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων συνίσταται από το άθροισμα της ισχύος των διαφόρων ασθενών οξέων και βάσεων, που περιλαμβάνουν τα φωσφορικά και τις πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων ($I_{οβ}$) και από αυτή των HCO_3^- ($I_{HCO_3^-}$). Η τιμή της σταθεράς ιονισμού των πλείστων ασθενών οξέων και βάσεων του κυττάρου απέχει σημαντικά (προς τα επάνω ή προς τα κάτω) από το φυσιολογικό pHκ. Συνεπώς η $I_{οβ}$ στο pHκ (10-20mM σε pH 7,2) είναι χαμηλή, που μπορεί όμως να αυξηθεί σε ακραίες καταστάσεις (40 mM σε pH 6,4)⁽¹⁸⁾. Αυτή η εμφανώς ατελής δράση ενισχύεται από το δεύτερο συστατικό της $I_{ολ}$. Τα κύτταρα των θηλαστικών εκτίθενται συνεχώς στο CO_2 , το οποίο δεν φέρει φορτίο και ταχύτητα διέρχεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών⁽¹⁹⁾ και

η σύνδεσή του με H_2O αποδίδει τελικά HCO_3^- , ένα ισχυρό ρυθμιστικό. Στην επικρατούσα Pco_2 (37 mmHg) η Hco_3^- συνεισφέρει 27 mM στην $\text{I}_{\text{ολ}}$ σε pH 7,1. Η $\text{I}_{\text{ολ}}$ ($\text{I}_{\text{οβ}} + \text{Hco}_3^-$) μειώνει τις μεταβολές του pHκ σε οξείες καταστάσεις φόρτισης του κυττάρου με H^+ , αλλά είναι ανεπαρκής στην αντιστάθμιση διαρκούς φορτίου. Απουσία άλλων ρυθμιστικών μηχανισμών, η συνεχής παραγωγή διαμέσου του μεταβολισμού οξέων μαζί με τη σύγχρονη μεταφορά ιόντων (H^+ , OH^- , HCO_3^-) ταχέως καταναλώνουν τα ρυθμιστικά, που είναι πεπερασμένα. Συνεπώς άλλοι μηχανισμοί απαιτούνται για τη μακροχρόνια εξασφάλιση της ομοιοστασίας του pHκ.

4.2. Παραγωγή και κατανάλωση οξέων διαμέσου του μεταβολισμού

Οι μεταβολικές αντιδράσεις διαμέσου των οποίων παράγονται H^+ είναι η παραγωγή CO_2 , η γλυκόλυση (με την παραγωγή γαλακτικού και πυρουβικού), ο σχηματισμός φωσφορικής κρεατίνης, η υδρόλυση του ATP, η λιπόλυση, η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, η παραγωγή υπεροξειδίων και οι αντιδράσεις της οδού παράκαμψης της μονοφωσφορικής εξόζης. Όταν οι παραπάνω αντιδράσεις οδεύουν προς αντίθετη κατεύθυνση λαμβάνει χώρα κατανάλωση H^+ και τα κύτταρα αλκαλοποιούνται^(11,20). Όταν τα κύτταρα είναι σε σταθερή κατάσταση αυτές οι αντιδράσεις εξισορροπούνται και τα επίπεδα των κυτταρικών μεταβολιτών (ATP, φωσφορική κρεατίνη, CO_2 , γαλακτικό) διατηρούνται σταθερά, με συνέπεια το pHκ να μη μεταβάλλεται. Σε αρκετές όμως, συνήθως παροδικές καταστάσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να καταλήξουν σε συσσώρευση αυτών των μεταβολιτών και να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές του pHκ. Για παράδειγμα κατά τη διάρκεια περιόδου ιστικής ισχαιμίας παρατηρείται συσσώρευση γαλακτικού και CO_2 και ταυτόχρονη υδρόλυση του ATP, που έχουν ως αποτέλεσμα μείωση του pHκ. Από την άλλη μεριά, η υδρόλυση της φωσφορικής κρεατίνης κατά τη διάρκεια ισχαιμίας καταναλώνει H^+ και αμβλύνει την οξינוποίηση του κυττάρου⁽¹⁾. Άλλο ένα παράδειγμα επίδρασης του μεταβολισμού στο pHκ είναι η αρχική οξינוποίηση που παρατηρείται κατά την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων με διάφορους εστέρες. Η τελευταία διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίων διαμέσου της ενεργοποίησης της παράκαμψης της οδού της μονοφωσφορικής εξόζης με συνέπεια αυξημένη παραγωγή $\text{H}^{+(21)}$. Όσο αφορά τα ενδοκυττάρια οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα, δεν ασκούν επίδραση στο pHκ, όταν βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση. Κατά τη διάρκεια όμως παθολογικών καταστάσεων, όπου τα

μιτοχόνδρια ή τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια υφίστανται διαρροές του εσωτερικού τους περιεχομένου προς το κυτταρόπλασμα ή τα μιτοχόνδρια προσλαμβάνουν Ca^{2+} με ανταλλαγή H^+ μπορεί το pHκ να μεταβάλλεται. Κάτω όμως από φυσιολογικές καταστάσεις αυτά τα οργανίδια ελάχιστα συνεισφέρουν στη διατήρηση σταθερού του pHκ ιδιαίτερα εξαιτίας του μικρού όγκου τους⁽¹¹⁾.

4.3. Ενεργητική διαμεμβρανική μεταφορά οξέων και βάσεων

Η ενεργητική μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών διενεργείται από εξειδικευμένα πρωτεϊνικά μόρια των μεμβρανών, που μπορούν να ταξινομηθούν σε πέντε ομάδες:

- αντιμεταφορείς κατιόντων- H^+ ,
- μεταφορείς HCO_3^- ή CO_3^{2-} ,
- αντλίες πρωτονίων (H^+ - ATPάσες),
- συμμεταφορείς ανιονικών βάσεων και Na^+ και
- αντιμεταφορείς ανιονικών βάσεων- Cl^- .

4.3.1. Αντιμεταφορείς κατιόντων- H^+

Ο σημαντικότερος και ο περισσότερο μελετηθείς αντιμεταφορέας κατιόντων- H^+ είναι ο Na^+ - H^+ αντιμεταφορέας (NHE). Διεγείρεται από τη μείωση του pHκ (ενδοκυττάρια οξינוποίηση) και ανταποκρίνεται εξάγοντας ένα H^+ από το κύτταρο για ένα Na^+ που εισάγει⁽¹⁾ (στοιχειομετρικά 1:1, που σημαίνει ότι είναι ηλεκτροουδέτερος, δηλαδή δεν μεταφέρει καθαρό ηλεκτρικό φορτίο). Σήμερα είναι γνωστές οκτώ τουλάχιστον ισομορφές του NHE στα θηλαστικά, που διαφέρουν ως προς το μοριακό βάρος και την κατανομή στα διάφορα κύτταρα. Η βασική δομή όλων των ισομορφών είναι όμοια και περιλαμβάνει δύο μείζονες περιοχές (domains), μία διαμεμβρανική και μία κυτταροπλασματική. Στην πραγματικότητα πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες^(1,10,11). Η κυτταροπλασματική περιοχή (C-terminal με 300 αμινοξέα) φέρει διαθέσιμες θέσεις φωσφορυλίωσης της σερίνης και θεωρείται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση του NHE, ενώ η διαμεμβρανική περιοχή είναι υπεύθυνη για την αντιμεταφορά Na^+ και H^+ ⁽²²⁾. Έχει διαπιστωθεί ότι πολλοί παράγοντες ενεργοποιούν τον NHE, όπως ορμόνες, νευρομεταβιαστές, αυξητικοί παράγοντες, καθώς και εξωκυττάρια ουσία. Οι περισσότεροι από αυτούς ενεργοποιούν τον NHE με φωσφορυλίωση θέσεων στο

C-terminal άκρο ή διαμέσου σύνδεσης μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης με τον μεταφορέα ή του συμπλέγματος Ca^{2+} -καλμοδουλίνη σε μία αυτοανασταλτική περιοχή (domain) στο μεταφορέα. Η ενεργοποίηση συχνά συνοδεύεται από αύξηση της χημικής συγγένειας των εσωτερικών θέσεων σύνδεσης του NHE με το H^+ ή με αλληλεπίδραση του μεταφορέα με τον κυτταροσκελετό ή σχετίζεται με μείωση του όγκου του κυττάρου^(23,24,25). Η οξινοποίηση του κυττάρου αυξάνει δραματικά την ενεργοποίηση του NHE. Πολλές οδοί ενεργοποίησης του NHE εξαρτώνται από το ερέθισμα, όπως η αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και η αύξηση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C, που προκαλούνται από τον αυξητικό παράγοντα⁽²²⁾. Η επίδραση της μείωσης του όγκου των κυττάρων φαίνεται ότι εξαρτάται από το ATP και το GTP⁽¹⁾.

Ο άλλος μείζων αντιμεταφορέας κατιόντων- H^+ είναι ο K^+ - H^+ αντιμεταφορέας, ο οποίος εναλλάσσει ενδοκυττάριο K^+ με εξωκυττάριο H^+ και προκαλεί ενδοκυττάρια οξινοποίηση. Έχει βρεθεί σε εμπύρνηνα ερυθρά αιμοσφαίρια και ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια ρύθμισης του όγκου του κυττάρου, καθώς επίσης σε επιθηλιακά μελάχρωα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς όπου ρυθμίζει το pHκ σε καταστάσεις φόρτισης με αλκάλεια^(1,10).

4.3.2. Μεταφορείς HCO_3^-

Αποτελούν μία ομάδα πρωτεϊνών, που λειτουργούν ως μεταφορείς HCO_3^- (ή συγγενών μορίων, όπως CO_3^{2-}) και διακρίνονται σε τρεις μείζονες τύπους:

- Cl^- - HCO_3^- αντιμεταφορείς (AE),
- $(\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-)$ - Cl^- αντιμεταφορείς (NDCBE) και
- $\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$ συμμεταφορείς (NBC)⁽¹⁾.

Ο AE έχει μελετηθεί περισσότερο στα ερυθροκύτταρα, είναι ηλεκτροουδέτερος και ανταλλάσσει ένα ενδοκυττάριο HCO_3^- με ένα εξωκυττάριο Cl^- (στοιχειομετρική σχέση 1:1) αν και διάφορα άλλα ιόντα, όπως το SO_4^{2-} μπορεί να μεταφέρονται σε ειδικές καταστάσεις. Ο αντιμεταφορέας αυτός έχει αρκετές ισομορφές⁽²⁶⁾. Ο AE1 εμφανίζει ευρεία κατανομή, έχει το μικρότερο μοριακό βάρος και έχει μελετηθεί κυρίως στα ερυθροκύτταρα. Ο AE2 εμφανίζει την ευρύτερη κατανομή, αλλά επικρατεί στο χοριοειδές πλέγμα και στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια αλκαλοποίησης του κυττάρου και εξαγάγει ένα HCO_3^- από το κύτταρο εισάγοντας ένα Cl^- από το εξωκυττάριο διαμέρισμα αποκαθιστώντας το pHκ⁽²⁷⁾. Επίσης

μπορεί να συμβάλλει στη ρύθμιση του ενδοκυττάριου Cl^- . Η λειτουργία του AE3 δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί και εμφανίζει πολύ περιορισμένη κατανομή στην καρδιά και το κεντρικό νευρικό σύστημα⁽²⁸⁾.

Ο $(\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-)\text{-Cl}^-$ -αντιμεταφορέας είχε περιγραφεί αρχικά ως ένα σύστημα μεταφοράς ρυθμιστικό του pH σε παρασκευάσματα νεύρων και μυών ασπονδύλων, αλλά αργότερα βρέθηκε σε ευρύ φάσμα κυττάρων. Είναι ηλεκτροουδέτερος και αλκαλοποιεί τα κύτταρα σε καταστάσεις φόρτισης αυτών με οξύ με την εξουδετέρωση στο κυτταρόπλασμα δύο ισοδυνάμων οξέος, γεγονός που θα μπορούσε να επιτευχθεί με:

- την εισαγωγή στο κύτταρο δύο HCO_3^- ,
- την εισαγωγή ενός HCO_3^- με ταυτόχρονη εξαγωγή ενός H^+ και
- την εισαγωγή ενός $\text{NaCO}_3^{-(1,10,11,29)}$.

Στα κεφαλόποδα έχει διαπιστωθεί ότι εναλλάσσει NaCO_3^- με Cl^- , ενώ στις μυϊκές ίνες αρθροπόδων υπάρχει άλλη παραλλαγή, που δείχνει ότι αυτός ο μεταφορέας έχει τουλάχιστον δύο ισομορφές.

Ο NBC ταυτοποιήθηκε αρχικά στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια σε πολλά άλλα κύτταρα. Μεταφέρει ένα Na^+ με ένα, δύο ή τρία HCO_3^- αναλόγως του κυττάρου, όπου βρίσκεται. Στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων συμμετέχει στην επαναρρόφηση των HCO_3^- , εξάγοντας στο διάμεσο χώρο τα σχηματιζόμενα μέσα στα κύτταρα HCO_3^- διαμέσου της πλευρικής μεμβράνης. Σε άλλα κύτταρα εισάγει HCO_3^- στα κύτταρα και συμμετέχει στην ρύθμιση του pH σε καταστάσεις φόρτισης των κυττάρων με οξύ. Ο νεφρικός NBC έχει υποθεθεί ότι μεταφέρει ένα Na^+ με ένα HCO_3^- και ένα CO_3^{2-} ^(26,30).

4.3.3. H^+ -ΑΤΡάσες (αντλίες πρωτονίων)

Στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς και άπω νεφρικών σωληναρίων, στα μακροφάγα, στα ουδετερόφιλα, στους οστεοβλάστες, σε νεοπλασματικά κύτταρα, σε βλεννώδη κύτταρα του εντέρου και στις μεμβράνες ενδοκυτταρίων οργανιδίων έχει βρεθεί μία κενοτοπιώδους τύπου ηλεκτρογενής αντλία H^+ (V αντλία), που συντίθεται από δύο βασικά τμήματα, V_1 και $\text{V}_2^{(1,10,11)}$. Το V_1 που περιλαμβάνει πέντε διαφορετικές υποομάδες συμμετέχει στη μεταφορά H^+ διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το V_2 τμήμα, που περιλαμβάνει οκτώ τουλάχιστον υποομάδες, συμμετέχει στην υδρόλυση του ATP και περιέχει τις θέσεις σύνδεσης με καταλυτικά νουκλεοτίδια. Ανοσοϊστολογικές μελέτες με τη χρήση αντισωμάτων στοχευμένων κατά

διαφόρων υποομάδων της αντλίας H^+ έχουν αναδείξει έκφραση της αντλίας σε ολόκληρο το νεφρώνα και στις δύο πλευρές της σωληναριακής μεμβράνης. Στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια η αντλία H^+ εντοπίζεται στην αυλική μεμβράνη των α -εμβόλιμων κυττάρων, που εκκρίνουν H^+ και στην πλευρική μεμβράνη των β -εμβόλιμων κυττάρων, που εκκρίνουν HCO_3^- . Επίσης κενοτοπιώδεις αντλίες H^+ βρίσκονται στην αυλική μεμβράνη των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Η μεταφορά H^+ από αυτή την αντλία δεν συνδυάζεται με κίνηση άλλου ιόντος που θα ισορροπούσε το ηλεκτρικό φορτίο, δηλαδή η αντλία είναι ηλεκτρογενής. Επειδή λειτουργεί διαμέσου της υδρόλυσης του ATP, που προσφέρει σημαντικές ποσότητες ενέργειας, είναι ικανή να εγκαταστήσει μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης H^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Για παράδειγμα, εάν το δυναμικό διαμέσου της μεμβράνης ήταν μηδέν, η αντλία H^+ θα μπορούσε να εγκαταστήσει διαφορά τριών μονάδων του pH. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζει, συγκριτικά με άλλους μεταφορείς H^+ , χαμηλούς ρυθμούς μεταφοράς. Έτσι η αντλία εκφράζεται σε επιθηλία που χρειάζονται ένα μεταφορέα υψηλής κλίσης H^+ , αλλά χαμηλής δραστηριότητας (high gradient/ low capacity). Η αντλία H^+ συμμετέχει στη ρύθμιση του pH σε πολλά κύτταρα, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα, οστεοκλάστες και νεφρικά, νευρογλοιακά και επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς^(31,32).

4.3.4. Συμμεταφορείς Na^+ -οργανικών ανιόντων

Τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων διαφόρων οργανισμών εκφράζουν συμμεταφορείς Na^+ -οργανικών ανιόντων που μεσολαβούν στην εισαγωγή στο κύτταρο ενός Na^+ μαζί με τη συνοδό βάση ενός ασθενούς οργανικού οξέος (όπως το γαλακτικό και το οξικό), η οποία μέσα στο κύτταρο συνδέεται με H^+ προκαλώντας αλκαλοποίηση του pH. Αυτά τα συστήματα μεταφοράς αποτελούν ουσιαστικά τμήματα μηχανισμών μεταφοράς οργανικών μορίων και θα πρέπει να θεωρείται ότι μάλλον επιδρούν στο pH παρά ότι το ρυθμίζουν^(1,10,11).

4.3.5. Αντιμεταφορείς Cl^- -οργανικών ανιόντων

Αυτά τα συστήματα έχουν περιγραφεί στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και μεταφέρουν οργανικά ανιόντα σε ανταλλαγή ανιόντων, όπως Cl^- και OH^- . Ως μέρος του μηχανισμού επα-

ναρρόφησης του NaCl στην αυλική μεμβράνη του εγγύς σωληναρίου ο μεταφορέας αυτής εισάγει ένα Cl⁻ στο κύτταρο και εξάγει ένα ανιόν του φορμικού οξέος⁽³³⁾. Αυτή η διαδικασία προκαλεί μάλλον οξינוποίηση του κυττάρου. Άλλοι τέτοιοι μεταφορείς όμως εμπλέκονται στη μετακίνηση και άλλων οργανικών ανιόντων, όπως ουρικού και οξαλικού και προκαλούν αλκαλοποίηση του κυττάρου.

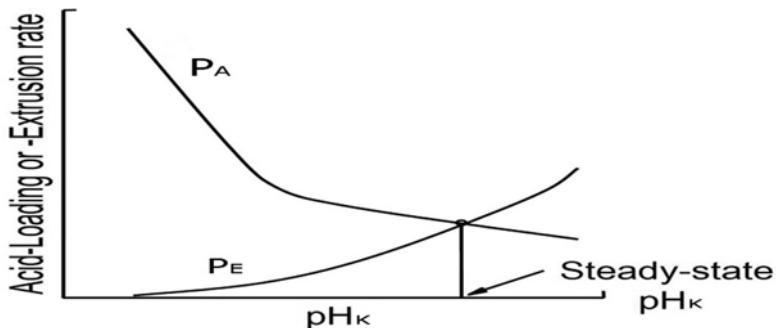
5. Ρύθμιση του pH_K

Είναι προφανές ότι το pH_K θα παραμένει σταθερό όσο ο ρυθμός απομάκρυνσης των οξέων από το κύτταρο (PA) θα είναι ίσος με το ρυθμό εισόδου οξέων (PE). Το pH_K θα αυξάνεται εάν ο PA υπερέχει του PE και θα μειώνεται εάν ο PE υπερέχει του PA. Ο ρυθμός μεταβολής του pH_K είναι ανάλογος της διαφοράς μεταξύ PA και PE, του λόγου της επιφάνειας προς τον όγκο του κυττάρου (λ) και αντιστρόφως ανάλογος της εξουδετερωτικής ισχύος των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών (I) σύμφωνα με την εξίσωση:

$$dpH_K/dt = \lambda/I (PA - PE)^{(10)}$$

Εάν PA = PE, τότε $dpH_K/dt = 0$ και το κύτταρο είναι σε σταθερή κατάσταση. Εάν PA > PE, το pH_K θα αυξηθεί επειδή το dpH_K/dt θα είναι μεγαλύτερο του μηδενός και ο ρυθμός της αλκαλοποίησης θα αυξάνει ανάλογα με το μέγεθος της διαφοράς PA και PE. Εάν ο PA και PE είναι άνισοι, τότε ο ρυθμός μεταβολής του pH_K πρέπει να είναι ανάλογος προς το λ. Έτσι οι παροδικές μεταβολές του pH_K τείνουν να είναι ταχύτερες στα μικρότερα κύτταρα. Τελικά ο ρυθμός μεταβολής του pH_K πρέπει να επηρεάζεται από την I. Εάν η τελευταία ήταν άπειρη, τότε το pH_K θα ήταν σταθερό, ανεξάρτητα από τους PA και PE. Αντίθετα εάν η I προσεγγίζει το μηδέν, τότε ακόμη και μικρή διαφορά μεταξύ PA και PE θα προκαλούσε ταχύτατη μεταβολή στο pH_K. Η ενδοκυττάρια εξουδετέρωση είναι σημαντική για τα κύτταρα επειδή μειώνει το μέγεθος της μεταβολής του pH_K που προκαλείται από οξεία φόρτιση με οξέα ή αλκάλια. Επειδή όμως η εξουδετερωτική ισχύς των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών είναι πεπερασμένη, η ενδοκυττάρια εξουδετέρωση δεν μπορεί να επαναφέρει τα pH_K στα φυσιολογικά. Σύμφωνα με την προηγούμενη εξίσωση η I επιδρά μόνο στο ρυθμό ανάκτησης του pH_K μετά από οξεία φόρτιση του κυττάρου με οξύ. Συνεπώς η I δεν συμμετέχει στη διατήρηση σταθερού του pH_K παρά μόνο αποτρέπει μεγάλες διακυμάνσεις. Σε οξεία

φόρτιση του κυττάρου με οξύ (εισαγωγή H^+ ή ενός ασθενούς οξέος που θα προκαλέσει ενδοκυττάρια παραγωγή H^+), το μεγαλύτερο φορτίο των H^+ θα εξουδετερωθεί από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα και το μικρό ποσό των μη εξουδετερωθέντων H^+ θα είναι υπεύθυνο για την πτώση του pH_K . Το τελευταίο μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά μόνο όταν ολόκληρη η ποσότητα των H^+ (ελεύθερα και εξουδετερωθέντα H^+) απομακρυνθούν από το H^+ κύτταρο. Κατά τη διάρκεια της επαναφοράς του pH_K οι μεταφορείς απομακρύνουν τα ελεύθερα H^+ και τα ρυθμιστικά συστήματα μερικώς αναπληρούν τα απομακρυνόμενα H^+ από το κύτταρο. Έτσι, σ' αυτή τη φάση τα προστεθέντα H^+ κινούνται από τα ρυθμιστικά συστήματα προς το κυτταρόπλασμα από όπου οι μεταφορείς τα εξάγουν από το κύτταρο. Εάν δεν υπάρχει ουσιαστική διαταραχή στις λειτουργικές ιδιότητες των μεταφορέων το pH_K θα επανέλθει ακριβώς στην αρχική τιμή. Έτσι, αφ' εαυτών, η οξεία φόρτιση των κυττάρων με οξύ ή αλκαλι προκαλεί μόνο παροδικές μεταβολές στο pH_K .



Εικόνα: Εξάρτηση του κυτταροπλασματικού pH (pH_K) από τους ρυθμούς απομάκρυνσης οξέος από το κύτταρο (P_A) και φόρτισης του κυττάρου με οξύ (P_E)

Στην εικόνα φαίνεται η εξάρτηση του pH_K από το P_A και το P_E ⁽¹⁰⁾. Εάν τροποποιηθεί η εξάρτηση του pH_K από το P_A με τέτοιο τρόπο, ώστε η τομή των καμπυλών των P_A και P_E να μετατοπιστεί, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή του pH_K . Πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ η μεταβολή στη P_A ή και στη P_E καμπύλη απαιτείται για αλλαγή του σταθερού pH_K , οι καμπύλες των P_A και P_E μπορεί να μετακινηθούν χωρίς να επέλθει αλλαγή στο σταθερό pH_K . Για παράδειγμα, εάν υπάρξουν αντισταθμιζόμενες μεταβολές και στις δύο καμπύλες, τότε είναι πιθανό το pH_K να παραμείνει σταθερό, παρά το γεγονός ότι η P_A και P_E έχουν τροποποιηθεί.

6. Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάριου pH (pH_o) στο pH_k

Είναι απόλυτα τεκμηριωμένο ότι μεταβολές στο pH_o μπορεί να επιδρούν στο pH_k ενώ και το αντίστροφο είναι αληθές^(34,35). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ εξω- και ενδοκυττάριου μεταβολισμού των οξέων και βάσεων μεσολαβούνται από αλλαγές στη μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου των μεμβρανών στην οποία περιλαμβάνονται η μη ιονική διάχυση οξέων και βάσεων, η παθητική ροή φορτισμένων οξέων και βάσεων και η μετακίνηση οξέων και βάσεων διαμέσου των διαφόρων μεταφορέων.

6.1. Μεταβολική οξέωση

Οξεία εξωκυττάρια οξινοποίηση, προκαλούμενη από μείωση της [HCO₃⁻] με σταθερά τη Pco₂ αναστέλλει τους μηχανισμούς απομάκρυνσης των οξέων από το κύτταρο, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει τους μηχανισμούς φόρτισης του κυττάρου με οξέα. Αυτές οι κινητικές μεταβολές παράγονται από αλλαγές σε παραμέτρους που καθορίζουν το ρυθμό ή την πυκνότητα των μεταφορέων. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι η σταδιακή, αλλά εμμένουσα πτώση του pH_k. Ο ρυθμός πτώσης του pH_k εξαρτάται από την I και την εξάρτηση του pH_k από τους PA και PE. Η πραγματική τιμή του νέου σταθερού pH_k θα είναι φυσικά ανεξάρτητη από την I⁽³⁶⁾.

6.2. Μεταβολική αλκάλωση

Οξεία εξωκυττάρια αλκαλοποίηση προκαλούμενη από αύξηση της [HCO₃⁻] με σταθερά την Pco₂ επιδρά επί μακρόν στην απομάκρυνση και φόρτιση των κυττάρων με οξύ και στο pH_k σε αντίθετη κατεύθυνση αυτών που προκαλούνται στη μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί σταδιακή αλλά εμμένουσα αύξηση στο pH_k⁽³⁷⁾.

6.3. Αναπνευστική οξέωση

Οξεία εξωκυττάρια οξινοποίηση προκαλούμενη από αύξηση της Pco₂ αναμένεται να μεταβάλλει το pH_k διαμέσου άμεσων και χρόνιων μηχανισμών. Η οξεία επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης προκαλείται από την είσοδο CO₂, που οδηγεί σε ταχεία μείωση του pH_k. Αυτό παριστά οξεία ενδοκυττάρια φόρτιση με οξύ, από την οποία το κύτταρο θα μπορούσε εξ

ολοκλήρου να αποφορτιστεί, εάν οι μηχανισμοί που εισάγουν και εξάγουν H^+ από το κύτταρο δεν επηρεάζονταν σημαντικά από την ταυτόχρονη πτώση του pH_o . Η αναμενόμενη χρόνια επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης ποιοτικά είναι όμοια μ' αυτή της μεταβολικής, δηλαδή αναστολή του PA και διέγερση του PE. Αυτές οι χρόνιες επιδράσεις τείνουν να μειώσουν το $pH_k^{(11)}$. Μετά από οξεία πτώση του pH_k , στην αναπνευστική οξέωση δυνατόν να παρατηρηθούν:

- βραδύτερη αλλά εμμένουσα μείωση του pH_k (χρόνια επίδραση),
- σταθεροποίηση του pH_k ή
- αποκατάσταση του pH_k μερική ή πλήρης, ακόμη και αύξησή του σε επίπεδα υψηλότερα του φυσιολογικού.

Ποια από τις τρεις αυτές καταστάσεις θα παρατηρηθεί, θα εξαρτηθεί από την συσχέτιση μεταξύ PA και PE.

6.4. Αναπνευστική αλκάλωση

Στην αναπνευστική αλκάλωση οι μεταβολές του pH_k και των εμπλεκόμενων μηχανισμών είναι αντίθετες αυτών που παρατηρούνται στην αναπνευστική οξέωση. Η αναμενόμενη χρονική μεταβολή του pH_k μετά την οξεία αρχική αύξησή του θα μπορούσε να είναι:

- περαιτέρω βραδύτερη αύξηση σε μία νέα σταθερή κατάσταση,
- καμία μεταβολή ή
- μείωση^(36,37).

7. Παράδοξη ενδοκυττάρια οξέωση

Η ενδοφλέβια χορήγηση $NaHCO_3$ σε ασθενείς με βαριά μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η υπερογκαιμία, η υπερωσμωτικότητα του πλάσματος, η υπερνατριαιμία, η αύξηση της χημικής συγγένειας της Hb με το O_2 με αποτέλεσμα μείωση της απελευθέρωσης του τελευταίου στους ιστούς, η αύξηση της παραγωγής γαλακτικού, η μείωση του ιονισμένου Ca^{2+} και η μείωση του pH_e , που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως παράδοξη ενδοκυττάρια οξέωση. Τα αποτελέσματα όμως πολλών μελετών με τη χρήση σύγχρονων μεθόδων μέτρησης του pH_e είναι αντιφατικά. Σε αρκετές από αυτές δεν διαπιστώθηκε καμία αλλαγή, σε άλλες διαπιστώθηκε σημαντική πτώση σε διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς (ερυθρά

αιμοσφαίρια, λεμφοκύτταρα και μυικά, ηπατικά και εγκεφαλικά κύτταρα), ενώ σε δύο *in vitro* μελέτες η μεταβολή του pHε συσχετίστηκε με τη χημική σύσταση του διαλύματος (buffer) που χρησιμοποιήθηκε⁽³⁸⁾. Σε μία μελέτη που περιέλαβε φυσιολογικούς εθελοντές η χορήγηση NaHCO_3 συνοδεύτηκε από σημαντική πτώση του pHκ στον εγκέφαλο⁽³⁹⁾. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης ενδοκυττάριας οξέωσης με τη χορήγηση NaHCO_3 φαίνεται ότι οφείλεται στο σχηματισμό H_2CO_3 κατά την εξουδετέρωση των H^+ από τα HCO_3^- στο εξωκυττάριο υγρό και τη μετατροπή του σε H_2O και CO_2 υπό την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης. Το CO_2 διαχέεται πολύ ταχύτερα από τα HCO_3^- διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και στο κυτταρόπλασμα συνδέεται με H_2O σχηματίζοντας H_2CO_3 με αποτέλεσμα μείωση του pHκ. Συμβατή μ' αυτό τον παθογενετικό μηχανισμό είναι η διαπίστωση ότι η ακεταζολαμίδη, ένας αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, ανταγωνίζεται την πτώση του pHκ⁽⁴⁰⁾. Εξαιτίας της ενδοκυττάριας οξέωσης και των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η ενδοφλέβια χορήγηση NaHCO_3 σε ασθενείς με βαριά μεταβολική οξέωση (λ.χ. γαλακτική οξέωση), θεωρείται από πολλούς ως παράλογη και επικίνδυνη θεραπευτική πρακτική.

8. Συμπεράσματα

Το pHκ είναι σαφώς αλκαλικότερο (στα περισσότερα κύτταρα περίπου 7,0) σχετικά με το pHκ ισορροπίας, όπως αυτή υπολογίζεται με βάση την υπόθεση ότι τα H^+ είναι σε ισορροπία διαμέσου της μεμβράνης. Το γεγονός αυτό προκαλεί παθητική μετακίνηση H^+ προς το εσωτερικό του κυττάρου με επακόλουθο πτώση του pHκ. Επιπρόσθετα τα κύτταρα έχουν να αντιμετωπίσουν ένα συνεχές φορτίο οξέων, που προέρχεται από την παραγωγή H^+ διαμέσου του μεταβολισμού και της διαφυγής H^+ από τα όξινα ενδοκυττάρια οργάνδια. Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα εξαιτίας της πεπτερασμένης $\text{I}_{\text{ολ}}$ συμμετέχουν κυρίως στην άμβλυνση μεγάλων διακυμάνσεων του pHκ σε οξείες καταστάσεις φόρτισης του κυττάρου με οξέα ή αλκάλια και όχι στη ρύθμιση και διατήρηση σταθερού του pHκ. Ο βασικός μηχανισμός ρύθμισης και διατήρησης της σταθερότητας του pHκ είναι η δραστηκότητα των διαφόρων μεταφορέων ιόντων, που εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Πολλοί μεταφορείς που ρυθμίζουν το pH μεταφέρουν ένα δραστικό ωσμωτικά ιόν, όπως Na^+ ή Cl^- σε ανταλλαγή με ένα εξουδετερούμενο και συνεπώς ωσμωτικά ασήμαντο ιόν, όπως H^+ ή HCO_3^- , με αποτέλεσμα

να προκαλείται καθαρή κίνηση διαλυτών μορίων προς ή από τα κύτταρα με συνοδό κίνηση H_2O , που θα μεταβάλλει τον όγκο του κυττάρου. Έτσι πολλοί μεταφορείς εκτός από τη ρύθμιση του pH μεσολαβούν και στη ρύθμιση του όγκου του κυττάρου. Το pH πολλών ενδοκυττάρων οργανιδίων διαφέρει από το pHκ. Το pH στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων είναι 7,5, περίπου 0,5 μονάδες πιά αλκαλικό από τα pHκ, διαφορά θεμελιώδης για τη μείζονα λειτουργία των μιτοχονδρίων, δηλαδή την παραγωγή ATP. Αρκετά ενδοκυτάρια οργανίδια (ενδοσωμάτια, λυσοσώματα, αποθηκευτικά κοκκία) διατηρούν pH μεταξύ 5 και 6. Αυτό το όξινο pH είναι απόλυτα απαραίτητο για τις διάφορες λειτουργίες τους. Οι μεταβολές του pH επιδρούν σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών, όπως ο μεταβολισμός, ο πολυμερισμός στοιχείων του κυτταροσκελετού, η συστολή των μυικών κυττάρων, η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός και η ρύθμιση του όγκου του κυττάρου. Συνεπώς η διατήρηση της σταθερότητας του pHκ είναι θεμελιώδους σημασίας για το κύτταρο και έτσι δεν είναι παράδοξο ότι έχουν διαμορφωθεί λεπτοί και πολύπλοκοι κυτταρικοί μηχανισμοί για τη ρύθμισή του.

9. Βιβλιογραφία

1. Putnam V R. Intracellular pH regulation. In: N. Sperelakis (Eds) Cell Physiology Source Book (4th Edition). Boston, London, Academic Press 2012; p.p. 303-321.
2. Halperin M, Kamel K, Goldstein M. Principles of acid-bases physiology In: Halperin M, Kamel K, Goldstein M (Eds). Fluid, electrolyte and acid-base physiology, Philadelphia, Saunders, 2010; p.p. 3-38.
3. Trivedi B, Donforth WH. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. J Biol Chem 1966; 201: 4110-4111.
4. Nosek TM, Fender KY, Godt RE. It is diprotonated inorganic phosphate that depresses force in skinned skeletal muscle fibers. Science 1987; 236:191-193.
5. Enmonds BT, Murray J, Condeelis J. pH regulation of the F-actin binding properties of dictyostelium elongation factor 1a. J Biol Chem 1995; 270: 15222-15230.
6. Gunter TE, Gunter KK, Sheu SS, et al. Mitochondrial calcium transport: physiological and pathological relevance. Am J Physiol 1994; 267: 313-339.
7. Moreno-Sanchez R. Inhibition of oxidative phosphorylation by a

Ca²⁺ induced diminution of the adenine nucleotide translocator. *Biochim Biophys Acta*, 1983; 724: 278-285.

8. Champerlin ME, Stronge K. Anisotonic cell volume regulation: a comparative view. *Am J Physiol* 1989; 257: 159-173.

9. Busa WB, Nuccitelli R. Metabolic regulation of pH. *Am J Physiol* 1984; 246: 409-438.

10. Bevensee M, Boron W. Control of intracellular pH In: A. Alpern, M. Caplan, Moe O, (Eds) *The Kidney, Physiology and Pathophysiology* (5th Edition) London, Academic Press 2013; 1773-1836.

11. Roos A, Boron WE. Intracellular pH. *Physiol Rev* 1981; 61: 296-434.

12. DeCoursey TE, Chenvey VV. Voltage activated hydrogen ion currents. *J Membr Biol* 1994; 141-145.

13. DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 2003; 83: 475-479.

14. Ramsey IS, Moran MM, Chong J, et al. A voltage gated proton-selective channel lacking the pore domain. *Nature* 2006; 440: 1213-1216.

15. Thomas RC, Meech RW. Hydrogen ion currents and intracellular pH in depolarized voltage-clamped snail neurons. *Nature* 1982; 299: 826-828.

16. Capaso M, DeCoursey TE, Dyer MJ. pH regulation and beyond: unanticipated functions for the voltage-gated proton channel, HVCN1. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 20-28.

17. Garlid KD, Sun X, Pancek P, et al. Mitochondrial cation transport systems. *Methods Enzymol* 1995; 260: 331-348.

18. Casey J, Cristein S, Orlowski J. Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 50-61.

19. Missner A, Kügle P, Saporov SM, et al. Carbonyl dioxide transport through membranes. *Chem* 2008; 283: 25340-2547.

20. Gevers N. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *J Molec Cell Cardiol* 1977; 9: 867-874.

21. Henderson M, Chappell JB, Jones WTG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988; 251: 563-567.

22. Malo ME, Li L, Fiegel L. Mitogen activated protein kinase-dependent activation of Na⁺/H⁺ exchanger is mediated through phosphorylation of amino acids Ser 770 and Ser 771. *J Biol Chem* 2007; 282: 6292-6299.

23. Noël J, Ponyssegur J. Hormonal regulation, pharmacology and membrane sorting of vertebrate Na⁺/H⁺ exchanger isoform. *Am J Physiol*

1995; 268: 283-296.

24. Sardet C, Counillon L, Franchi A, et al. Growth factors induce phosphorylation of the Na^+/H^+ antiporter, a glucoprotein of 110 KD. *Science* 1990; 247: 723-726.

25. Olkhova E, Hunte C, Screpanti E, et al. Multiconformation continuum electrostatics analysis of the NhaANa⁺/H⁺ antiporter in Escherichia Coli with functional implication. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 2629-2634.

26. Cordat E, Casey JR. Bicarbonate transport in cell physiology and disease. *Biochem J* 2009; 417: 423-439.

27. Humphreys BD, Jiang L, Chernova MN, et al. Functional characterization and regulation by pH of murine AE2 anion exchanger expressed in *Xenopus* oocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994; 267: 1295-1307.

28. Sterling D, Casey JR. Transport activity of AE3 chloride/bicarbonate anion-exchange proteins and their regulation by intracellular pH. *Bioch* 1999; 344: 221-229.

29. Lowe AG, Lambert A. Chloride-bicarbonate exchange and related transport processes. *Bioch Biophys Acta* 1983; 694: 353-374.

30. Soleimani M, Aronson PS. Ionic mechanism of $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransport in rabbit renal basolateral membrane vesicles. *J Biol Chem* 1989; 264: 18302-18308.

31. Forgac M. Vacuolar ATPases: rotary pumps in physiology and pathophysiology. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 917-929.

32. Brawn D, Paunescu TG, Briton S, et al. Regulation of the V-ATPase in kidney epithelial and vesicle trafficking. *J Exp Biol* 2009; 212: 1762-1772.

33. Karniski LP, Aronson PS. Chloride/formate exchange with formic acid recycling: a mechanism of active chloride transport across epithelial membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 6362-6365.

34. Reuss L, Constantin JL. $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange at the apical membrane of *Necturus* gallbladder I *Gen Physiol* 1984; 83: 801-818.

35. Thomas RC. Changes in the surface pH of voltage-clamped snail neurons apparently caused by H^+ fluxes through a channel. *J Physiol* 1988; 313-222.

36. Aickin CC, Thomas RC. Microelectrode measurement of the intracellular pH and buffering power of mouse soleus muscle fibres. *J Physiol* 1977; 267: 791-810.

37. Heisler N. Intracellular pH of isolated rat diaphragm muscle with metabolic and respiratory changes of extracellular pH. *Respir Physiol* 1975; 23: 243-255.

38. Forsythe S, Schmidt G. Sodium Bicarbonate for the treatment of Lactic Acidosis. Chest 2000; 117(1): 260-267.

39. Nakashima K, Yamashita T, Kashimagi S, et al. The effect of sodium bicarbonate on CBF and intracellular pH in man: stable Xe-CT and ³¹P-MRS. Acta Neurol Scand 1996; 166: 96-98.

40. Ritter J, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. Lancet 1990; 335: 1243-1246.

Ερωτήσεις

1. Η κύρια πηγή φόρτισης των κυττάρων με H⁺ είναι:

- α) Οι μεταφορείς ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης;
- β) Η παθητική διάχυση H⁺ από το εξωκυττάριο προς το ενδοκυττάριο διάμερισμα;
- γ) Ο κυτταρικός μεταβολισμός;
- δ) Η πεπερασμένη εξουδετερωτική ισχύς των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών;
- ε) Η διαρροή H⁺ από τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια προς το κυτταρόπλασμα;

2. Μία μόνο από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή:

- α) Το κυτταροπλάσματικό pH δεν διαφέρει αυτού των ενδοκυττάρων οργανιδίων;
- β) Το κυτταροπλάσματικό pH είναι χαμηλότερο του εξωκυττάρου pH;
- γ) Το pH του εσωτερικού των μιτοχονδρίων είναι όξινο;
- δ) Σε όλα τα ενδοκυττάρια οργανίδια το pH είναι αλκαλικό;
- ε) Το pH των πυρήνων των κυττάρων είναι χαμηλότερο αυτού του κυτταροπλάσματος;

3. Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα:

- α) Συμβάλλουν σημαντικά στην εγκατάσταση και τη διατήρηση σταθερού του κυτταροπλάσματικού pH;
- β) Δεν ασκούν καμία επίδραση στο κυτταροπλάσματικό pH;
- γ) Αμβλύνουν τις μεταβολές του κυτταροπλάσματικού pH σε οξεία φόρτιση του κυττάρου με οξέα ή αλκάλια;
- δ) Ρυθμίζουν το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων;
- ε) Λειτουργούν συνεργικά με τα εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα;

4. Η διατήρηση σταθερού του κυτταροπλασματικού pH εξαρτάται από:

- α) Την εξουδετερωτική ισχύ των ενδοκυττάριων ρυθμιστικών συστημάτων;
- β) Τη νεφρική λειτουργία;
- γ) Την παθητική διάχυση των πρωτονίων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών;
- δ) Τη δραστικότητα των μεταφορέων ιόντων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών;
- ε) Τη σχέση μεταξύ επιφάνειας και όγκου του κυττάρου;

5. Πώς ένας μεταφορέας ιόντων μπορεί εκτός από τη ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH, να συμμετέχει και στη ρύθμιση του όγκου του κυττάρου;

- α) Όταν μεταφέρει μόνο H^+ από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα;
- β) Όταν ανταλλάσσει H^+ με HCO_3^- ;
- γ) Όταν ανταλλάσσει Na^+ ή Cl^- με H^+ ή HCO_3^- ;
- δ) Όταν εισάγει στο κύτταρο οργανικά ανιόντα;
- ε) Όταν εδράζεται μόνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα;

6. Η σε ώσεις ενδοφλέβια χορήγηση $NaHCO_3$ σε ασθενή με βαριά γαλακτική οξέωση:

- α) Μειώνει τα επίπεδα του γαλακτικού στο πλάσμα;
- β) Αυξάνει το pH όλων των υγρών του σώματος;
- γ) Μειώνει την PCO_2 ;
- δ) Αυξάνει την ενδοκράνια πίεση και τη $[H^+]$ ενδοκυττάρια και μειώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου;
- ε) Βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. β
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ
- 6. δ

Η σημασία του pH των ούρων και των ηλεκτρολυτών (ορού και ούρων) στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών

Γεώργιος Τουλκερίδης

Νεφρολόγος, Γενικού Νοσοκομείου Λάρνακας, Κύπρου

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Χάσματα
 - 2.1. Χάσμα ανιόντων ορού
 - 2.2. Χάσμα ανιόντων ούρων
 - 2.3. Ωσμωτικό χάσμα ορού
 - 2.4. Ωσμωτικό χάσμα ούρων
3. pH ούρων
4. Νάτριο
 - 4.1 Νάτριο ορού
 - 4.2 Νάτριο ούρων
5. Κάλιο
 - 5.1. Κάλιο ορού
 - 5.2. Κάλιο ούρων
6. Χλώριο
 - 6.1. Χλώριο ορού
 - 6.2. Χλώριο ούρων
7. Ασβέστιο
8. Φώσφορος
9. Μαγνήσιο

Κύρια σημεία

- Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών αποτελεί ο υπολογισμός των χασμάτων (ανιόντων ορού και ούρων, ωσμωτικότητας ορού και ούρων)

- Χάσμα ανιόντων = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 10 \text{ έως } 12$

- Το ΧΑ χρησιμεύει: α) στο διαχωρισμό των μεταβολικών οξεώσεων με ή χωρίς αυξημένο ΧΑ, β) στη διάγνωση της συγκαλυμμένης μεταβολικής οξέωσης, ασθενών οι οποίοι έχουν φυσιολογικό pH, HCO_3^- και PaCO_2 , γ) στην αποκάλυψη συνύπαρξης μεταβολικής αλκάλωσης παράλληλα με τη μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, δ) στην αναγνώριση μικτών μεταβολικών οξεώσεων

- Χάσμα ανιόντων ούρων = $\text{Cl}^- - \text{Na}^+ + \text{K}^+$ και κυμαίνεται από -10 έως +10

- Σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, αν το χάσμα ανιόντων των ούρων είναι αρνητικό, υπάρχει γαστρεντερική απώλεια HCO_3^- και αν είναι θετικό υποδηλώνεται διαταραχή της οξינוποίησης των ούρων

- Το ωσμωτικό χάσμα (ΔOsm) ισούται με τη διαφορά της μετρούμενης από την υπολογιζόμενη ωσμωτική πίεση στον ορό

- Η μεταβολική οξέωση με αυξημένο XA , όταν συνοδεύεται από αυξημένο ΔOsm οφείλεται συνήθως σε δηλητηριάσεις από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη, αλλά και στην ουραιμία

- Το ωσμωτικό χάσμα των ούρων αποκαλύπτει την ύπαρξη ποσότητας NH_4^+ στα ούρα, που δεν είναι εμφανής (όταν δεν συνοδεύεται από γνωστό μετρήσιμο ανιόν όπως το Cl^-)

- Η μικρότερη τιμή pH ούρων που μπορεί να επιτευχθεί είναι το 4,5, ενώ η μέγιστη 8,0

- Σε μεταβολική οξέωση το pH των ούρων είναι κάτω από 5,3 και συνήθως κάτω από 5,0. Τιμές πάνω από 5,3 σε ενήλικες και πάνω από 5,6 σε παιδιά, συνήθως υποδεικνύουν μη φυσιολογική οξינוποίηση των ούρων και την παρουσία νεφροσωληνιακής οξέωσης

- Η λοίμωξη του ουροποιητικού από παθογόνο μικροοργανισμό που παράγει ουρεάση, μπορεί να δημιουργήσει ένα pH ούρων πάνω από 7,0 με 7,5, ακόμη και αν η οξינוποίηση είναι φυσιολογική. Σε ασθενείς με χρόνια μεταβολική οξέωση που έχουν υποκαλιαιμία, όπως και στη χρόνια υπερκαλιαιμία, το pH των ούρων δεν αντανάκλα την ικανότητα οξינוποίησης. Το pH των ούρων μπορεί να χρησιμεύσει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε μεταβολική αλκάλωση

- Το Na^+ είναι το κυριότερο κατιόν του εξωκυττάριου χώρου και η συγκέντρωσή του βρίσκεται σε άμεση σχέση με τα κύρια ανιόντα του χώρου αυτού, το Cl^- και τα HCO_3^-

- Ο λόγος Na^+/Cl^- φυσιολογικά είναι ίσος με $1,33 \pm 0,3$. Λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- > 1,4$ υποδηλώνει μεταβολική αλκάλωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής οξέωσης, ενώ λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- < 1,27$ υποδηλώνει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης. Ο λόγος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην ανάδειξη μικτής οξεοβασικής διαταραχής

- Η μέτρηση του Na^+ των ούρων είναι χρήσιμη στην εκτίμηση και στο διαχωρισμό υπερχλωραιμικών μεταβολικών οξεώσεων, εξαιτίας διαρροϊκών κενώσεων και $\text{N}\Sigma\text{O}$ (τύπου 1 και 2). Σε διαρροϊκές κενώσεις το Na^+ των ούρων είναι χαμηλό (και το K^+ χαμηλό), ενώ σε νεφροσωληνιακή οξέωση τύπου 1 και 2 το Na^+ των ούρων είναι υψηλό (και το K^+ υψηλό)

- Στη μεταβολική αλκάλωση το Na^+ των ούρων μπορεί να διαχωρίσει την υπογκαιμία από την υπερογκαιμική κατάσταση (Na^+ ούρων $< 20 \text{ mEq}$ δείχνει υπογκαιμία, ενώ $> 40 \text{ mEq}$ ευογκαιμία ή υπερογκαιμία)

- Σε περιπτώσεις αφυδάτωσης και ελαττωμένου δραστικού όγκου κυκλοφορίας,

το επίπεδο του Cl^- των ούρων είναι ασφαλέστερος δείκτης εκτίμησης της αφυδάτωσης και της συστολής του εξωκυττάριου χώρου

- Η οξέωση συνδυάζεται με υπερκαλιαιμία, αλλά και η υπερκαλιαιμία προκαλεί οξέωση και η αλκάλωση συνοδεύεται με υποκαλιαιμία, αλλά και η υποκαλιαιμία προκαλεί αλκάλωση. Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις με μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία (ΝΣΟ τύπου 1 και 2, διαβητική κετοξέωση, σνιφάρισμα κόλλας, διάρροιες)

- Οι οξέώσεις με φυσιολογικό ΧΑ μπορούν να διαχωριστούν σε διαταραχές με φυσιολογική ή αυξημένη και σ' αυτές με χαμηλή συγκέντρωση K^+ ορού

- Στις μεταβολικές οξέώσεις με αυξημένο χάσμα ανιόντων, το K^+ μπορεί να είναι χαμηλό, υψηλό ή φυσιολογικό και έτσι δεν παρέχεται διαφοροδιαγνωστικά κάποια βοήθεια σ' αυτό τον τύπο οξέωσης. Το ίδιο συμβαίνει και με την υποκαλιαιμία που συνοδεύει όλες τις μορφές μεταβολικής αλκάλωσης

- Οι αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας μεταβάλλουν τη συγκέντρωση K^+ , αλλά λιγότερο σε σχέση με τις μεταβολικές

- Τα επίπεδα του Cl^- των ούρων αποτελούν δείκτη για το διαχωρισμό της μεταβολικής αλκάλωσης, που οφείλεται σε υπογκαιμία (χλωριοευαισθησία), από αυτήν που οφείλεται σε πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (χλωριοανθεκτική)

- Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας οδηγούν σε αλλαγές στη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, γιατί μεταβάλλεται η σύνδεσή του με τα λευκώματα, αλλά και με τα ανιόντα

- Η οξεία αναπνευστική οξέωση οδηγεί σε φωσφατουρία και υπερφωσφαταιμία. Η χρόνια αναπνευστική οξέωση μόνο φωσφατουρία

- Η οξεία και η χρόνια μεταβολική οξέωση προκαλούν φωσφατουρία. Η μεταβολική οξέωση προκαλεί και υπερφωσφαταιμία, ιδιαίτερα αυτή που οφείλεται σε οργανικά οξέα

- Η οξεία μεταβολική αλκάλωση προκαλεί φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία

- Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από σοβαρή υποφωσφαταιμία (έχει διαπιστωθεί και PO_4^{3-} ορού 0,3 mg/dl) με πλήρη εξαφάνισή του στα ούρα, σε αντίθεση με τη μεταβολική αλκάλωση παρόμοιας βαρύτητας (PO_4^{3-} ορού 3-3,5 mg/dl)

- Η οξεία και η χρόνια μεταβολική οξέωση οδηγούν σε μαγνησιουρία, ενώ η οξεία και η χρόνια μεταβολική αλκάλωση αυξάνουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Mg^{2+} . Η υπομαγνησαιμία συνδέεται με υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση

1. Εισαγωγή

Η οξεοβασική κατάσταση του οργανισμού ρυθμίζεται αυστηρά προκειμένου να διατηρείται το αρτηριακό pH μεταξύ 7,35 και 7,45, ενώ το ενδοκυττάριο μεταξύ 7,0 και 7,3⁽¹⁾. Η εντυπωσιακή σταθερότητα της οξύτητας του αίματος είναι αποτέλεσμα λειτουργίας τριών διαφορετικών προστατευ-

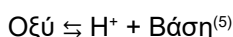
τικών μηχανισμών:

- των ρυθμιστικών διαλυμάτων ή συστημάτων του οργανισμού (ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων),
- της αναπνευστικής ρύθμισης της PaCO_2 , που επιτυγχάνεται με την απομάκρυνση του CO_2 διαμέσου των πνευμόνων και
- της νεφρικής επαναρρόφησης ή απέκκρισης των HCO_3^- και της απέκκρισης οξέων (τιτλοποιήσιμη οξύτητα) και αμμωνίου⁽²⁾.

Στον ανθρώπινο οργανισμό καθημερινά παράγονται οξέα και κάπως μικρότερες ποσότητες βάσεων από το μεταβολισμό των τροφών:

- πτητικά οξέα από το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων,
- μη πτητικά οξέα από την οξείδωση των σουλφιδρυλικών ομάδων της κυστίνης, της κυστεΐνης και της μεθειονίνης, καθώς και το μεταβολισμό των θετικά φορτισμένων αμινοξέων αργινίνη και λυσίνη^{(3),(4)} και
- αλκαλικές βάσεις κυρίως από ανιονικά αμινοξέα, όπως τα κιτρικά και η ασπαρτάμη (δΐαιτα πλούσια σε λαχανικά)⁽²⁾.

Την έννοια των οξέων και των βάσεων προσδιόρισε πρώτος ο Arrhenius το 1887. Γι' αυτόν, οξέα ήταν οι ουσίες οι οποίες κατά την ηλεκτρολυτική τους διάσταση σε υδατικό διάλυμα παρείχαν H^+ , ενώ βάσεις οι ουσίες οι οποίες στις ίδιες συνθήκες παρείχαν ιόντα υδροξυλίου (OH^-). Σήμερα ισχύουν οι απόψεις του Brønsted, ο οποίος το 1922 θεώρησε ότι οξύ είναι κάθε ουσία που είναι δότης πρωτονίων (proton donor), ενώ βάση είναι η ουσία που είναι δέκτης πρωτονίων (proton acceptor):



Έτσι, όλα τα ανιόντα μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξέα και όλα τα κατιόντα ως βάσεις.

Επιπλέον, ο Stewart στις αρχές της 10ετίας του '80, εισήγαγε μία νέα θεώρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, ενσωματώνοντας παλαιότερα δεδομένα. Η βασική ιδέα ήταν ότι οι ανεξάρτητες μεταβλητές που καθορίζουν το pH είναι:

- η διαφορά των ισχυρών ιόντων (strong ion difference = SID = $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^-$ - μη μετρήσιμα ανιόντα), η οποία είναι ίση με 38-40 mEq και είναι πάντοτε θετική,

- η συγκέντρωση των ασθενών οξέων ($A_{\text{total}} = \text{total weak acids} = \text{συγκέντρωση πρωτεϊνών και φωσφόρου}$) και
- η μερική πίεση CO_2 στο αρτηριακό αίμα.

Έλαβε υπόψη βασικές αρχές όπως ο νόμος δράσης των μαζών, η αρχή διατήρησης της μάζας και η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας^(6,7).

Όπως φαίνεται από τις θεωρίες των Brönsted και Stewart, αλλά και από τη λειτουργία των προστατευτικών μηχανισμών διατήρησης του pH, κεντρικό και πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζουν οι ηλεκτρολύτες και η οξινοποίηση των ούρων (pH) στην αξιολόγηση και διαφορική διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών.

2. Χάσματα

Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών αποτελεί ο υπολογισμός των χασμάτων (ανιόντων ορού και ούρων, ωσμωτικότητας ορού και ούρων) με τη χρήση των ηλεκτρολυτών σε συγκεκριμένους τύπους.

2.1. Χάσμα ανιόντων ορού

Σύμφωνα με την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, στον ορό το άθροισμα των κατιόντων (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) είναι ίσο με το άθροισμα των ανιόντων (Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , λευκώματα και οργανικά οξέα), έτσι ώστε:

$\text{K}^+ + \text{Na}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{PO}_4^{3-} + \text{SO}_4^{2-} + \text{λευκώματα} + \text{οργανικά οξέα}$ ή

$(\text{K}^+ + \text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{μη μετρήσιμα ανιόντα} - \text{μη μετρήσιμα κατιόντα} = \text{χάσμα ανιόντων (ΧΑ)}^{(8)}$.

Μη μετρήσιμα ανιόντα και μη υπολογιζόμενα	mEq/L	Μη μετρήσιμα κατιόντα και μη υπολογιζόμενα	mEq/L
Λευκωματίνη	15	Ασβέστιο	5
Οργανικά οξέα	5	Μαγνήσιο	2
Φωσφορικές ρίζες	2		
Θειϊκές ρίζες	1	Κάλιο	4
Σύνολο	23		11

Πίνακας 1: Χάσμα ανιόντων = $23 - 11 = 12 \text{ mEq/L}$

Στην κλινική πράξη η πυκνότητα μερικών ανιόντων (SO_4^{2-}) και ορισμένων οργανικών οξέων δεν προσδιορίζεται, ούτε συνυπολογίζονται ορισμένα ανιόντα (λευκώματα) και κατιόντα (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Έτσι, προκύπτει ότι:

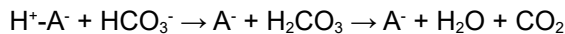
$$\text{Χάσμα ανιόντων} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 10 \text{ έως } 12$$

Βέβαια το ΧΑ είναι ακριβέστερο όταν κατά τον προσδιορισμό του περιλαμβάνεται και το K^+ :

$$(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 15$$

Προφανώς όμως, η αλλαγή της συγκέντρωσης των άλλων ηλεκτρολυτών, πέραν του Na^+ και του Cl^- , επηρεάζει το ΧΑ.

Όταν συμβαίνει αύξηση του ΧΑ, τα κατιόντα (H^+) του οξέος ($\text{H}^+\text{-A}^-$), που προστέθηκαν στο αίμα (οπότε προκύπτει μεταβολική οξέωση) εξουδετερώνονται από τα HCO_3^- :



Τα παραγόμενα A^- αντικαθιστούν τα HCO_3^- , ενώ το CO_2 αποβάλλεται διαμέσου των πνευμόνων. Έτσι, τα HCO_3^- του ορού μειώνονται όσο αυξάνονται τα A^- και εφόσον οι ποσότητες του $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ παραμένουν σταθερές, είναι προφανές ότι το ΧΑ θα αυξηθεί:

$$\text{ΧΑ} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \downarrow \text{HCO}_3^-) > 12$$

Ο υπολογισμός του ΧΑ είναι ίσως το σημαντικότερο βήμα στην εκτίμηση της παθογένειας της μεταβολικής οξέωσης (με ή χωρίς αυξημένο ΧΑ) και πρέπει να τονιστεί ότι αύξησή του διαπιστώνεται πολύ συχνότερα απ' ό τι μείωσή του⁽⁹⁾. Πρέπει να υπολογίζεται σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία οξεοβασικής διαταραχής, διότι μπορεί να αποκαλύψει μεταβολική οξέωση, ακόμη κι όταν το pH είναι φυσιολογικό ή αυξημένο⁽¹⁰⁾.

Το ΧΑ χρησιμεύει: α) στο διαχωρισμό των μεταβολικών οξεώσεων με ή χωρίς αυξημένο ΧΑ. Στην ομάδα των μεταβολικών οξεώσεων με αυξημένο ΧΑ υπεύθυνο για την οξέωση είναι ένα οργανικό οξύ (είναι γνωστές οι μνημοτεχνικές λέξεις KUSMAL ή MADPILES από τα αρχικά καταστά-

σεων που σχετίζονται με μεταβολική οξέωση αυξημένου ΧΑ, όπου Κ = κετοξέωση, U = uremia, S = σαλικυλικά, M = μεθανόλη, A = αιθυλενογλυκόλη, L = γαλακτικά, D = διαβήτης, I = ισονιαζίδη, E = ethylenoglycol, P = paraldehyde). Σημαντικό ρόλο βέβαια παίζει και ο βαθμός αύξησης του ΧΑ. Έτσι, όταν είναι >30, η μεταβολική οξέωση θεωρείται βέβαιη. Μεταξύ 20-30, συνήθως οφείλεται σε μεταβολική οξέωση, χωρίς όμως οι τιμές να είναι διαγνωστικές. Στην ομάδα των μεταβολικών οξεώσεων με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμικές), η απώλεια των HCO_3^- συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του Cl^- του ορού⁽⁸⁾. β) Στη διάγνωση της συγκαλυμμένης μεταβολικής οξέωσης, ασθενών οι οποίοι έχουν φυσιολογικό pH, HCO_3^- και PaCO_2 . Αν υπολογιστεί το ΧΑ και βρεθεί αυξημένο, αποκαλύπτεται η ύπαρξη κάποιας άλλης διαταραχής που αυξάνει τα HCO_3^- . γ) Στην αποκάλυψη συνύπαρξης μεταβολικής αλκάλωσης παράλληλα με τη μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ. Αυτό συμβαίνει όταν χορηγούνται HCO_3^- σε μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, έτσι ώστε τα επίπεδά τους να ξεπεράσουν τα φυσιολογικά και όταν σε μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ προστίθεται ίσης βαρύτητας μεταβολική αλκάλωση. Το pH αποκαθίσταται, αλλά το ΧΑ παραμένει αυξημένο. δ) Στην αναγνώριση μικτών μεταβολικών οξεώσεων. Σε μία απλή μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, η αύξηση του ΧΑ είναι συνήθως ίση με τη μείωση των HCO_3^- . Για το υπόλοιπο αυτής της μεταβολής των HCO_3^- πιθανά να ευθύνεται μία μεταβολική οξέωση χωρίς ΧΑ ή μία συνοδός μεταβολική αλκάλωση⁽⁸⁾.

Στον υπολογισμό και στη χρήση του ΧΑ θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε παράγοντες, που μπορεί να επηρεάσουν το ΧΑ⁽¹¹⁾: 1) Μείωση του ΧΑ: α) λάθος του εργαστηρίου (είναι η συνηθέστερη αιτία και συνήθως πρόκειται για υποεκτίμηση του Na^+ εξαιτίας υπερνατριαιμίας ή υπερτριγλυκεριδαίμιας⁽¹²⁾ και υπερεκτίμησης του Cl^- λόγω υπερτριγλυκεριδαίμιας)⁽¹³⁾, β) υπολευκωματιναιμία (είναι η 2^η συνηθέστερη αιτία για την οποία έχει υπολογιστεί ότι για κάθε 1 gr/dl μεταβολή της λευκωματίνης το ΧΑ μεταβάλλεται ανάλογα κατά 2,3 mEq/L)⁽¹⁴⁾, γ) μονοκλωνική IgG γαμμαπάθεια (έχει υπολογιστεί ότι για κάθε 1 gr/dl μεταβολή της γ-σφαιρίνης το ΧΑ μεταβάλλεται ανάλογα κατά 0,7 mEq/L)⁽¹⁵⁾, δ) πολυκλωνική γαμμαπάθεια (έχει παρατηρηθεί μείωση περίπου στο μισό του ΧΑ)⁽¹⁶⁾, ε) δηλητηρίαση από βρωμιούχο άλας (υπάρχει σε φάρμακα και σε φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και προκαλεί μείωση του ΧΑ, διαμέσου αύξησης της μέτρησης του Cl^- κατά 3 mEq/L, για κάθε αύξησή του κατά 1 mEq/L)⁽¹⁷⁾, στ) τοξικότη-

τα από λίθιο (συνήθως όταν τα επίπεδα του λιθίου είναι >4 mEq/L)⁽¹⁸⁾, ζ) υπερασβεσταιμία (συνήθως όταν οφείλεται σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και όχι σε κακοήθειες)⁽¹⁹⁾, η) υπερμαγνησισαιμία, θ) δηλητηρίαση από ιωδιούχο άλας. 2) Αύξηση του ΧΑ: α) οξέωση από αύξηση οργανικών οξέων, β) λάθος του εργαστηρίου, γ) σοβαρή υπογκαιμία (υπερλευκωματιναιμία), δ) μεταβολική αλκάλωση (αύξηση μέχρι 4-6 mEq και οφείλεται στη μεταβολή του φορτίου των λευκωμάτων εξαιτίας της μεγάλης αύξησης του pH. Αύξηση κατά 0,15 mEq/L για κάθε 0,1 μεταβολή του pH)⁽²⁰⁾, ε) χρόνια αναπνευστική αλκάλωση (αγνώστου αιτιολογίας αύξηση κατά 3 mEq/L, για κάθε μείωση 20 mmHg PaCO_2)⁽²¹⁾, στ) σημαντική υπερφωσφαταιμία (οφείλεται εν μέρει στην αύξηση των φωσφορικών του ορού, αλλά και στη μεταβολή του ιοντισμού της λευκωματίνης)⁽²²⁾, ζ) μονοκλωνική IgA γαμμαπάθεια (είναι ανιόν και δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά το ΧΑ)⁽²³⁾.

2.2. Χάσμα ανιόντων ούρων

Στα ούρα φυσιολογικά υπάρχουν τα κατιόντα Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} και Mg^{2+} και τα ανιόντα Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} και ορισμένα οργανικά οξέα. Σύμφωνα με την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας:



Σε μία φυσιολογική δίαιτα, η ποσότητα των Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} και οργανικών ανιόντων παραμένει σταθερή (και στα ούρα)⁽²⁴⁾ και επομένως η διαφορά των μη μετρήσιμων ανιόντων και κατιόντων, που βρέθηκε να είναι ίση με 80, διαμορφώνει την παραπάνω σχέση ως εξής:

$$\text{Μη μετρήσιμα ανιόντα} - \text{μη μετρήσιμα κατιόντα} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+ - \text{Cl}^- = 80$$

ή

$$\text{NH}_4^+ = 80 - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-)$$

ή

$$\text{NH}_4^+ = 80 - \text{χάσμα ανιόντων ούρων}^{(25)}$$

Η διαφορά $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ αντανακλά την ποσότητα του NH_4^+ που υπάρχει στα ούρα^(24,26,27). Έτσι, αν $\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$ (αρνητικό χάσμα ανιόντων ούρων), τότε υποδηλώνεται η παρουσία μεγάλης ποσότητας μη μετρήσιμου

κατιόντος, που δεν είναι άλλο από το NH_4^+ και επομένως τα άπω σωληνάρια λειτουργούν φυσιολογικά⁽²⁶⁾. Αντίθετα αν $\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$ (θετικό πρόσημο χάσματος ανιόντων ούρων), τότε υποδηλώνεται χαμηλή ποσότητα μη μετρήσιμων κατιόντων (δηλαδή NH_4^+) και επομένως τα άπω σωληνάρια δεν παράγουν NH_4^+ (νεφροσωληριακή οξέωση τύπου 2). Φυσιολογικά το χάσμα ανιόντων των ούρων κυμαίνεται από -10 έως +10:

$$\begin{aligned}\text{Χάσμα ανιόντων ούρων} &= \text{Μη μετρήσιμα ανιόντα} - \text{μη μετρήσιμα κατιόντα} = \\ &= \text{Cl}^- - \text{Na}^+ + \text{K}^+\end{aligned}$$

Μπορεί επομένως το χάσμα ανιόντων των ούρων να χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης νεφρικής, από μη νεφρικής αιτιολογίας (λ.χ. γαστρεντερικής), δηλαδή στη διαφορική διάγνωση των υπερχλωραιμικών μεταβολικών οξέώσεων (φυσιολογικό ΧΑ)⁽⁸⁾. Η μεταβολική οξέωση, όπως ειπώθηκε προηγουμένως (2.1. Χάσμα ανιόντων ορού), μπορεί να διαχωριστεί σ' αυτή με αυξημένο ΧΑ και στην υπερχλωραιμική. Η τελευταία χωρίζεται σε επιμέρους ομάδες:

- απώλεια HCO_3^- από τους νεφρούς (λ.χ. νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 1 και 2),
- απώλεια HCO_3^- από το γαστρεντερικό σωλήνα (λ.χ. διαρροϊκές κενώσεις) και
- εξωγενής προσθήκη οξέων (HCl).

Έτσι, σε μία μεταβολική οξέωση που η απώλεια HCO_3^- γίνεται διαμέσου του εντέρου (λ.χ. διαρροϊκές κενώσεις), οι νεφροί απαντούν με αυξημένη αποβολή NH_4^+ . Επομένως, στα ούρα θα υπάρχει περισσότερο Cl^- (το Cl^- συνοδεύει το NH_4^+ , αφού κάθε έκκριση H^+ στα ούρα γίνεται ως NH_4Cl), οπότε το χάσμα ανιόντων των ούρων θα είναι αρνητικό (ακόμη μεγαλύτερο από αυτό που προϋπήρχε της οξεοβασικής διαταραχής). Αντίθετα, αν η απώλεια HCO_3^- γίνεται διαμέσου των νεφρών, τότε αυτοί δεν θα είναι ικανοί να αποβάλλουν περισσότερο NH_4^+ και άρα το χάσμα των ανιόντων ούρων δεν θα αυξηθεί. Υπάρχει δηλαδή αρνητική συσχέτιση μεταξύ NH_4^+ ούρων και χάσματος ανιόντων ούρων. Συμπερασματικά, σε μία υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, αν το χάσμα των ανιόντων ούρων είναι αρνητικό, υπάρχει γαστρεντερική απώλεια HCO_3^- και αν είναι θετικό υποδηλώνεται διαταραχή της οξινοποίησης των ούρων.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στις παρακάτω περιπτώσεις,

όπου το χάσμα ανιόντων των ούρων δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επειδή δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα:

- σε ύπαρξη λοίμωξης ουροποιητικού από μικρόβια που διασπούν την ουρία (λ.χ. *Proteus*), διότι τα ούρα περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση NH_3 , η οποία αυξάνει το pH των ούρων και δεσμεύει H^+ χωρίς να προσμετρείται,
- σε υπογκαιμία υπάρχει έντονα αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο και διαταράσσεται η άπω οξινοποίηση των ούρων,
- σε ύπαρξη β-υδροξυβουτυρικού οξέος στα ούρα (κετοξέωση), το οποίο δεν επιτρέπει να προσμετρηθεί το συνοδό NH_4^+ ούρων,
- σε θεραπεία με μεγάλες δόσεις πενικιλίνης, η οποία είναι μη μετρήσιμο ανιόν και
- σε μεταβολική οξέωση γαστρεντερικής αιτιολογίας με συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία, διότι για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, για τα ιόντα K^+ που εξέρχονται από τα κύτταρα, εισέρχονται Na^+ ή H^+ με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται ενδοκυττάρια οξέωση, η οποία διεγείρει την παραγωγή και αποβολή NH_4^+ στα ούρα.

2.3. Ωσμωτικό χάσμα ορού

Η ωσμωτική πίεση (ΩΠ) του ορού υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\Omega\text{Π} = 1,86 \times \text{Na}^+ + \text{Γλυκόζη}/18 + \text{Ουρία}/6$$

Αν μετρήσουμε την ΩΠ με ωσμόμετρο, η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης και της υπολογιζόμενης ΩΠ είναι το ωσμωτικό χάσμα (ΩΧ):

$$\Omega\text{Χ} = \text{μετρούμενη } \Omega\text{Π} - \text{υπολογιζόμενη } \Omega\text{Π}$$

Σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, ορισμένες ουσίες ασκούν ΩΠ στους χώρους που βρίσκονται, όπως η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη. Επειδή όμως αυτές οι ουσίες προκαλούν και μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, το ΩΧ χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση, όταν τίθεται η υποψία δηλητηρίασης από τις ουσίες αυτές. Έτσι, στις περιπτώσεις αυτές θα έχουμε αυξημένο ΩΧ (>20 mOsm/L).

Τελικά, η μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, όταν συνοδεύεται από αυξημένο ΩΧ οφείλεται συνήθως σε δηλητηριάσεις από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη⁽⁸⁾.

2.4. Ωσμωτικό χάσμα ούρων

Όταν υπάρχει χάσμα ανιόντων στα ούρα με θετικό πρόσημο συμπεραίνεται ότι οι νεφροί δεν οξιντοποιούν ικανοποιητικά. Αν όμως στα ούρα υπάρχει ένα μη μετρήσιμο ανιόν, το οποίο δεν επιτρέπει να αποκαλυφθεί και το μη μετρήσιμο κατιόν, που είναι το NH_4^+ , τότε το συμπέρασμα αυτό είναι εσφαλμένο⁽²⁸⁾.

Το ωσμωτικό χάσμα των ούρων μπορεί να προσδιοριστεί όπως και στον ορό και να αποκαλύψει την ύπαρξη ποσότητας NH_4^+ στα ούρα, που δεν είναι εμφανής (όταν δεν συνοδεύεται από γνωστό μετρήσιμο ανιόν όπως το Cl^-) και έτσι αφενός να αποδειχτεί η καλή οξινποιητική λειτουργία των νεφρών και αφετέρου να αναδειχτεί η αιτία της μεταβολικής οξέωσης. Χρησιμοποιεί συνήθως σε περιπτώσεις κετοξέωσης, όπου το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, που υπάρχει ως ανιόν στα ούρα, εξουδετερώνεται από το NH_4^+ . Επίσης, σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από τολουένιο (κόλλα), όπου το μη μετρήσιμο ανιόν είναι το ιππουρικό οξύ.

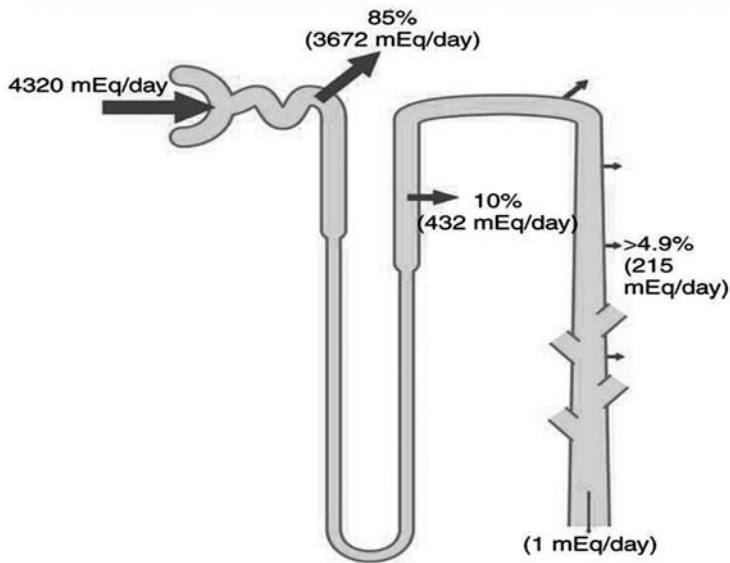
3. pH ούρων

Οξέα και σε μικρότερο βαθμό βάσεις προστίθενται συνεχώς στον ανθρώπινο οργανισμό διαμέσου ενδογενών μεταβολικών διεργασιών. Σε μία κανονική Δυτικού τύπου δίαιτα, το καθαρό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή 50-100 mEq H^+ καθημερινά στον ενήλικα⁽²⁹⁾ (1 mEq/kgΣΒ)⁽³⁰⁾. Τονίζεται ότι η καθημερινή παραγωγή H^+ δεν μπορεί να μειωθεί κάτω από 30 mEq, ακόμη και σε περιπτώσεις στέρησης τροφής, εξαιτίας του μεταβολισμού των ενδογενών πρωτεϊνών, που μεταβολίζονται σ' αυτές τις περιπτώσεις⁽²⁾.

Οι νεφροί συμβάλλουν στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας ρυθμίζοντας την έκκριση H^+ , ώστε η συγκέντρωση των $[\text{HCO}_3^-]$ του πλάσματος να διατηρείται μέσα στα κατάλληλα όρια⁽²⁹⁾. Αυτό το επιτυγχάνουν με 2 κύριους ρόλους: α) την επαναρρόφηση των HCO_3^- , που διηθούνται στο σπείραμα ($\approx 4000\text{-}4500$ mEq/24ωρο), ανάλογα με τον GFR και την $[\text{HCO}_3^-]$ στο πλάσμα και β) με την έκκριση του οξέος και του αμμωνίου (NH_4^+), για

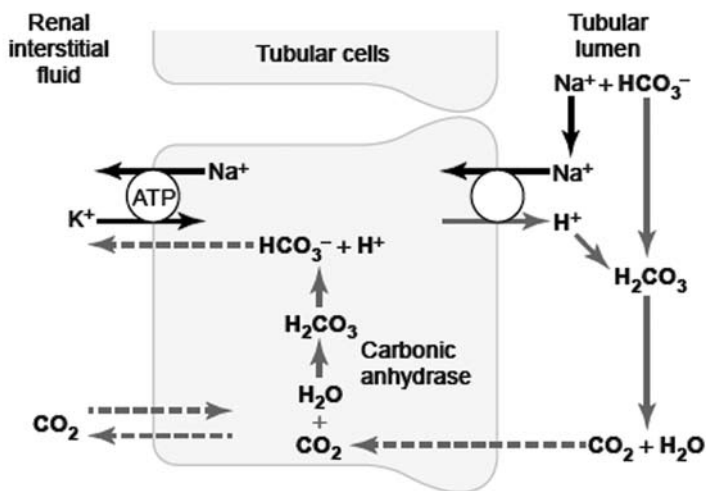
να ολοκληρωθεί η παραγωγή των «νέων» διπτανθρακικών (HCO_3^-), που θα αντικαταστήσουν εκείνα που καταναλώθηκαν από τα διαιτητικά ή ενδογενή μεταβολικά οξέα⁽³⁰⁾.

Το 80-90% των HCO_3^- που διηθούνται ελεύθερα στο σπείραμα επανα-ροφώνται στο εγγύς σωληνάριο και το υπόλοιπο ποσοστό στα επόμενα σωληναριακά τμήματα (**Εικ. 1**)⁽³¹⁾.

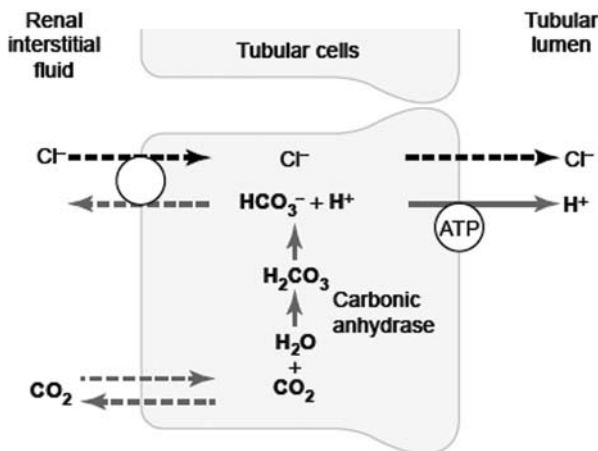


Εικόνα 1: Επαναρρόφηση των HCO_3^- σε διάφορα τμήματα των νεφρικών σωληναρίων. Καταγράφεται το ποσοστό του διηθημένου φορτίου HCO_3^- , που απορροφάται από τα διάφορα σωληναριακά τμήματα, καθώς και ο αριθμός των mEq που επαναρροφάται ανά ημέρα υπό κανονικές συνθήκες⁽³¹⁾

Η επαναρρόφηση γίνεται έμμεσα, αφού τα νεφρικά σωληνάρια δεν είναι διαπερατά στα HCO_3^- , διότι είναι μεγάλα και ηλεκτρικά φορτισμένα⁽²⁾ (**Εικ. 2 και 3**)⁽³¹⁾.



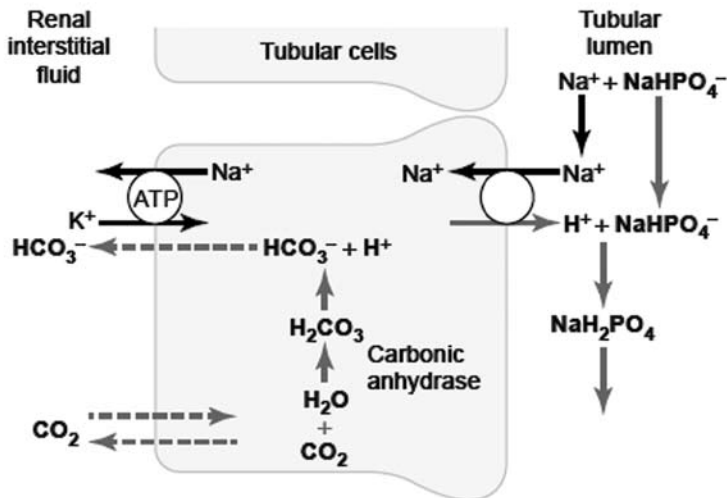
Εικόνα 2: Κυτταρικοί μηχανισμοί για (1) την ενεργό έκκριση ιόντων υδρογόνου στο νεφρικό σωληνάριο, (2) σωληναριακή επαναρρόφηση των HCO_3^- σε συνδυασμό με ιόντα υδρογόνου προς σχηματισμό H_2CO_3 , το οποίο διίσταται για να σχηματίσει CO_2 και H_2O και (3) επαναρρόφηση Na^+ σε ανταλλαγή με H^+ που εκκρίνονται. Αυτό το μοτίβο της έκκρισης ιόντων H^+ λαμβάνει χώρα στο εγγύς σωληνάριο, το παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle και στο πρώιμο άπω σωληνάριο



Εικόνα 3: Κύρια ενεργής έκκριση των H^+ μέσω της βασικής μεμβράνης των ενδιάμεσων επιθηλιακών κυττάρων του άπω και αθροιστικού σωληναρίου. Σημειώστε ότι ένα HCO_3^- επαναρροφάται για κάθε ιόν H^+ που εκκρίνεται και ένα Cl^- παθητικά εκκρίνεται μαζί με το H^+

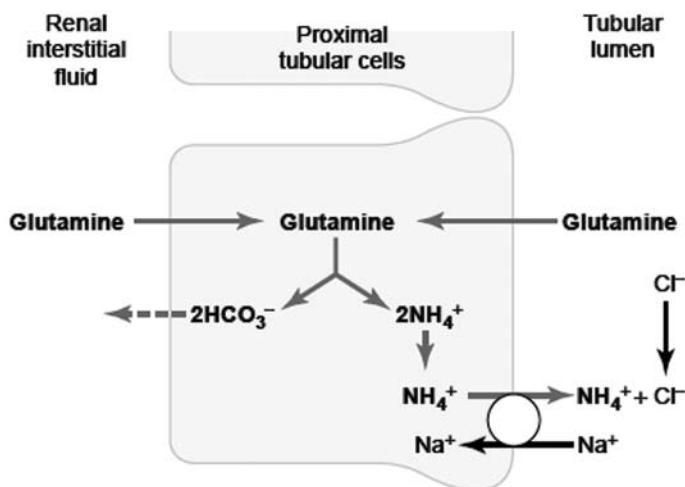
Σημειώνεται ότι αν επαρκής ποσότητα H^+ εκκρίνεται στον σωληναριακό αυλό, το σύνολο των παρόντων HCO_3^- θα επαναρροφηθεί, αλλά αν λιγότερες ποσότητες H^+ εκκρίνονται (λ.χ. νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 1) ή αν περίσσεια HCO_3^- είναι παρούσα (λ.χ. χορτοφάγοι), τότε μέρος των HCO_3^- αποβάλλεται με τα ούρα.

Η παραγωγή «νέων» HCO_3^- επιτυγχάνεται: α) με την απέκκριση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, που είναι η ποσότητα των H^+ που υπάρχει στα ούρα σε συνδυασμό με βασικά ρυθμιστικά διαλύματα που διηθούνται σε αυτά (εκτός από το NH_4^+). Σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 1/3 των οξέων που απομακρύνονται δια των νεφρών, αποβάλλονται ως τιτλοποιήσιμα οξέα και τα φωσφορικά αποτελούν το κύριο ρυθμιστικό σύστημα (90%)⁽²⁾ (Εικ. 4)⁽³¹⁾.

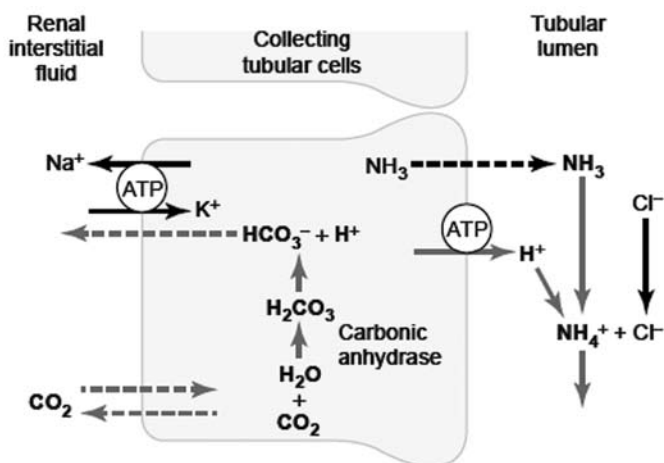


Εικόνα 4: Εξουδετέρωση των H^+ που εκκρίνονται, από τα διηθημένα φωσφορικά ($NaHPO_4$). Σημειώστε ότι ένα νέο HCO_3^- επιστρέφει στο αίμα για κάθε $NaHPO_4$ που αντιδρά με ένα H^+ που εκκρίνεται

β) Με τη διαδικασία σύνθεσης και έκκρισης NH_4^+ . Σε φυσιολογικές συνθήκες τα 2/3 των οξέων απομακρύνονται διαμέσου της έκκρισης NH_4^+ ⁽²⁾ (Εικ. 5 και 6)⁽³¹⁾.



Εικόνα 5: Παραγωγή και έκκριση του NH_4^+ από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Η γλουταμίνη μεταβολίζεται στο κύτταρο, δίδοντας NH_4^+ και HCO_3^- . Το NH_4^+ εκκρίνεται στον αυλό με μία $\text{Na}^+-\text{NH}_4^+$ αντλία. Για κάθε μόριο γλουταμίνης που μεταβολίζεται, δύο NH_4^+ παράγονται και εκκρίνονται και δύο HCO_3^- επιστρέφουν στο αίμα



Εικόνα 6: Εξουδετέρωση των εκκρινόμενων H^+ από την NH_3 στο αθροιστικό σωληνάριο. Η NH_3 διαχέεται μέσα στα σωληναριακό αυλό, όπου αντιδρά με τα εκκρινόμενα H^+ για να σχηματίσουν NH_4^+ , το οποίο στη συνέχεια αποβάλλεται. Για κάθε NH_4^+ που απεκκρίνεται, ένα νέο HCO_3^- σχηματίζεται στο σωληναριακό κύτταρο και επιστρέφει στο αίμα

Με βάση τα παραπάνω, το pH του σωληναριακού υγρού σταδιακά μειώνεται, φτάνοντας στη χαμηλότερη τιμή του στο μυελικό αθροιστικό σωληνάριο (**Εικ. 7**).



Εικόνα 7: Η συγκέντρωση των H⁺ κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου

Στον άνθρωπο η μικρότερη τιμή pH ούρων που μπορεί να επιτευχθεί είναι το 4,5 (αυτό αντανakλά μία μέγιστη κλίση H⁺ από το πλάσμα στα ούρα σχεδόν 1:1000 ή 3 λογαριθμικές μονάδες), ενώ η μέγιστη 8,0^(29,32).

Τελικά τα H⁺ απεκκρίνονται στα ούρα, είτε ως ελεύθερα H⁺ (<0,1 mEq), που αυτά καθορίζουν κυρίως το pH των ούρων, είτε σε συνδυασμό με ρυθμιστικά συστήματα ή συνδεδεμένα με NH₄⁺⁽³³⁾. Επειδή όμως η συγκέντρωση των ελεύθερων H⁺ είναι αμελητέα μικρή, η καθαρή έκκριση οξέος είναι ίση:

Καθαρή έκκριση οξέος = Τιτλοποιήσιμη οξύτητα + NH₄⁺ - HCO₃⁻ ούρων⁽²⁹⁾ και σύμφωνα με την ισοϋδρική αρχή, όλα τα ρυθμιστικά συστήματα πρέπει να είναι σε ισορροπία⁽²⁹⁾:

$$\text{pH} = 6,1 + \log[\text{HCO}_3^-]/0,03 \times \text{PCO}_2 = 6,8 + \log[\text{HPO}_4^{2-}]/\text{H}_2\text{PO}_4^- = 9,3 + \log[\text{NH}_3]/[\text{NH}_4^+]$$

Η χρήση του pH των ούρων στην εκτίμηση των οξεοβασικών διαταραχών είναι σημαντική, αφού αντανakλά το βαθμό οξινοποίησης των ούρων και κυμαίνεται βάσει της συστηματικής κατάστασης της οξεοβασικής

ισορροπίας⁽²⁹⁾.

Η κύρια χρησιμότητά του είναι σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση (με φυσιολογικό χάσμα)^(29,32,34). Η αναμενόμενη ανταπόκριση σ' αυτή τη διαταραχή είναι η αύξηση της απέκκρισης οξέος στα ούρα, ώστε το pH τους να πέσει κάτω από 5,3 και συνήθως κάτω από 5,0. Τιμές πάνω από 5,3 σε ενήλικες και πάνω από 5,6 σε παιδιά, συνήθως υποδεικνύουν μη φυσιολογική οξινοποίηση των ούρων και την παρουσία νεφροσκληρωτικής οξέωσης (ΝΣΟ)^(29,32). Ο υπολογισμός του χάσματος των ανιόντων ούρων είναι επίσης χρήσιμος σ' αυτή την περίπτωση, καθώς η απέκκριση NH_4^+ επηρεάζεται. Στις περισσότερες περιπτώσεις άπω ΝΣΟ, το pH των ούρων είναι 5,5 ή υψηλότερο, αντανakλώντας το κύριο ελάττωμα στην άπω οξινοποίηση, αλλά όχι και την εγγύς^(35,36,37,38). Για τη διάγνωση της εγγύς ΝΣΟ χορηγείται NaHCO_3 μέχρι τα ούρα να γίνουν αλκαλικά ή τα HCO_3^- του πλάσματος να γίνουν φυσιολογικά. Η εμφάνιση αλκαλικών ούρων (pH=6,5) πριν τη φυσιολογικοποίηση των HCO_3^- του πλάσματος, υποδεικνύει την ύπαρξη εγγύς ΝΣΟ^(2,34).

Σε ορισμένες περιπτώσεις το pH των ούρων δεν αντανakλά την ικανότητα οξινοποίησης. Η λοίμωξη του ουροποιητικού από οποιοδήποτε παθογόνο μικροοργανισμό που παράγει ουρεάση, όπως ο *Proteus Mirabilis*, μπορεί να δημιουργήσει ένα pH ούρων πάνω από 7,0 με 7,5, ακόμη και αν η οξινοποίηση είναι φυσιολογική. Η ουρεάση μεταβολίζει την ουρία των ούρων σε αμμωνία (NH_3). Η περίσσεια NH_3 αυξάνει το pH των ούρων σύμφωνα με την εξίσωση:

$$\text{pH} = 9,3 + \log[\text{NH}_3]/[\text{NH}_4^+]^(29,32)$$

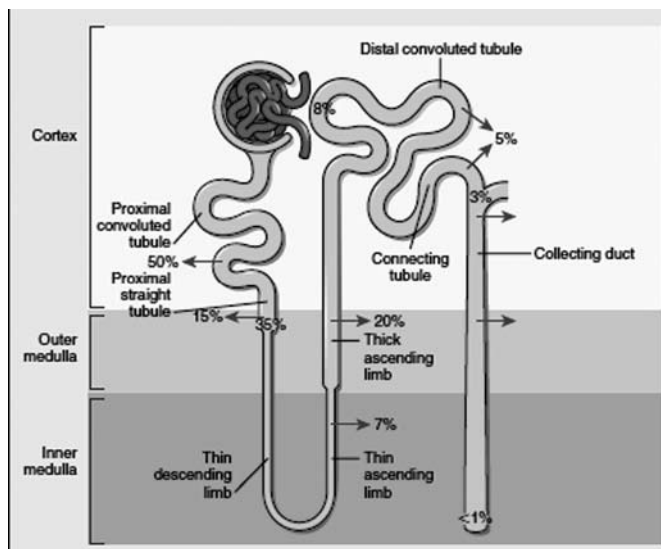
Ακόμη, σε ασθενείς με χρόνια μεταβολική οξέωση που έχουν επίσης υποκαλιαιμία, όπως συμβαίνει σε διαρροϊκό σύνδρομο, το K^+ μετακινείται εξωκυτάρια για να αποκαταστήσει την εξωκυτάρια συγκέντρωσή του, σε ανταλλαγή με H^+ και Na^+ (αρχή διατήρησης της ηλεκτρικής ουδετερότητας). Στους νεφρούς η ενδοκυτάρια οξέωση προκαλεί έκκριση H^+ και παραγωγή NH_3 ^(39,40). Αντίθετα, όταν υπάρχει χρόνια υπερκαλιαιμία, μειώνεται η παραγωγή NH_3 και ελαττώνεται το pH των ούρων, χωρίς όμως αυτό να αντανakλά την ικανότητα οξινοποίησης των ούρων.

Το pH των ούρων μπορεί να χρησιμεύσει και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε μεταβολική αλκάλωση. Σε περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης λόγω αυξημένης επαναρρόφησης HCO_3^- , εξαιτίας

ταυτόχρονης μείωσης του εξωκυττάριου όγκου, το pH είναι δυσανάλογα όξινο ($<6,0$), δεδομένου ότι επανααρροφάται το σύνολο σχεδόν των HCO_3^- . Αυτό μπορεί τυπικά να αναστραφεί με τη χορήγηση NaCl και καθώς η ευογκαιμία επανέλθει, η περίσσεια HCO_3^- μπορεί να εκκριθεί, με αποτέλεσμα μία άνοδο του pH άνω του 7,0. Ένα σταθερά χαμηλό pH ούρων υποδηλώνει ανεπαρκή αναπλήρωση του όγκου⁽²⁹⁾.

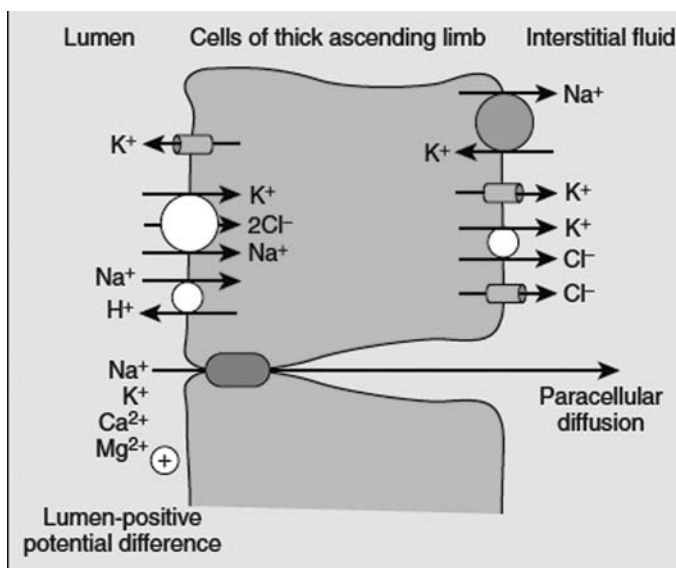
4. Νάτριο

Ο ανθρώπινος οργανισμός περιέχει περίπου 40-50 mEq Na^+ /kgΣΒ. Καθημερινά προσλαμβάνονται από τους ενήλικες, σε τυπική Δυτικού τύπου διαίτα, 100-200 mEq Na^+ ή περίπου 6-12 gr NaCl , ενώ οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί διατηρούνται ακόμη και όταν μειωθεί η προσλαμβανόμενη ποσότητα Na^+ στα 0,4 mEq/kgΣΒ. Το Na^+ αποτελεί τον κύριο ηλεκτρολύτη του εξωκυττάριου και διάμεσου χώρου (95% της συνολικής ποσότητάς του) και είναι ο κύριος ρυθμιστής του όγκου και της ωσμωτικότητας των υγρών αυτών⁽²⁾. Είναι συνδεδεμένο κυρίως με Cl^- ή HCO_3^- και αυτά τα 3 είναι τα βασικότερα ιόντα του εξωκυττάριου χώρου. Σε φυσιολογικά άτομα το διηθούμενο Na^+ (περίπου 25200 mEq/24ωρο) επανααρροφάται 99% και μόνο το 1% απεκκρίνεται στα ούρα (40-220 mEq/24ωρο), όση περίπου είναι η ημερήσια πρόσληψή του (Εικ. 8).

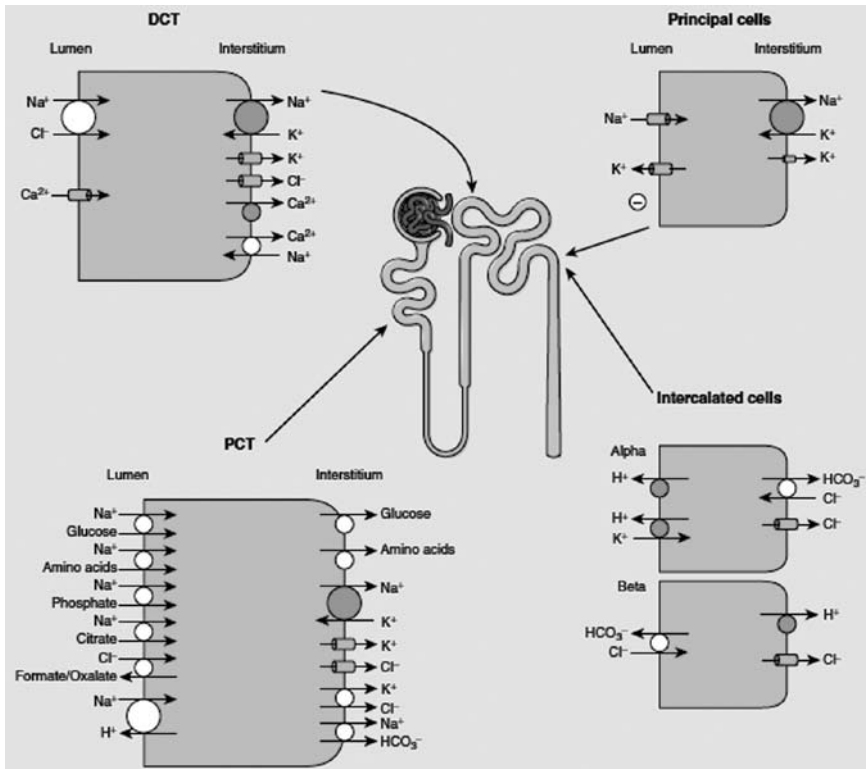


Εικόνα 8: Η επαναρρόφηση του Na^+ κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου⁽¹⁾

Η επαναρρόφηση του Na^+ στο εγγύς σωληνάριο γίνεται κυρίως διαμέσου του Na^+-H^+ -αντιμεταφορέα και με σειρά από συµμεταφορείς, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle με τον $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ συµμεταφορέα (**Εικ. 9**), στα περισωληναριακά τριχοειδή διαμέσου του $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$, στο άπω εσπειραµένο σωληνάριο το Na^+ εισέρχεται στο κύτταρο διαμέσου του ευαίσθητου στη θειαζιδη Na^+-Cl^- -συµμεταφορέα και στα θεμέλια κύτταρα του φλοιϊκού αθροιστικού σωληναρίου εισέρχεται διαμέσου του καναλιού ENaC . Σ' όλες τις περιπτώσεις το Na^+ µεταφέρεται εξωκυττάρια διαμέσου της βασικοπλάγιας Na^+-K^+ -ΑΤΡάσης (**Εικ. 10**)⁽¹⁾.



Εικόνα 9: Επαναρρόφηση του Na^+ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle



Εικόνα 10: Επαναρρόφηση του Na^+ στο εγγύς, άπω εσπειραμένο και στο αθροιστικό σωληνάριο

Στα άπω σωληνάρια η επαναρρόφηση του Na^+ , αλλά και η έκκριση του H^+ ρυθμίζεται από την αλδοστερόνη, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα της H^+ -ATPάσης, που εκκρίνει H^+ στον αυλό, αλλά αυξάνει και την επαναρρόφηση Na^+ .

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει εντονότερο ενδιαφέρον στη διατήρηση του όγκου (ισοζύγιο Na^+), από το ενδιαφέρον του για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Έτσι, κάθε παράγοντας που επηρεάζει το ισοζύγιο Na^+ , επηρεάζει και την οξεοβασική ισορροπία. Οποιοδήποτε ερέθισμα οδηγεί σε κατακράτηση Na^+ , αυξάνει και την επαναρρόφηση HCO_3^- , με αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή H^+ και τη μεταβολική αλκάλωση. Επίσης, η μεταβολική οξέωση οδηγεί σε κατακράτηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας του Na^+ - H^+ -αντιμεταφορέα^(41,42).

4.1. Νάτριο ορού

Η πρώτη χρήση του Na^+ του ορού στη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών αποτελεί η συμμετοχή του στον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων και του ωσμωτικού χάσματος ορού.

Επίσης, αφού το Na^+ είναι το κυριότερο κατίον του εξωκυττάριου χώρου, η συγκέντρωση του βρίσκεται σε άμεση σχέση με τα κύρια ανιόντα του χώρου αυτού, που είναι το Cl^- και τα HCO_3^- . Εξαιτίας της σχέσης αυτής, η συγκέντρωση των HCO_3^- και άρα η ύπαρξη μεταβολικής διαταραχής, έχει άμεση σχέση με το λόγο Na^+/Cl^- , που φυσιολογικά είναι ίσος με $1,33 \pm 0,3$. Λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- > 1,4$ υποδηλώνει μεταβολική αλκάλωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής οξέωσης, ενώ λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- < 1,27$ υποδηλώνει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης. Ακόμη, αυτός ο λόγος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην ανάδειξη μικτής οξεοβασικής διαταραχής⁽⁴³⁾.

Σε ότι αφορά στη σχέση των διαταραχών του Na^+ με οξεοβασικές διαταραχές, η υπερνατριαιμία δεν συνδυάζεται με κάποια συγκεκριμένη διαταραχή και αναλόγως της αιτιολογίας της και των συνοδών νόσων, μπορεί να συνυπάρχει με οξέωση και αλκάλωση. Η υπονατριαιμία συνδυάζεται με μεταβολική οξέωση όταν οφείλεται σε νεφρική ανεπάρκεια ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (με φυσιολογικό ή αυξημένο K^+) και σε διαρροϊκές κενώσεις ή παροχέτευση εντερικών εκκρίσεων (με φυσιολογικό ή μειωμένο K^+). Επίσης, συνδυάζεται με μεταβολική αλκάλωση όταν οφείλεται σε εμέτους ή ρινογαστρικό καθετήρα ή σε θεραπεία με διουρητικά (με φυσιολογικό ή μειωμένο K^+)⁽⁴⁴⁾.

4.2. Νάτριο ούρων

Το Na^+ των ούρων χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων και του ωσμωτικού χάσματος των ούρων. Η μέτρηση του Na^+ των ούρων είναι επίσης χρήσιμη στην εκτίμηση και στο διαχωρισμό υπερχλωραιμικών μεταβολικών οξέώσεων, εξαιτίας διαρροϊκών κενώσεων και $\text{N}\Sigma\text{O}$ (τύπου 1 και 2). Σε ασθενείς με διαρροϊκές κενώσεις το Na^+ των ούρων είναι χαμηλό (και το K^+ χαμηλό), ενώ σε νεφροσκληρωτική οξέωση τύπου 1 και 2 το Na^+ των ούρων είναι υψηλό (και το K^+ υψηλό)⁽⁴⁵⁾. Έτσι, το Na^+ των ούρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον αποκλεισμό της άπω $\text{N}\Sigma\text{O}$ σε

ασθενείς στους οποίους το pH των ούρων δε μπορεί να μειωθεί στο μέγιστο, παρά την ύπαρξη οξυαιμίας, εξαιτίας ανεπαρκούς παροχής Na^+ στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο⁽⁴⁶⁾.

Στη μεταβολική αλκάλωση το Na^+ των ούρων μπορεί να διαχωρίσει την υπογκαιμία από την υπερογκαιμική κατάσταση (Na^+ ούρων <20 mEq δείχνει υπογκαιμία, ενώ >40 mEq ευογκαιμία ή υπερογκαιμία). Σε υπογκαιμική κατάσταση (χαμηλό Na^+ ούρων) η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να οφείλεται σε εμέτους ή διουρητικά, ενώ σε ευογκαιμία ή ήπια υπερογκαιμία (φυσιολογικό Na^+ ούρων) σε περίσσεια αλατοκορτικοειδών^(29,47).

Εξάλλου, σε μεταβολική αλκάλωση με μειωμένο εξωκυττάριο όγκο υγρών, το Na^+ των ούρων θα είναι αυξημένο άμεσα στην περίπτωση εμέτων και διουρητικών και μειωμένο όψιμα, αυξημένο στο σύνδρομο Bartter και μειωμένο στην κυστική ίνωση και μετά από υπερκαπνία. Σε μεταβολική αλκάλωση με αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών, όπως σε εξωγενή αλατοκορτικοειδή, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό, το Na^+ των ούρων θα είναι >20 mEq⁽⁴⁸⁾.

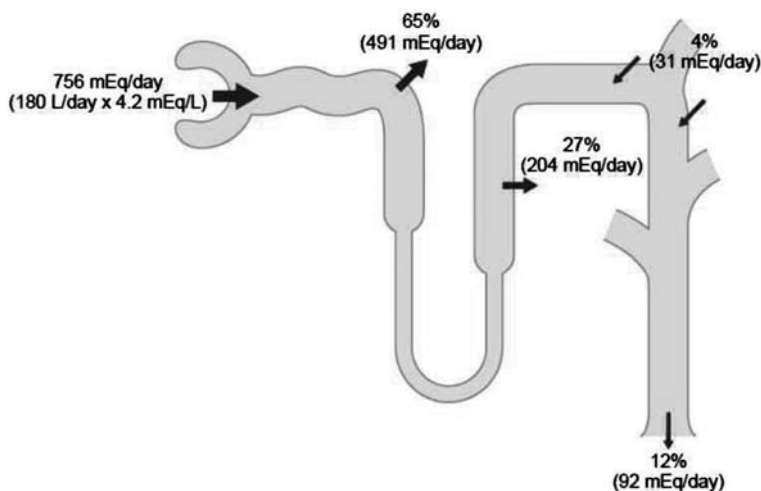
Θα πρέπει να σημειωθεί βέβαια ότι, σε περιπτώσεις αφυδάτωσης και ελαττωμένου δραστικού όγκου κυκλοφορίας, το επίπεδο του Cl^- των ούρων είναι ασφαλέστερος δείκτης εκτίμησης της αφυδάτωσης και της συστολής του εξωκυτταρίου χώρου, καθώς στη μεταβολική αλκάλωση είναι δυνατό η συγκέντρωση Na^+ των ούρων να μη παρουσιάζει ελάττωση ανάλογη με το βαθμό αφυδάτωσης, επειδή μπορεί να υπάρχει υποχρεωτική αποβολή Na^+ μαζί με την περίσσεια των αποβαλλομένων HCO_3^- .

5. Κάλιο

Το ολικό K^+ του οργανισμού υπολογίζεται περίπου στα 50-55 mEq/kgΣΒ (≈ 3500 mEq)⁽²⁾. Το K^+ είναι ο κύριος ηλεκτρολύτης του ενδοκυτταρίου χώρου (το 98% του ολικού K^+). Τα υψηλά ή χαμηλά επίπεδά του υποδηλώνουν μόνο τη συγκέντρωσή του στον εξωκυττάριο χώρο και δεν αντανakλούν υποχρεωτικά και τα επίπεδά του ενδοκυττάρια.

Το K^+ υπάρχει σ' όλα τα ζωντανά κύτταρα. Η πύλη εισόδου του είναι η γαστρεντερική οδός, με καθημερινή πρόσληψη 0,75-1,25 mEq/kgΣΒ (50-200 mEq/24ωρο) και το περισσότερο από αυτό απορροφάται από τον στόμαχο και το ανώτερο τμήμα του εντέρου. Μία μικρή ποσότητα του προσλαμβανομένου K^+ (5-10%) αποβάλλεται από το κόλο, ενώ για το υπόλοι-

πο υπεύθυνοι είναι οι νεφροί⁽⁴⁹⁾. Οι νεφροί φιλτράρουν 800 mEq K^+ καθημερινά και συνήθως εκκρίνουν το 10-15% του φιλτραρισμένου K^+ για να διατηρήσουν την ισορροπία.



Εικόνα 11: Η επαναρρόφηση και έκκριση του K^+ κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου⁽¹⁾

Η ολική ποσότητα του K^+ που διηθείται επαναρροφάται πριν φτάσει στα άπω σωληνάρια (40-50% στο εγγύς και 40-50% στην αγκύλη του Henle). Στο τελικό τμήμα του άπω σωληναρίου και στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, το K^+ εκκρίνεται. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση και επομένως την καθαρή έκκριση K^+ είναι:

- η αλδοστερόνη, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα της Na^+-K^+ -ATPάσης και επιδρά στον ENaC,
- η αυξημένη πρόσληψη K^+ , η οποία διεγείρει την αντλία Na^+-K^+ και την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια,
- η υψηλή ροή ούρων, διαμέσου της αύξησης της ηλεκτροχημικής κλίσης που αφορά στο K^+ ,
- η εκπόλωση της βασικής μεμβράνης, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα του ENaC στα θεμέλια κύτταρα, λόγω της ηλεκταρνητικότερης αυλικής επιφάνειας της μεμβράνης,
- τα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία αυξάνουν τον GFR και τη ροή των ούρων και

- η οξέωση, η οποία μειώνοντας το ενδοκυττάριο pH, αναστέλλει την $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ και την αυλική αγωγιμότητα του K^+ .

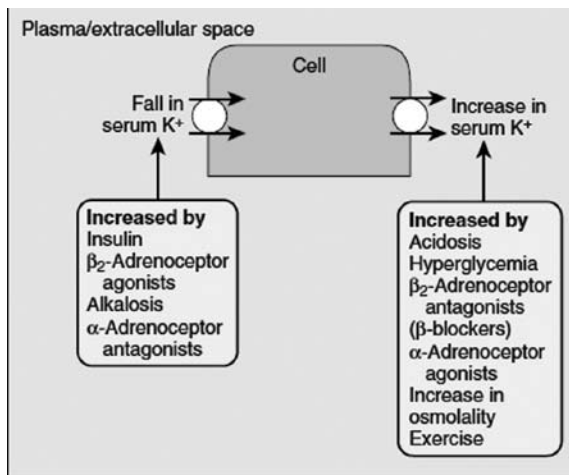
Αυτά συμβαίνουν τόσο σε μεταβολική όσο και σε αναπνευστική οξέωση. Στη χρόνια οξέωση, η έκκριση του K^+ όμως αυξάνεται, εξαιτίας αναστολής της εγγύς επαναρρόφησης Na^+ και H_2O και αυξημένης προσφοράς διηθήματος στο άπω σωληνάριο⁽⁴⁹⁾.

Σε πολλές οργανικές οξέώσεις, το ανιοντικό οξύ εκκρίνεται στα ούρα μαζί με Na^+ ή K^+ ως συνοδό κατιόν. Έτσι, μπορεί να εκδηλωθεί υποκαλιαιμία, παρά την οξέωση (και τη μετακίνηση του K^+ εξωκυτάρια). Η μεταβολική οξέωση από σνιφάρισμα κόλλας για παράδειγμα είναι το δραματικότερο παράδειγμα αυτού του φαινομένου. Το εισπνεόμενο τολουένιο μεταβολίζεται σε ιππουρικό οξύ και το οργανικό ανιοντικό οξύ (hippurate) εξουδετερώνεται μέσα στα ούρα με φιλτράρισμα και έκκριση, οδηγώντας σε υποκαλιαιμία. Το ίδιο συμβαίνει και στη διαβητική κετοξέωση, αλλά παρόλα αυτά πολλοί ασθενείς εκδηλώνουν υπερκαλιαιμία. Βέβαια, η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία, αναδεικνύοντας την αληθινή εικόνα της ολικής ποσότητας K^+ .

Απώλεια K^+ με εκδήλωση υποκαλιαιμίας συμβαίνει επίσης σε αθεράπευτη άπω νεφροσωληναριακή οξέωση και σε ασθενείς με εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση που θεραπεύονται με NaHCO_3 . Από την άλλη, αληθής υπερκαλιαιμία (συνολική αύξηση του ολικού K^+ του οργανισμού) είναι παρούσα σε ασθενείς με υποαλδοστερονισμό (ΝΣΟ τύπου 4), εξαιτίας της επηρεασμένης έκκρισης K^+ στα ούρα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις μεταβολικών αλκαλώσεων (έμετοι, διουρητικά, σύνδρομο Bartter και Gitelman) υπάρχει νεφρική απώλεια K^+ με εκδήλωση υποκαλιαιμίας⁽³²⁾.

Η κατανομή του K^+ μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου διατηρείται εξαιτίας της δράσης αρκετών ορμονικών και μη παραγόντων, οι οποίοι μεταβάλλουν το ρυθμό λειτουργίας της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ και των καναλιών K^+ ^(2,49). Οι κυριότεροι παράγοντες είναι τα επίπεδα ινσουλίνης, η αδρενεργική δραστηριότητα, η συγκέντρωση αλδοστερόνης στο πλάσμα, η ωσμωτικότητα και η οξεοβασική ισορροπία.



Εικόνα 12: Παράγοντες που επηρεάζουν τη μετακίνηση του K^+ ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια

Η οξέωση προάγει την έξοδο K^+ από τα κύτταρα, ενώ η αλκάλωση το αντίθετο. Η μείωση του εξωκυττάριαου pH επιβραδύνει τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$, επιδρά στον Na^+-H^+ -ανταλλαγή και στα ευαίσθητα στο pH κανάλια K^+ , καθώς επίσης οδηγεί και σε δέσμευση των H^+ από τις ηλεκτρωνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες^(49,50).

Οι μεγαλύτερες μεταβολές στα επίπεδα του K^+ του ορού συμβαίνουν όταν προκαλείται οξεία μεταβολική οξέωση από ανόργανο οξύ, ενώ η οξεία μεταβολική οξέωση από οργανικό οξύ συνοδεύεται από μικρή μεταβολή του K^+ . Αυτό οφείλεται στη διαπερατότητα του συνοδού ανιόντος των H^+ . Στην υπερχλωραιμική οξέωση, το Cl^- διέρχεται δύσκολα την κυτταρική μεμβράνη, ενώ το οργανικό οξύ εύκολα, με αποτέλεσμα να μη χρειάζεται να εξέλθει από τα κύτταρα κατιόν για κάθε H^+ που εισέρχεται για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Στη διαβητική κετοξέωση η υπερκαλιαιμία όταν συναντάται οφείλεται εν μέρει αναμφίβολα στην ανεπάρκεια ινσουλίνης, που εμποδίζει την είσοδο του K^+ ενδοκυττάρια, ιδιαίτερα στα μυϊκά κύτταρα και στην υπερωσμωτικότητα. Στη γαλακτική οξέωση, υπερκαλιαιμία μπορεί να προκύψει από τα κατεστραμμένα ή υποξικά κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν K^+ . Η υπερκαλιαιμία στη διαβητική κετοξέωση και στη γαλακτική οξέωση, συνήθως προκύπτει από υπερκαταβολισμό, μειωμένη νεφρική λειτουργία ή και τα δύο. Στη νεφρική ανεπάρκεια, η υπερκαλιαιμία προκύπτει κατά κύριο λόγο από τη μειωμένη απέκκριση του K^+ ⁽⁵¹⁾. Αντίστοι-

χα και η οξεία αναπνευστική οξέωση προκαλεί μεταβολή στα επίπεδα K^+ , αλλά μικρότερη από αυτή της υπερχλωραιμικής οξέωσης.

Η αλκάλωση, τόσο η μεταβολική όσο και η αναπνευστική, συνοδεύεται από μείωση του K^+ του ορού, διότι εισάγεται το K^+ στα κύτταρα και απελευθερώνεται H^+ από αυτά για να μειωθεί το pH του εξωκυττάριου χώρου. Αν και η αλκαλαιμία προκαλεί μικρή μεταβολή στα επίπεδα του K^+ , η υποκαλιαιμία είναι συχνό εύρημα. Αυτό οφείλεται στο ότι τα αίτια της αλκάλωσης που συνοδεύονται με υποκαλιαιμία, αποτελούν και την αιτία της (έμετοι, διουρητικά, υπεραλδοστερονισμός).

	ΔpH	Μεταβολή K^+
Μεταβολική οξέωση		
- Ανόργανα οξέα	$\downarrow 0,1$	$\uparrow 0,7$
- Οργανικά οξέα	$\downarrow 0,1$	0
Αναπνευστική οξέωση	$\downarrow 0,1$	$\uparrow 0,1$
Μεταβολική αλκάλωση	$\uparrow 0,1$	$\downarrow 0,3$
Αναπνευστική αλκάλωση	$\uparrow 0,1$	$\downarrow 0,2$

Πίνακας 2: Σχέση οξεοβασικών διαταραχών και μεταβολών επιπέδων K^+ ορού

Εξάλλου, η υποκαλιαιμία παίζει ρόλο και στη διατήρηση της αλκάλωσης διαμέσου αύξησης της έκκρισης H^+ και επαναρρόφησης HCO_3^- από τα σωληναριακά κύτταρα. Αντίστοιχα, η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ήπια μεταβολική οξέωση. Σε ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό για παράδειγμα, η ήπια μεταβολική οξέωση, οφείλεται κυρίως στην συνοδό υπερκαλιαιμία⁽⁵²⁾. Αυτό γιατί τα πλεονάζοντα ιόντα K^+ μετακινούνται ενδοκυττάρια σε ανταλλαγή με H^+ , που κινούνται εξωκυττάρια, με αποτέλεσμα εξωκυττάρια οξέωση και ενδοκυττάρια αλκάλωση⁽⁵³⁾. Επίσης, οι νεφροί που φυσιολογικά αυξάνουν την απέκκριση NH_4^+ μετά από φόρτιση με οξύ, λόγω πτώσης του pH, σε υπερκαλιαιμία και ενδοκυττάρια αλκάλωση, μειώνεται η αμμωνιογένεση από το εγγύς σωληνάριο⁽⁵⁴⁾. Ακόμη, η αυξημένη συγκέντρωση K^+ στο σωληναριακό υγρό αναστέλλει την επαναρρόφηση του NH_4^+ από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Έτσι, το NH_4^+ που κανονικά εξέρχεται από το εγγύς σωληνάριο και επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος διαμέσου του αυλικού $Na^+-K^+/NH_4^+-2Cl^-$ συμμεταφορέα (NKCC2) και έπειτα απεκκρίνεται στα ούρα στο αθροιστικό σωληνάριο, ανταγωνίζεται με το K^+ για την επαναρρόφηση (NKCC2) με αποτέλεσμα την οξέωση^(56,57,58).

Γενικά, η οξέωση συνδυάζεται με υπερκαλιαιμία, αλλά και η υπερκαλιαιμία προκαλεί οξέωση και η αλκάλωση συνοδεύεται με υποκαλιαιμία, αλλά και η υποκαλιαιμία προκαλεί αλκάλωση. Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις με μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία (ΝΣΟ τύπου 1 και 2, διαβητική κετοξέωση, σνιφάρισμα κόλλας). Στη μεταβολική οξέωση που προκαλείται από διάρροιες, η απώλεια αλκάλεος συνοδεύεται με γαστρεντερική απώλεια K^+ . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση χωρίς χάσμα και υποκαλιαιμία⁽³²⁾. Ο συνδυασμός μεταβολικής οξέωσης και υποκαλιαιμίας συνοδεύεται από μεγάλη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή υποκαλιαιμίας κατά τη θεραπευτική διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης. Τυπικά οι οξέώσεις με υποκαλιαιμία οφείλονται σε απώλειες υγρών από το κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα (χολώδεις έμετοι, διάρροιες, καθαρτικά), σε ΝΣΟ τύπου 1 και 2, σε ουρητηροσιγμοειδοστομία ή σε νεφροπάθεια με απώλεια άλατος.

5.1. Κάλιο ορού

Η συγκέντρωση K^+ του ορού μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών, μετά τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων, ειδικά στις υπερχλωραιμικές μεταβολικές οξέώσεις. Οι οξέώσεις με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων μπορούν να διαχωριστούν σε διαταραχές με φυσιολογική ή αυξημένη και σε αυτές με χαμηλή συγκέντρωση K^+ ορού. Οι πρώτες διαταραχές (φυσιολογικό ή αυξημένο K^+), που αντιπροσωπεύονται ως παράδειγμα από την ανεπάρκεια αλδοστερόνης ή αντίσταση σε αυτή, χαρακτηρίζονται κατά κύριο λόγο από ένα ελάττωμα στη νεφρική έκκριση K^+ και H^+ . Η δεύτερη ομάδα διαταραχών (χαμηλό K^+), που αντιπροσωπεύονται ως παράδειγμα από διαρροϊκές κενώσεις, χαρακτηρίζονται από σημαντικές απώλειες K^+ κατά τη διάρκεια των φάσεων παραγωγής ή συντήρησης της οξέωσης. Ως εκ τούτου, η αναγνώριση μιας μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, πρέπει να ακολουθείται από την εξέταση της συγκέντρωσης του K^+ του ορού. Αντίθετα, στις μεταβολικές οξέώσεις με αυξημένο χάσμα ανιόντων, το K^+ μπορεί να είναι χαμηλό, υψηλό ή φυσιολογικό και έτσι δεν παρέχεται διαφοροδιαγνωστικά κάποια βοήθεια σ' αυτό τον τύπο οξέωσης. Το ίδιο συμβαίνει και με την υποκαλιαιμία που συνοδεύει όλες τις μορφές μεταβολικής αλκάλωσης.

Οι αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας μπορούν

επίσης να μεταβάλλουν τη συγκέντρωση K^+ , αλλά το μέγεθος των μεταβολών αυτών είναι γενικά πολύ μικρότερο σε σχέση μ' αυτές που σημειώνονται στις μεταβολικές. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε εμφάνιση αποκλίσεων στο K^+ του ορού με απουσία άλλων εξηγήσεων, να υποδεικνύεται συνήθως η παρουσία κάποιας μεταβολικής διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας⁽³⁴⁾.

5.2. Κάλιο ούρων

Ο προσδιορισμός του K^+ των ούρων είναι χρήσιμος για τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων των ούρων, καθώς επίσης και για τον υπολογισμό της ΩΠ των ούρων, η οποία ισούται με το 2πλάσιο της συγκέντρωσης του Na^+ και του K^+ των ούρων⁽⁵⁹⁾.

Σ' όλες τις περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης (με αυξημένο και μειωμένο εξωκυττάριο όγκο), το K^+ των ούρων είναι αυξημένο και έτσι δεν χρησιμεύει διαγνωστικά ο υπολογισμός του.

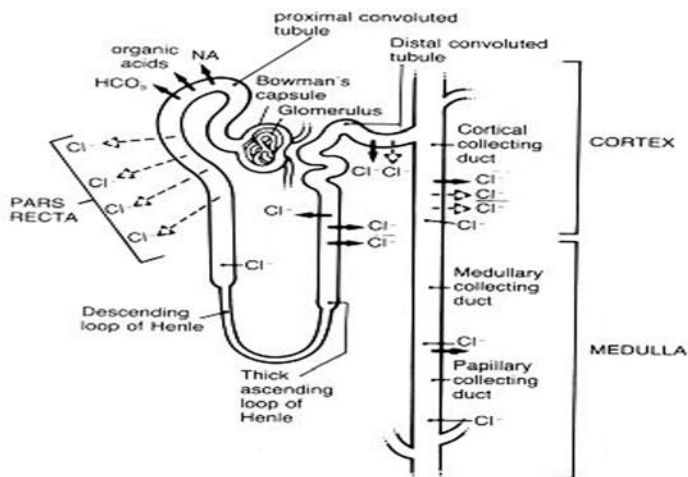
Στις οργανικές μεταβολικές οξέωσεις (με αυξημένο χάσμα ανιόντων), το K^+ (μαζί με το Na^+) συνήθως συνοδεύει ως κατιόν το ανιόν του οργανικού οξέος, με αποτέλεσμα να είναι αυξημένο στα ούρα⁽³²⁾. Στις υπερχλωραιμικές οξέωσεις μπορεί να είναι αυξημένο, όπως στην περίπτωση ΝΣΟ τύπου 1 και 2 ή μειωμένο, όπως στην περίπτωση διαρροϊκών κενώσεων και ΝΣΟ τύπου 4.

6. Χλώριο

Ο ανθρώπινος οργανισμός περιέχει περίπου 45 mEq Cl^- /kgΣΒ. Το Cl^- προσλαμβάνεται με τη μορφή αλατιού ($NaCl$), αλλά υπάρχει και σε πολλά λαχανικά. Το 90% του ολικού Cl^- βρίσκεται εξωκυτάρια και αποτελεί το 70% του συνολικού ανιοντικού φορτίου του εξωκυτταρίου υγρού (στο σωληναριακό υγρό αυτό το ποσοστό είναι παραπάνω, εξαιτίας της απουσίας των ηλεκτρωνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών)⁽⁶⁰⁾. Μεταφέρεται εξωκυτάρια και διατηρεί μικρή ενδοκυτάρια συγκέντρωση με τη λειτουργία των K^+-Cl^- , αλλά και Na^+-Cl^- -συμμεταφορέων στη μεμβράνη των κυττάρων. Οι μεταβολές στη συγκέντρωσή του έχουν άμεση συσχέτιση με τις μεταβολές των HCO_3^- (εξαιτίας της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων) και επομένως έχουν άμεση σχέση με την οξεοβασική ισορροπία. Αυτό φαί-

νεται εξάλλου και από τις μεταβολές στη συγκέντρωσή του, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολή της διαφοράς ισχυρών ιόντων (SID - θεωρία του Stewart). Έτσι, εκτός από την περίπτωση που προστίθεται ένα οργανικό οξύ, η υπερχλωραιμία είναι ισοδύναμη της οξέωσης και η υποχλωραιμία της αλκάλωσης⁽⁶¹⁾. Ακόμη, επειδή η συγκέντρωση του Cl^- έχει άμεση σχέση και με τον εξωκυττάριο όγκο, για την εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας χρησιμοποιείται ο λόγος Na^+/Cl^- .

Οι νεφροί αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή του ισοζυγίου Cl^- . Το Cl^- διηθείται και επαναρροφάται σε μεγαλύτερο ποσοστό από το εγγύς σωληνάριο (κατά κύριο λόγο) και το παχύ ανιόν σκέλος τη αγκύλης του Henle. Παρότι σε ένα μικρότερο ποσοστό μόνο επαναρροφάται από το άπω και αθροιστικό σωληνάριο, παίζει σημαντικό ρόλο το σημείο αυτό του νεφρώνα στο ισοζύγιο του Cl^- ⁽⁶²⁾.



Εικόνα 13: Η επαναρρόφηση και έκκριση του Cl^- κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου

6.1. Χλώριο ορού

Η σημασία των επιπέδων του Cl^- του ορού είναι μεγάλη για την εκτίμηση των οξεοβασικών διαταραχών. Όπως προαναφέρθηκε ο λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- > 1,4$ υποδηλώνει μεταβολική αλκάλωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής οξέωσης, ενώ ο λόγος $\text{Na}^+/\text{Cl}^- < 1,27$ υποδηλώνει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης, καθώς επίσης

είναι χρήσιμος και για την εκτίμηση μικτών διαταραχών. Επίσης, το Cl^- είναι σημαντικό και για τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων. Ο διαχωρισμός των μεταβολικών οξεώσεων σε υπερχλωραιμικές (φυσιολογικό χάσμα ανιόντων) και σ' αυτές με αυξημένο χάσμα, αποτελεί το πρώτο βήμα στη διερεύνηση αυτών των διαταραχών.

6.2. Χλώριο ούρων

Το Cl^- των ούρων χρησιμεύει για τον προσδιορισμό του χάσματος ανιόντων των ούρων και για τη διαφοροδιάγνωση επομένως νεφρικών και μη νεφρικών αιτιών των υπερχλωραιμικών οξεώσεων⁽²⁾.

Τα επίπεδα του Cl^- των ούρων αποτελούν δείκτη για το διαχωρισμό της μεταβολικής αλκάλωσης, που οφείλεται σε υπογκαιμία (χλωριοευαίσθητη), από αυτή που οφείλεται σε πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (χλωριοανθεκτική). Οι περιπτώσεις που ανταποκρίνονται στη χορήγηση NaCl , χαρακτηρίζονται από μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και από χαμηλή συγκέντρωση Cl^- στα ούρα ($<20 \text{ mEq/L}$). Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς, οι οποίοι ενώ ανήκουν στην κατηγορία αυτή, χαρακτηρίζονται από αυξημένη συγκέντρωση Cl^- στα ούρα και παράλληλα μειωμένο όγκο εξωκυττάριων υγρών, όπως αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά. Αντίθετα, ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση που δεν βελτιώνονται με NaCl , αποβάλλουν σε τυχαίο δείγμα ούρων $>20 \text{ mEq/L}$ Cl^- . Σε ασθενείς με υπογκαιμία εξαιτίας συνδρόμου Bartter, διαπιστώνεται αυξημένη συγκέντρωση Cl^- στα ούρα ($>20 \text{ mEq/L}$), η δε διάγνωση επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης, υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης. Οι κύριες αιτίες χαμηλών ή υψηλών επιπέδων Cl^- στα ούρα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα⁽⁴⁸⁾:

$<20 \text{ mEq/L}$	$>20 \text{ mEq/L}$
Έμετοι	Υπερβολικά επίπεδα αλατοκορτικοειδών
Ρινογαστρική αναρρόφηση	Λήψη διουρητικού (πρώιμα)
Διουρητικά (όσιμα)	Φόρτιση με HCO_3^-
Μεταύπερκαπνική	Σοβαρή υποκαλιαιμία ($<2 \text{ mEq/L}$)
Δίαιτα χαμηλή σε Cl^-	Σύνδρομο Bartter
Επανασίτιση μετά από νηστεία	

Πίνακας 3: Κλινικές καταστάσεις μεταβολικής αλκάλωσης με χαμηλό και υψηλό Cl^- ούρων

7. Ασβέστιο

Το ασβέστιο αποτελεί το 5^ο κατά σειρά μέταλλο του ανθρώπινου οργανισμού, ο οποίος περιέχει 1000-1200 gr του στοιχείου αυτού ή 20-25 gr/kgΣΒ. Το 99% του ασβεστίου βρίσκεται στα οστά, με το 0,4% αυτού να ανταλλάσσεται ελεύθερα μ' αυτό του εξωκυττάριου χώρου, το 0,5% βρίσκεται στα δόντια και το υπόλοιπο 0,5% στον εξωκυττάριο χώρο και λιγότερο στον ενδοκυττάριο.

Καθημερινά προσλαμβάνονται δια της τροφής 800-1000 mg ασβεστίου, ενώ χρειάζονται περίπου 400-500 mg για να μην οδηγηθεί ο οργανισμός σε αρνητικό ισοζύγιο (ραχίτιδα, οστεομαλακία). Η απορρόφηση γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και φυσιολογικά το ασβέστιο των κοπράνων είναι περίπου κατά 200 mg κατώτερο από αυτό που λαμβάνεται από την τροφή.

Στον ορό είναι συνδεδεμένο κατά 45% με λευκώματα και κυρίως με λευκωματίνη (75-90%), 10% είναι συνδεδεμένο με ανιόντα και το υπόλοιπο 45% είναι ιονισμένο. Το ιονισμένο διηθείται ελεύθερα και εξ ολοκλήρου στους νεφρούς (περίπου 10000 mg καθημερινά), αλλά επαναρροφάται κατά 95-99% (50-70% στο εγγύς, 30-40% μεταξύ του τέλους των εγγύς και των άπω σωληναρίων και 10% στα άπω σωληνάρια). Η επαναρρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας ακολουθεί αυτήν του Na^+ και συμβαίνει στα εγγύς σωληνάρια κυρίως παθητικά, ενώ στα άπω και αθροιστικά σωληνάρια η επαναρρόφηση επιτυγχάνεται με τη δράση της παραθορμόνης (PTH) και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (ενεργητική επαναρρόφηση). Τελικά, σε φυσιολογικές συνθήκες <2% της διηθούμενης ποσότητας ασβεστίου φτάνει στα ούρα⁽²⁾.

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, επειδή μεταβάλλεται η σύνδεσή του με τα λευκώματα, αλλά και με τα ανιόντα. Μία αύξηση του εξωκυττάριου pH (αλκαλαιμία) αυξάνει τη σύνδεση του ασβεστίου με την αλβουμίνη, μειώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca^{2+} ⁽⁶³⁾. Η πτώση του ιονισμένου Ca^{2+} στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση είναι 0,16 mg/dl για κάθε 0,1 μονάδα αύξησης του pH. Έτσι, η οξεία αναπνευστική αλκάλωση, όπως στο σύνδρομο υπεραερισμού, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα υπασβεστιαιμίας, όπως μυικοί σπασμοί, παραισθήσεις, τετανία και επιληπτικές κρίσεις, αν και η αλκάλωση είναι πιθανό να είναι πρωτεύουσας σημασίας. Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση υπάρχει επίσης μία σημαντική πτώση του ιονισμένου Ca^{2+} . Ωστόσο, η πτώση αυτή δεν

οφείλεται στην αυξημένη σύνδεση του Ca^{2+} , αφού ο νεφρός προσαρμόζεται και μειώνει τη συγκέντρωση των HCO_3^- , καθώς επίσης ελαχιστοποιεί και την αύξηση του εξωκυττάριου pH. Σ' αυτή την περίπτωση η υπασβεσταιμία οφείλεται στη νεφρική αντίσταση στην PTH, με αποτέλεσμα την υπερασβεστιουρία⁽⁶⁴⁾.

Όπως με την αλκάλωση αυξάνεται η σύνδεση του ασβεστίου με τα λευκώματα, το αντίθετο συμβαίνει με την οξέωση, παρότι στη χρόνια μεταβολική οξέωση μπορεί να μην αναγνωριστεί η αύξηση του ιονισμένου Ca^{2+} με τον υπολογισμό της συνολικής συγκέντρωσης του ασβεστίου^(65,66). Αυτό αποκτά μεγάλη κλινική σημασία κατά τη θεραπευτική διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης (λ.χ. εξαιτίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας). Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν τετανία ή και σπασμούς από την έντονη μείωση του ιονισμένου Ca^{2+} ^{(67),(68)}. Ακόμη, η οξέωση μειώνει τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Επιπρόσθετα, στη χρόνια μεταβολική οξέωση το φωσφορικό Ca^{2+} , που αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ρυθμιστικά διαλύματα, οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων Ca^{2+} , με αποτέλεσμα την υπερασβεστιουρία, το αρνητικό ισοζύγιο Ca^{2+} , τη ραχίτιδα και την οστεομαλακία (ΝΣΟ τύπου 1 και 2)⁽⁶⁹⁾.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και υπερασβεσταιμία διαπιστώνεται υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, που οφείλεται στην αυξημένη αποβολή HCO_3^- στα ούρα, από τη δράση της PTH⁽⁷⁰⁾. Αντίθετα, η υπερασβεσταιμία των κακοήθων νόσων συνοδεύεται από αγνώστου παθογένειας μεταβολική αλκάλωση και υποχλωραιμία, όπως και του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος⁽⁷¹⁾. Τέλος, η υπερασβεσταιμία επιτείνει την οξινοποίηση των ούρων⁽²⁾.

8. Φωσφόρος

Ο φωσφόρος (PO_4^{3-}) αποτελεί το 6^ο κατά σειρά στοιχείο του οργανισμού, καλύπτει το 1% του ολικού σωματικού βάρους και είναι το βασικό στοιχείο των οστών του σκελετού και των οδόντων. Στους μαλακούς ιστούς επίσης αποτελεί σημαντικό δομικό συστατικό των μεμβρανών, στοιχείο οργανικών μορίων που αποτελούν ενδιάμεσο παράγοντα του μεταβολισμού (AMP, ADP, ATP) και βασικό στοιχείο του γενετικού υλικού (RNA, DNA). Υπάρχει λοιπόν με τη μορφή οργανικών και ανόργανων αλάτων και βρίσκεται στον

ενδοκυττάριο χώρο σε ποσοστό 14%, ενώ αντίθετα στον εξωκυττάριο μόνο σε ποσοστό 0,1%.

Τροφές πλούσιες σε λευκώματα περιέχουν και μεγάλες ποσότητες PO_4^{3-} , με το γάλα και τα προϊόντα του να αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές του. Ένας νεαρός ενήλικας χρειάζεται περίπου 0,5 mmol/kgΣΒ PO_4^{3-} την ημέρα, με τις ανάγκες να είναι μεγαλύτερες στα παιδιά κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Περίπου 1000 mg PO_4^{3-} προσλαμβάνονται καθημερινά και από αυτά τα 2/3 απορροφώνται στο έντερο.

Καθημερινά διηθούνται περίπου 7000-9000 mg PO_4^{3-} ($\text{GFR} \times \text{PO}_4^{3-}$ ορού). Φυσιολογικά το 85-95% της ποσότητας αυτής επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο και το 5-10% στα άπω σωληνάρια, επιτρέποντας καθημερινά να αποβληθούν 700-800 mg PO_4^{3-} , ποσότητα ίδια με αυτή που απορροφάται καθημερινά. Η PTH, ο FGF-23 και τα επίπεδα PO_4^{3-} αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που ρυθμίζουν την επαναρρόφησή του^(1,2), αλλά και οι μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας μεταβάλλουν τη σωληναριακή μεταφορά του.

Η οξεία αναπνευστική οξέωση μειώνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου, οδηγώντας σε φωσφατουρία, καθώς επίσης αυξάνει και τα επίπεδα του στον ορό (υπερφωσφαιμία). Έτσι, η φωσφατουρία οφείλεται και στην αύξηση του διηθούμενου φορτίου PO_4^{3-} . Η χρόνια αναπνευστική οξέωση συνδέεται κυρίως με φωσφατουρία μόνο⁽⁷²⁾.

Η οξεία και η χρόνια μεταβολική οξέωση προκαλούν φωσφατουρία, η οποία εμφανίζεται μέσα σε δύο ώρες⁽²⁾. Συμβαίνει σχεδόν πάντοτε όταν το pH είναι κατώτερο από 7,2, άσχετα αν αυτό προκαλείται από χορήγηση NH_4Cl , HCl ή γαλακτικού οξέος και επανέρχεται ταχύτατα με την αποκατάσταση της οξυαιμίας, γεγονός που υποδεικνύει ότι για την φωσφατουρία ευθύνεται η οξυαιμία. Φυσιολογικά αυτό έχει 2 στόχους:

- παρέχεται η δυνατότητα στους νεφρούς να αυξήσουν την αποβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας (ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών) και με τον τρόπο αυτό να αποβάλλουν περισσότερα οξέα, ώστε να βελτιωθεί η μεταβολική οξέωση και
- μειώνεται το εξωκυττάριο φορτίο PO_4^{3-} , το οποίο αθροίζεται στο χώρο αυτό λόγω κινητοποίησής του από τα οστά (η οξέωση κινητοποιεί το Ca^{2+} , τα HCO_3^- και τον PO_4^{3-} των οστών - ρυθμιστικό διάλυμα οστών)⁽²⁾.

Έτσι, εκτός από φωσφατουρία, η μεταβολική οξέωση προκαλεί και

υπερφωσφαταιμία, ιδιαίτερα αυτή που οφείλεται σε οργανικά οξέα (η μεταβολική οξέωση μειώνει τη γλυκόλυση και άρα και τη χρήση του PO_4^{3-}). Σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση ή γαλακτική οξέωση διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του PO_4^{3-} του ορού (η γαλακτική οξέωση προκαλεί μεγαλύτερου βαθμού υπερφωσφαταιμία έναντι της διαβητικής κετοξέωσης, επειδή η συνυπάρχουσα υποξία προκαλεί αποδόμηση του ATP σε AMP και PO_4^{3-})^(73,74). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη μεταβολική οξέωση, στην οποία παρότι ο PO_4^{3-} μπορεί να είναι φυσιολογικός στον ορό, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής διόρθωσης της οξέωσης μπορεί να παρουσιαστεί σημαντική υποφωσφαταιμία, εξαιτίας μετακίνησής του ενδοκυττάρια⁽⁷⁵⁾.

Η οξεία μεταβολική αλκάλωση προκαλεί φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία, ενώ αντίθετα η χρόνια μεταβολική αλκάλωση αυξάνει την επαναρρόφηση του PO_4^{3-} , κυρίως με μηχανισμό παρόμοιο μ' αυτόν της χρόνιας οξέωσης, αντίθετης όμως κατεύθυνσης^(2,76).

Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από σοβαρή υποφωσφαταιμία (έχει διαπιστωθεί και PO_4^{3-} ορού 0,3 mg/dl) με πλήρη εξαφάνισή του στα ούρα, σε αντίθεση με τη μεταβολική αλκάλωση παρόμοιας βαρύτητας (PO_4^{3-} ορού 3-3,5 mg/dl). Έτσι, ο προσδιορισμός του PO_4^{3-} του ορού σε κλινικές καταστάσεις όπως η σηψαιμία από Gram (-) βακτηρίδια, ο αλκοολισμός, η παγκρεατίτιδα, η δηλητηρίαση από σαλικυλικά και η ουρική αρθρίτιδα, που συνοδεύονται από αναπνευστική αλκάλωση, είναι αναγκαία. Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η υποφωσφαταιμία στην αναπνευστική αλκάλωση σχετίζεται με την αύξηση του ενδοκυττάριου pH. Η αλκάλωση διεγείρει την ενδοκυττάρια γλυκόλυση, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η μετακίνηση PO_4^{3-} προς τον ενδοκυττάριο χώρο για τη φωσφορύλωση της γλυκόζης και το μεταβολισμό της^(2,77). Επειδή λοιπόν το CO_2 διαχέεται εύκολα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και μετακινείται πολύ γρήγορα σε σχέση με τα HCO_3^- (σε δεδομένο pH), η αναπνευστική αλκάλωση αυξάνει το ενδοκυττάριο pH πολύ περισσότερο και ταχύτερα απ' ό,τι η μεταβολική. Επίσης, η μεταβολική δεν επιταχύνει την γλυκόλυση και συνεπώς για το λόγο αυτό δεν προκαλεί σοβαρή υποφωσφαταιμία. Υποφωσφαταιμία έχει διαπιστωθεί και σε ασθενείς που ήταν σε μηχανικό αερισμό για σοβαρή ασθματική κρίση ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και υπεραερίζονταν. Ασθενείς που βρίσκονται σε κρίση πανικού εμφανίζουν υποκαπνία εξαιτίας ταχύπνοιας και οδηγούνται σε αναπνευστική αλκάλωση και υποφωσφαται-

μία. Σοβαρή υποφωσφαταιμία έχει διαπιστωθεί και σε οξεία θερμοπληξία, για την οποία θεωρείται υπεύθυνη επίσης η αναπνευστική αλκάλωση.

Τέλος, η υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει χρόνια μεταβολική οξέωση. Σε υποφωσφαταιμία υπάρχει μειωμένη επαναρρόφηση HCO_3^- (μείωση ουδού επαναρρόφησης των HCO_3^- στα εγγύς σωληνάκια και διττανθρακουρία), μείωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας και της παραγωγής NH_3 (αύξηση του ενδοκυττάριου pH εξαιτίας υποφωσφαταιμίας και μείωση της δραστηριότητας της γλουταμινάσης). Όλα αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικό βαθμό οξέωση, η οποία εξουδετερώνεται μερικά από την κινητοποίηση της αλκαλικής παρακαταθήκης των οστών, με αποτέλεσμα το pH του αίματος να βρίσκεται σε σχεδόν φυσιολογικά όρια. Σε παρατεταμένη όμως υποφωσφαταιμία εξαντλείται η αλκαλική παρακαταθήκη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της οξέωσης^(2,78).

9. Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο (Mg^{2+}) αποτελεί το 4^ο κατά σειρά κατιόν του οργανισμού και το 2^ο πιο άφθονο (μετά το K^+) κατιόν του ενδοκυττάριου χώρου. Το 99% του ολικού Mg^{2+} βρίσκεται ενδοκυττάρια. Γενικά ακολουθεί τις κινήσεις του K^+ , αλλά στον ενδοκυττάριο χώρο είναι συνδεδεμένο με διάφορα λευκώματα και ανιόντα, που δυσχεραίνουν τη μετακίνησή του σε αντίθεση με το K^+ .

Το Mg^{2+} βρίσκεται σε όλες τις τροφές εκτός από τα λίπη. Οι ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού είναι 6-8 mg/kgΣΒ. Καθημερινά προσλαμβάνονται 200-600 mg Mg^{2+} , από τα οποία απορροφάται το 30-50% (μπορεί να φτάσει και το 70% σε καταστάσεις ανεπάρκειας ή μειωμένης πρόσληψης Mg^{2+}), ενώ εκκρίνονται στο γαστρεντερικό σωλήνα 5-25 mg Mg^{2+} /24ωρο.

Το Mg^{2+} αποβάλλεται δια των νεφρών. Καθημερινά διηθείται το 70-75% του Mg^{2+} του ορού (ιονισμένο και συνδεδεμένο υπό μορφή συμπλόκων). Από τα 2000-3500 mg του μη συνδεδεμένου με λευκώματα Mg^{2+} που διηθούνται, αποβάλλονται περίπου 100-150 mg (3-5%), ποσότητα ίση με αυτή που απορροφήθηκε στο έντερο, ενώ το 95% επαναρροφάται (25% στο εγγύς σωληνάριο, 65% στην αγκύλη του Henle και 5% στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο).

Η οξεία και η χρόνια μεταβολική οξέωση οδηγούν σε μαγνησιουρία, ενώ η οξεία και η χρόνια μεταβολική αλκάλωση αυξάνουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Mg^{2+} ⁽²⁾.

Η υπομαγνησισαιμία συνδέεται γενικά με υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Για το λόγο αυτό είναι χρήσιμος ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του Mg^{2+} του ορού, γιατί η διόρθωση της υποκαλιαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης προϋποθέτει πρώτιστα την αντιμετώπιση της υπομαγνησισαιμίας⁽⁷⁹⁾. Αυτό συμβαίνει επειδή η χαμηλή ενδοκυτάρια συγκέντρωση Mg^{2+} στα βασικά κύτταρα του άπω νεφρώνα, αλλά και η υπομαγνησισαιμία, οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας των καναλιών K^+ ROMK στον άπω νεφρώνα και σε αύξηση της εξόδου K^+ από τα κύτταρα αυτά^(80,81).

Στα σύνδρομα Bartter, Gitelman και γάλακτος-αλκάλεος εμφανίζεται υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Υπομαγνησισαιμία με μεταβολική οξέωση εμφανίζεται στις νεφροσωληναριακές οξεώσεις τύπου 1 και 2, εξαιτίας της υπερασβεστιουρίας. Υπερμαγνησισαιμία που συνοδεύει μεταβολική οξέωση εμφανίζεται στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

10. Βιβλιογραφία

1. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology, 4th edition, 2013.
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, 2006 2^η έκδοση.
3. Halperin ML, Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. *Kidney Int* 1983; 24: 709-713.
4. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, Schambelan M, Sebastian A. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670-680.
5. Τρακατέλλης Α. Βιοχημεία. Τόμος Α, Μέρος 1, 2^η έκδοση
6. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can Physiol Pharmacol* 1983; 61(12): 1444-1461.
7. Morgan T.J. The Stewart approach - One clinician's perspective. *Clin Biochem Rev* 2009; 30(2): 41-54.
8. Μαυροματίδης Κ. Περί χασμάτων, 2008.
9. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56(1): 38-54.
10. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18(3): 275-277.

11. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(1): 162-174.
12. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27(2): 472-483.
13. Jurado RL, del Rio C, Nassar G, Navarette J, Pimentel JL Jr. Low anion gap. *South Med J* 1998; 91(7): 624-629.
14. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(11): 1807-1810.
15. Nanji AA, Halstead AC. Changes in serum anion gap and sodium level in monoclonal gammopathies. *Can Med Assoc J* 1982; 127(1): 32-35.
16. Qujeq D, Mohiti J. Decreased anion gap in polyclonal hypergammaglobulinemia. *Clin Biochem* 2002; 35: 73-75.
17. Elin RJ, Robertson EA, Johnson E. Bromide interferes with determination of chloride by each of 4 methods. *Clin Chem* 1981; 27: 778-779.
18. Kelleher SP, Raciti A, Arbeit LA. Reduced or absent serum anion gap as a marker of severe lithium carbonate intoxication. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1839-1840.
19. Oster JR, Gutierrez R, Schlessinger FB, Taylor A, Federman DG, Vaamonde CA. Effect of hypercalcemia on the anion gap. *Nephron* 1990; 55: 164-169.
20. Madias NE, Ayus JC, Adrogué HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: Role of plasma-protein equivalency. *N Engl J Med* 1979; 300: 1421-1423.
21. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.
22. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. *Arch Intern Med* 1998; 158: 405-408.
23. De Troyer A, Stolarczyk A, De Beyl DZ, Stryckmans P. Value of anion-gap determination in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1977; 296: 858-860.
24. Goldstein MB, Bear R, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap. The anion gap: A clinical useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 1986; 292: 198-202.
25. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 679-686.
26. Battle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 594-599.

27. Kumar S, Vaswani M, Srivastava RN, Bagga A. Urinary net charge in hyperchloremic metabolic acidosis. *Indian Pediatrics* 1998; 35: 13-18.
28. Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: Sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1019-1027.
29. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th edition, 2001.
30. Brenner BM. Brenner & Rector's. *The kidney*. 8th edition.
31. Guyton, Hall. *Textbook of medical physiology*. 11th edition.
32. Up to date; <http://uptodate.com>.
33. Lillian Mundt, Kristy Shanahan. *Graff's Textbook of Urinalysis and Body Fluids*. 2nd edition.
34. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. *Respir Care* 2001; 46(4): 392-403.
35. Kim S, Lee JW, Park J. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H⁽⁺⁾-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2004; 66: 761-767.
36. Battle D, Grupp M, Gaviria M, Kurtzman NA. Distal renal tubular acidosis with intact capacity to lower urinary pH. *Am J Med* 1982; 72: 751-758.
37. Strife CF, Clardy CW, Varade WS, Prada AL, Waldo FB. Urine-to-blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *J Pediatr* 1993; 122: 60-65.
38. Kurtzman NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 1990; 38: 720-727.
39. Tizianello A, Garibotto G, Robaudo C, et al. Renal ammoniogenesis in humans with chronic potassium depletion. *Kidney Int* 1991; 40: 772-778.
40. Cooke RE, Segar WE, Cheek DB, Coville FE, Darppw DC. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 1952; 31: 798-805.
41. Preisig PA, Rector FC Jr. Role of Na⁺-H⁺ antiport in rat proximal tubule NaCl absorption. *Am J Physiol* 1988; 255: F461-F465.
42. Bobulescu IA, Moe OW. Na⁺/H⁺ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin Nephrol* 2006; 26(5): 334-344.
43. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34(1): 23-27.

44. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166(8): 1056-1062.
45. Kumar S, Vaswani M, Srivastava RN, Bagga A. Urinary net charge in hyperchloremic metabolic acidosis. *Indian Pediatrics* 1998; 35(1): 13-18.
46. Battle DC, von Riethe A, Schlueter W. Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1987; 316(3): 140-144.
47. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 1982; 247: 3121-3124.
48. Πρακτικά 2^{ου} σεμιναρίου υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας: 2^ο Σεμινάριο: Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση - Μικτές οξεοβασικές διαταραχές, 2008.
49. Lee Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-Base and Potassium Homeostasis. *Seminars in Nephrology* 05/2013; 33(3): 257-264.
50. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 1981-1989.
51. Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1087-1089.
52. Szymlan P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1976; 294: 361-365.
53. Altenberg GA, Aristimuño PC, Amorena CE, Taquini AC. Amiloride prevents the metabolic acidosis of a KCl load in nephrectomized rats. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76: 649-652.
54. DuBose TD, Good DW. Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubule transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: F680-F687.
55. DuBose TD, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 1443-1449.
56. Good DW. Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 623-647.
57. Attmane-Elakeb A, Mount DB, Sibella V, Vernimmen C, Hebert SC, Bichara M. Stimulation by in vivo and in vitro metabolic acidosis of expression of rBSC-1, the Na⁺-K⁺(NH₄⁺)-2Cl⁻ cotransporter of the rat medullary thick ascending limb. *J Biol Chem* 1998; 273: 33681-33691.
58. Bourgeois S, Meer LV, Wootla B, et al. NHE4 is critical for the renal handling of ammonia in rodents. *J Clin Invest* 2010; 120: 1895-1904.

59. Louden JD, Roberts RR, Goodship TH. Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; 56: 85-88.
60. Kim E. Barrett, et al. *Ganong's Review of Medical Physiology* 3rd edition.
61. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care* 2010; 14(4): 226. doi: 10.1186/cc9052. Epub 2010 Jul 8.
62. Kenneth Walker H, et al. *Clinical Methods*, 3rd edition, The History, Physical, and Laboratory Examinations.
63. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 451-455.
64. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42: 727-734.
65. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1592-1598.
66. Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2085-2092.
67. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron* 2001; 87: 257-262.
68. Kaye M, Somerville PJ, Lowe G, Ketis M, Schneider W. Hypocalcemic tetany and metabolic alkalosis in a dialysis patient: an unusual event. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 440-444.
69. Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(5): F811-F832.
70. Stim JA, Bernardo AA, Arruda JA. The role of parathyroid hormone and vitamin D in acid excretion and extrarenal buffer mobilization. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20(1-2): 60-71.
71. Ikeda K, Ogata E. Humoral hypercalcemia of malignancy: some enigmas on the clinical features. *J Cell Biochem* 1995; 57(3): 384-391.
72. Oster JR, Alpert HC, Vaamonde CA. Effect of acid-base status on plasma phosphorus response to lactate. *Can J Physiol Pharmacol* 1984;

62(8): 939-942.

73. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. N Engl J Med 1977; 297(13): 707-709.

74. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. Am J Emerg Med 1992; 10(4): 331-332.

75. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. Am J Med 1985; 79(5): 571-576.

76. Steele TH, Challoner-Hue L, Gottstein JH, Stromberg BA, Underwood JL. Acid-base maneuvers and phosphate transport in the isolated rat kidney. Pflugers Arch 1981; 392(2): 178-182.

77. Liamis G, Millionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. QJM 2010; 103(7): 449-459.

78. Emmett M, Seldin DW. Disturbances in acid-base balance during hypophosphatemia and phosphate depletion. Adv Exp Med Biol 1978; 103: 313-325.

79. Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL. Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300(4): F821-F827.

80. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2649-2652.

81. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium modulates ROMK channel mediated potassium secretion. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 2109-2116.

Ερωτήσεις

1. Άνδρας ασθενής 50 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία με κοιλιακό άλγος, που αντανακλάται στην οσφυϊκή χώρα και διαπιστώνονται τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα στον ορό:

α) Ουρία 38 mg/dl

β) Na^+ 138 mEq/L

γ) K^+ 2,5 mEq/L

δ) Cl^- 114 mEq/L

ε) HCO_3^- 14,5 mEq/L

Στον ασθενή αυτό, αφού δόθηκε και γενική ούρων διαγνώστηκε άπω νεφροσκληρωτική οξέωση και κωλικός του νεφρού. Ποια είναι η τιμή του pH και ποιο το χάσμα ανιόντων ούρων, που αναμένεται να έχει αυτός ο ασθενής;

α) $\text{pH} > 7,3$ και θετικό χάσμα ανιόντων ούρων;

- β) $pH > 5,3$ και αρνητικό χάσμα ανιόντων ούρων;
 γ) $pH < 5,3$ και θετικό χάσμα ανιόντων ούρων;
 δ) $pH < 5,3$ και αρνητικό χάσμα ανιόντων ούρων;

2. Άνδρας ασθενής 20 ετών, που έχει τοποθετήσει γαστρικό δακτύλιο για απώλεια βάρους, προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία με αδυναμία και καταβολή. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται στον ορό:

- α) Na^+ 127 mEq/L
 β) Cl^- 45 mEq/L
 γ) K^+ 2,4 mEq/L

Ο λόγος Na^+/Cl^- είναι ίσος με 2,82. Ποια οξεοβασική διαταραχή είχε;

- α) Μεταβολική οξέωση;
 β) Μεταβολική αλκάλωση;
 γ) Αναπνευστική οξέωση;
 δ) Αναπνευστική αλκάλωση;

3. Γυναίκα ασθενής 32 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία παραπονούμενη για έντονη αδυναμία και κακουχία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν:

Ορός	Ούρα 24ώρου
Ουρία=34 mg/dl	$Na^+=11$ mEq/L
Κρεατινίνη=0,6 mg/dl	$K^+=12$ mEq/L
$Na^+=138$ mEq/L	$Cl^-=14$ mEq/L
$K^+=2,2$ mEq/L	

Ποια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είχε;

- α) Μεταβολική αλκάλωση, λόγω συνδρόμου Bartter;
 β) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, λόγω γαλακτικής οξέωσης;
 γ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, λόγω ΝΣΟ τύπου 2;
 δ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, λόγω διαρροϊκών κενώσεων;

4. Γυναίκα ασθενής 26 ετών προσέρχεται στο νοσοκομείο επειδή είχε εύκολη κόπωση και αδυναμία. Η φυσική εξέταση δεν έδειξε τίποτα το παθολογικό, ενώ η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική. Από τα εργαστηριακά ευρήματα διαπιστώθηκαν τα παρακάτω:

Ορός	Αέρια αίματος	Ούρα 24ώρου
$Na^+=139$ mEq/L	$HCO_3^-=46$ mEq/L	$Na^+=75$ mEq/L

$K^+=2.3 \text{ mEq/L}$		$K^+=184 \text{ mEq/L}$
$Cl^-=83 \text{ mEq/L}$		$Cl^-=10 \text{ mEq/L}$

Ποια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είχε;

- α) Μεταβολική αλκάλωση, λόγω πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού;
- β) Μεταβολική αλκάλωση, λόγω εμέτων;
- γ) Μεταβολική αλκάλωση, λόγω διουρητικών;
- δ) Μεταβολική αλκάλωση, λόγω συνδρόμου Bartter;

5. Γυναίκα ασθενής 28 ετών είχε μυϊκή άλγη σε ηρεμία. Δεν είχε προβλήματα και δεν λάμβανε φάρμακα. Στην κλινική εξέταση είχε ΑΠ=110/80 mmHg και 80 σφύξεις/min. Υπήρχε ένα θετικό σημείο Chvostek και Trousseau. Τα εργαστηριακά ευρήματα έδειξαν τα παρακάτω:

Ορός	Αέρια αίματος	Ούρα 24ώρου
Ουρία=41 mg/dl	$HCO_3^-=30 \text{ mEq/L}$	• $Na^+=75 \text{ mEq/L}$
$Na^+=138 \text{ mEq/L}$		• $K^+=50 \text{ mEq/L}$
$K^+=2,3 \text{ mEq/L}$		• $Cl^-=80 \text{ mEq/L}$
$Cl^-=93 \text{ mEq/L}$		
Ολικό $Ca^{2+}=9,2 \text{ mg/dl}$		
$Mg^{2+}=1,1 \text{ mg/dl}$		

Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση;

- α) Υποπαραθυρεοειδισμός;
- β) Σύνδρομο Bartter;
- γ) Έμετοι;
- δ) Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός;
- ε) Σύνδρομο Liddle;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. β
- 3. δ
- 4. β
- 5. β

Στρογγυλό Τραπέζι II: Εισαγωγικές έννοιες II

Προεδρείο: Νικόλαος Ζουμπάριδης, Δωροθέα Παπαδοπούλου

Αντιρροπήσεις (μηχανισμοί, όρια, ολοκλήρωση)

Ηλίας Μηνασίδης

Σημασία των χασμάτων στη διερεύνηση και θεραπεία των οξεοβασικών
διαταραχών

Νικόλαος Καπλάνης

Μέθοδοι εκτίμησης των αερίων αίματος
(πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα)

Γεώργιος Φιλντίσης

Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: Ευστάθιος Μητσόπουλος

Αντιρροπήσεις (μηχανισμοί, όρια, ολοκλήρωση)

Ηλίας Μηνασίδης

Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 ΓΣΝΕ,

Μ.Χ.Α. «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ρυθμιστικά διαλύματα
3. Αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
4. Νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
5. Αντιρροπήσεις οξεοβασικών διαταραχών

Κύρια σημεία

- Η οξεοβασική ισορροπία εξασφαλίζει τη διατήρηση της συγκέντρωσης των H^+ σε πολύ χαμηλά και σταθερά επίπεδα, που είναι ζωτικής σημασίας για πλήθος λειτουργιών του οργανισμού

- Η εξουδετέρωση προσθήκης οξέος ή βάσεως επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση των ρυθμιστικών διαλυμάτων, του αναπνευστικού συστήματος και των νεφρών

- Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούν την πρώτη γραμμή εξουδετέρωσης, ενώ οι πνεύμονες ακολουθούν χρονικά, αυξάνοντας ή μειώνοντας την $PaCO_2$, διαμέσου υποαερισμού ή υπεραερισμού, σε περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης ή οξέωσης, αντίστοιχα

- Οι νεφροί αποτελούν το μεταγενέστερο, αλλά και κυριότερο μηχανισμό ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς συμβάλλουν στην αποβολή του προστιθέμενου οξέος ή βάσεως. Η ρύθμιση της επαναρρόφησης των HCO_3^- και της αποβολής των H^+ οδηγεί σε αύξηση ή μείωση των HCO_3^- στο αίμα, σε περιπτώσεις αναπνευστικής οξέωσης ή αλκάλωσης, αντίστοιχα

- Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί έχουν σταθερό χρόνο εμφάνισης, το μέγεθός τους ποικίλλει, αλλά παρουσιάζουν πεπερασμένο όριο. Εξαρτώνται από την πρωτοπαθή διαταραχή, την περιορίζουν αλλά ποτέ δεν την αποκαθιστούν πλήρως

1. Εισαγωγή

Οξεοβασική ισορροπία ονομάζεται η διατήρηση σταθερότητας σχετικά με την οξύτητα των υγρών του οργανισμού, που συνίσταται σε σταθερή

συγκέντρωση των υδρογονοκατιόντων ($[H^+]$) και επομένως του pH (ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσής τους σε mEq/L). Η σημασία αυτής της ισορροπίας αντικατοπτρίζεται στο γεγονός ότι τα όρια του pH στο αίμα, τόσο τα φυσιολογικά (7,37-7,43), όσο και τα συμβατά με τη ζωή (6,8-7,8), είναι ιδιαίτερα στενά. Επίσης, η συγκέντρωση των υδρογονοκατιόντων είναι ουσιαστικής σημασίας στην ομαλή κυτταρική λειτουργία, καθώς διαταραχές της επιφέρουν μεταβολές στη δομή (στερεοδιάταξη) και κατ' επέκταση στη λειτουργία πρωτεϊνών, όπως λ.χ. των ενζύμων, επιδρώντας όμως και στη λειτουργία των νεύρων, της καρδιάς και του κεντρικού νευρικού συστήματος¹.

Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι μία συνεχής διεργασία, εξαιτίας της συνεχούς παραγωγής οξέων, ουσιών δηλαδή που είναι δότες H^+ . Η προέλευσή τους είναι, τόσο από τον ενδογενή κυτταρικό μηχανισμό (ημερησίως 22400 mEq πτητικών οξέων και 1-1,5 mEq $H^+/kgBΣ$ από τα μη πτητικά οξέα), όσο και από την καθημερινή λήψη τροφών, με κύρια πηγή τα λευκώματα, συνυπολογίζοντας βέβαια και την απώλεια HCO_3^- διαμέσου των κοπράνων. Η αποβολή των πτητικών οξέων και η επαναχρησιμοποίηση μέρους των μη πτητικών, η οποία αντιστοιχεί στο 90% των παραγόμενων H^+ και επιτυγχάνεται κυρίως με τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, μειώνει το φορτίο H^+ , που πρέπει να πρέπει να αποβληθεί από τους νεφρούς¹.

Το τελικό αποτέλεσμα είναι η συγκέντρωση των H^+ εξωκυττάρια να διατηρείται στα 40 nEq/L, 1.000.000 φορές δηλαδή μικρότερη των αντίστοιχων παραγόμενων και αποβαλλόμενων H^+ και εντυπωσιακά μικρότερη των αντίστοιχων συγκεντρώσεων άλλων ιόντων, όπως για παράδειγμα του Na^+ (140.000.000 nEq/L) και του K^+ (4.000.000 nEq/L). Οποιαδήποτε, επομένως, προσθήκη οξέος ή βάσεως προκαλεί την ενεργοποίηση ρυθμιστικών μηχανισμών, που προσπαθούν να εξουδετερώσουν την αντίστοιχη προσθήκη, επαναφέροντας το pH στο φυσιολογικό, και εντυπωσιακά στενό, εύρος. Αυτοί οι μηχανισμοί συνίστανται στους εξής:

- τα ρυθμιστικά διαλύματα (ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια), που δρουν άμεσα (πρώτα τα εξωκυττάρια),
- το αναπνευστικό σύστημα, το οποίο ρυθμίζει τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$), διαμέσου της αποβολής του και
- οι νεφροί, οι οποίοι επαναρροφούν και απεκκρίνουν τα HCO_3^- και απεκκρίνουν αμμώνιο (NH_4^+) και οξέα (τιτλοποιήσιμη οξύτητα)².

2. Ρυθμιστικά διαλύματα

Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούνται από δύο ή περισσότερες χημικές ενώσεις, περιλαμβάνοντας ασθενές οξύ με το άλας του, με μία ισχυρή βάση σε ιονισμένη μορφή ή ασθενή βάση με το αντίστοιχο άλας της. Τα συστήματα αυτά αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του οργανισμού απέναντι στα προστιθέμενα οξέα και βάσεις στην περιοχή εντόπισής τους, καθώς δρουν άμεσα, μέσα σε δευτερόλεπτα. Σε περίπτωση, για παράδειγμα, προσθήκης ισχυρού οξέος, αυτό θα δεσμευτεί, οπότε θα εξουδετερωθεί, από την ισχυρή βάση του διαλύματος, παράγοντας ταυτόχρονα επιπλέον μόρια ασθενούς οξέος, μεταβάλλοντας επομένως το pH πολύ λιγότερο συγκριτικά με την περίπτωση ανεμπόδιστης διάσπασής του. Για παράδειγμα η προσθήκη 2 mmol HCl σε 1 L διαλύματος, παρουσία 10 mmol HPO_4^{2-} και 10 mmol H_2PO_4^- , θα μειώσει το pH από 6,8 σε 6,62, ενώ απουσία του ρυθμιστικού συστήματος των φωσφορικών, το pH θα μειώνονταν σε 2,7.

Η δράση των ρυθμιστικών διαλυμάτων εξαρτάται από την ποσότητά τους και από την αναλογία των συστατικών τους (μεγαλύτερη δραστηριότητα σε περίπτωση ίσης αναλογίας). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ισχυρά οξέα (λ.χ. HCl), με χαμηλή δηλαδή pK (αρνητικός λογάριθμος της σταθεράς διάσπασης), δεν έχουν ρυθμιστική ικανότητα, εξαιτίας του ότι στο φυσιολογικό pH των υγρών του οργανισμού βρίσκονται σχεδόν ολοκληρωτικά σε διάσταση.

Τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού περιλαμβάνουν:

- το σύστημα $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, που βρίσκεται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο και είναι το κυριότερο, εξαιτίας της μεγάλης ποσότητάς του, της γειννίας της pK του (6,1) με το φυσιολογικό pH και των εύκολα αποβαλλόμενων προϊόντων του (CO_2 και HCO_3^-),
- της αιμοσφαιρίνης (Hb) (οξυαιμοσφαιρίνη και αναχθείσα), που δρα μέσα στα ερυθροκύτταρα και μπορεί να συνδεθεί άμεσα με το CO_2 , ενώ η σύνδεση της με τα H^+ είναι πιο εύκολη μετά την αποξυγόνωσή της,
- των πρωτεϊνών των ιστών, κυρίως και λιγότερο του πλάσματος, οι οποίες δρουν, τόσο ως οξέα, όσο και ως βάσεις (αμφολύτες), εξαιτίας της ταυτόχρονης παρουσίας καρβοξυλικών και αμινικών ομάδων,

- των φωσφορικών αλάτων ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$), με δράση κυρίως στον ενδοκυττάριο χώρο, αλλά και αλλού, όπως τα ουροφόρα σωληνάκια και
- των οστών (CaCO_3 και υδροξυαπατίτης).

Ειδικότερα, στο αίμα τα ρυθμιστικά συστήματα διακρίνονται σ' αυτά των διττανθρακικών και των μη διττανθρακικών (Hb, πρωτεϊνών και φωσφορικών)¹.

3. Αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η αναπνευστική λειτουργία κατέχει καθοριστικό ρόλο στη οξεοβασική ισορροπία και συνίσταται στη ρύθμιση της μερικής πίεσης του CO_2 (PaCO_2), διαμέσου της αποβολής του από τους πνεύμονες. Αυτή η διεργασία επιτυγχάνει την αποβολή πάνω από 20.000 mEq πτητικών οξέων ανά 24ωρο και εξαρτάται από τη δυνατότητα αερισμού των πνευμόνων, τη ρύθμιση από το κεντρικό νευρικό σύστημα και την νευρομυϊκή επάρκεια του θωρακικού κλωβού. Η σημασία της έγκειται στο γεγονός ότι το μεγαλύτερο ρυθμιστικό σύστημα, αυτό των διττανθρακικών ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$), σε προσθήκη οξέος, παράγει συνεχώς CO_2 ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) και στο γεγονός της μεγάλης διαπερατότητας του CO_2 από τις κυτταρικές μεμβράνες, με συνέπεια την ταχεία και μεγάλη μεταβολή του ενδοκυτταρίου pH.

Ερέθισμα για την τροποποίηση του κυψελιδικού αερισμού αποτελεί οποιαδήποτε διεργασία τείνει να μεταβάλλει τη συγκέντρωση των H^+ (οξέωση ή αλκάλωση), η οποία γίνεται αντιληπτή αρχικά από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, κυρίως των καρωτιδικών σωματίων, ενώ αργότερα από την επερχόμενη μεταβολή της $[\text{H}^+]$ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ή το διάμεσο χώρο, στην περιοχή του στελέχους που βρίσκεται το αναπνευστικό κέντρο (κεντρικοί χημειούποδοχείς). Η ανταπόκριση είναι άμεση, εντός λεπτών και συνίσταται σε αντίστοιχη αύξηση ή μείωση αποβολής του CO_2 (υπεραερισμός ή υποαερισμός), αντίστοιχη μείωση ή αύξηση της PaCO_2 (υποκαπνία ή υπερκαπνία) και προσπάθεια διατήρησης σταθερού του pH, σύμφωνα με την εξίσωση των Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-/0,03 \times \text{PaCO}_2]$$

Η μεγάλη διαφορά διαπερατότητας του CO_2 από τα HCO_3^- προκαλεί

μία αρχική καταστολή της αναπνευστικής αντιρρόπησης, εξαιτίας του ότι η μεταβολή του CO_2 γίνεται αρχικά αντιληπτή στο αναπνευστικό κέντρο ως πρωτοπαθής διαταραχή (καθυστερημένη εξισορρόπηση μεταξύ του pH του αίματος και του ENY). Τελικά, η επερχόμενη διέγερση των κεντρικών χημειούποδοχών μεγιστοποιεί την αντιρρόπηση σε 12-24 ώρες. Σπάνια, ωστόσο, επιτυγχάνεται διατήρηση του pH μέσα στα φυσιολογικά όρια, καθώς η κλασματική μεταβολή της PaCO_2 υπολείπεται της αντίστοιχης μεταβολής των HCO_3^- .

Η ποσοτικοποίηση αυτής της αναπνευστικής αντιρρόπησης εκφράζεται ως εξής: σε μεταβολική οξέωση η PaCO_2 μειώνεται κατά 1,2 mmHg για κάθε 1 mEq/L μείωσης των HCO_3^- , ενώ σε μεταβολική αλκάλωση η PaCO_2 αυξάνεται κατά 0,6 mmHg για κάθε 1 mEq/L αύξησης των HCO_3^- .

4. Νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Οι νεφροί κατέχουν το σημαντικότερο ρόλο στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς, σε αντίθεση με τα ρυθμιστικά διαλύματα και το αναπνευστικό σύστημα, δεν εξουδετερώνουν μόνο την προσθήκη οξέος ή βάσεως, αλλά επιτυγχάνουν την απομάκρυνσή τους, διαμέσου ρύθμισης της επαναρρόφησης των HCO_3^- και της απέκκρισης των H^+ .

Η επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO_3^- (3,49 mEq/min η σπειραματική τους διήθηση) κατά 80-90% γίνεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, περίπου 2% στην αγκύλη του Henle, το 8% στα άπω, ενώ το υπόλοιπο στα αθροιστικά σωληνάκια. Συνολικά επαναρροφάται το 99,99%, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία «νέων» HCO_3^- και την αναπλήρωση των ρυθμιστικών διαλυμάτων (αλκαλική παρακαταθήκη). Συγκεκριμένα, στο εσωτερικό των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου αντιδρούν CO_2 και H_2O , με τη δράση του ενζύμου καρβονική ανυδράση, σχηματίζοντας υδρογονοκατιόντα και HCO_3^- ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Τα H^+ απελευθερώνονται στο σωληναριακό αυλό, διαμέσου αντιμεταφοράς με Na^+ (NHE3) κατά τα 2/3 ή με ειδικό μεταφορέα με κατανάλωση ATP (H^+ -ATPάση) κατά το υπόλοιπο 1/3. Τα H^+ ενώνονται με τα HCO_3^- και πάλι διαμέσου της καρβονικής ανυδράσης, σχηματίζοντας CO_2 , που ως λιπόφιλο μόριο εισέρχεται στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων και ολοκληρώνει την κυκλική διαδικασία. Το ουσιαστικό αποτέλεσμα είναι η επαναρρόφηση HCO_3^- από το νεφρικό σωληνάριο και η επακόλουθη απελευθέρωση στην

κυκλοφορία από την βασικοπλάγια μεμβράνη, διαμέσου συµµεταφοράς µε Na^+ και αντιµεταφοράς µε Cl^- . Ο παραπάνω µηχανισµός καταδεικνύει τη σηµαντικότητα της εξασφάλισης επαναρρόφησης και του Na^+ .

Οι κυτταρικοί µηχανισµοί επαναρρόφησης HCO_3^- στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στα άπω εσπειραµένα σωληνάρια είναι ουσιαστικά παρόµοιοι µε των εγγύς. Εντούτοις, διαφέρουν ορισµένες από τις ισοµορφές των µεταφορέων³.

Στα αθροιστικά σωληνάρια, η επαναρρόφηση των HCO_3^- επιτυγχάνεται διαμέσου της αποβολής H^+ , µε τη βοήθεια της H^+ -ΑΤΡάσης και H^+ - K^+ -ΑΤΡάσης, ενώ η έξοδος των HCO_3^- στο περισωληναριακό χώρο γίνεται µε ανταλλαγή Cl^- .

Περίληπτικά, η επαναρρόφηση HCO_3^- εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους στο αίµα, την PaCO_2 , το ενδοκυττάριο pH αλλά και από την κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου, τη συγκέντρωση Cl^- και K^+ και από τη δράση κορτικοειδών ορµονών.

Η αποβολή από τους νεφρούς των µη πτητικών οξέων (ανόργανων, όπως θειικό και φωσφορικό οξύ, αλλά και οργανικών, όπως ουρικό οξύ και κρεατινίνη), που αντικατοπτρίζεται στη διαφορά του pH των ούρων (συνήθως 6) από αυτό του αίµατος (7,4), επιτυγχάνεται διαμέσου έκκρισης τιτλοποιήσιµων οξέων και NH_4^+ .

Η αποβολή τιτλοποιήσιµης οξύτητας συνίσταται στην αποβολή H^+ µαζί µε ρυθµιστικά διαλύµατα, κυρίως φωσφορικά, υπερκαλύπτοντας την περιορισµένη δυνατότητα των νεφρών να αποβάλλουν ελεύθερα πρωτόνια. Η µέθοδος αυτή, εξαρτώµενη από τα διαθέσιµα ρυθµιστικά διαλύµατα και την pK τους, αποβάλλει το 1/3 των οξέων, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 αποβάλλονται διαμέσου έκκρισης NH_4^+ . Το NH_4^+ παράγεται από το µεταβολισµό της γλουταµίνης κυρίως στα εγγύς σωληνάρια, φτάνοντας µέχρι το 10πλάσιο σε ειδικές καταστάσεις, όπως η διαβητική κετοξέωση και αποτελεί µηχανισµό απέκκρισης των πολύ µεγάλων ποσοτήτων µη πτητικών οξέων, κυρίως των θειικών. Βέβαια, αυτός ο µηχανισµός εξαρτάται από το pH των ούρων και την παρουσία ή µη χρόνιας οξέωσης (αύξηση αµµωνιογένεσης σε περιπτώσεις) και περιορίζεται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁴.

Συνοπτικά, η νεφρική ρύθµιση του pH των σωματικών υγρών αρχίζει τελευταία συγκριτικά µε τους άλλους µηχανισµούς, εντός ωρών ή ηµερών, µεγιστοποιείται εντός ηµερών (2-5), αλλά επιτυγχάνει πλήρη επαναφορά του pH στο φυσιολογικό εύρος.

5. Αντιρροπήσεις οξεοβασικών διαταραχών

Σε κάθε πρωτοπαθή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, εκδηλώνεται αντιρροπιστική απάντηση από το όργανο που δεν συμμετέχει στη διαταραχή αυτή, δίνοντας και την ονομασία στην αντιρρόπηση. Η απάντηση αυτή προσπαθεί να επιφέρει αποκατάσταση στο φυσιολογικό, αποτελώντας αναπόσπαστο τμήμα κάθε πρωτοπαθούς διαταραχής, χωρίς να είναι όμως μία ανεξάρτητη οξεοβασική διαταραχή και χωρίς να επιτυγχάνει ποτέ πλήρη αποκατάσταση του pH του αίματος, απλά περιορίζει τη μεταβολή του.

Κάθε αντιρρόπηση έχει σταθερό χρόνο εμφάνισης, στον οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο χρόνος εξισορρόπησης του pH μεταξύ αίματος και ΕΝΥ και πάντοτε ένα όριο, ανάλογο του μεγέθους της υποκείμενης διαταραχής⁵. Η αντιρρόπηση στις διάφορες πρωτοπαθείς διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας είναι η εξής:

α) Μεταβολική οξέωση Μεταβολική οξέωση είναι η παθολογική κατάσταση, κατά την οποία υπάρχει αύξηση της $[H^+]$, με συνοδή μείωση HCO_3^- (χωρίς να είναι αυτό πάντοτε διαγνωστικό) και αντιρροπιστική μείωση της $PaCO_2$. Τα αίτια της πρωτοπαθούς αυτής διαταραχής ποικίλλουν, αλλά περιληπτικά μπορεί να οφείλεται σε εξωγενή είσοδο ή ενδογενή παραγωγή οξέων, σε μειωμένη απώλεια αυτών ή σε μεγάλη απώλεια HCO_3^- . Η απάντηση του οργανισμού στη μείωση του pH (οξυαιμία) περιλαμβάνει αρχικά την εξουδετέρωση των H^+ από τα εξωκυττάρια (εντός 2 ωρών) και ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα (εντός 24 ωρών). Ακολουθεί η αναπνευστική αντιρρόπηση, η οποία διεγείρεται από τη μεταβολή των H^+ του ΕΝΥ (κεντρικοί χημειοϋποδοχείς) και συνίσταται σε υπεραερισμό, με σκοπό τη μείωση της $PaCO_2$ (υποκαπνία) και την επαναφορά προς το φυσιολογικό του λόγου $HCO_3^-/PaCO_2$. Η αύξηση αυτή του κυψελιδικού αερισμού μπορεί να γίνει εντυπωσιακή (μέχρι 30 L/min), περιοριζόμενη όμως σε περιπτώσεις χρόνιας πνευμονικής νόσου.

Η αναμενόμενη μείωση της $PaCO_2$ εξαρτάται από τη μεταβολή των HCO_3^- στο αίμα και υπολογίζεται σε 1-1,2 mmHg μείωση της $PaCO_2$ για κάθε 1 mEq μείωση των HCO_3^- , οπότε και η τελικά αναμενόμενη $PaCO_2$ σε mmHg δίνεται από τη σχέση:

$$PaCO_2 = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2 \text{ (εξίσωση Winter)}$$

Συνοπτικά, η αναπνευστική αντιρρόπηση αρχίζει λίγα λεπτά μετά τη μείωση των HCO_3^- (χρόνος που απαιτείται για τη μεταβολή του pH του ENY), μεγιστοποιείται σε 12-24 ώρες και τελικά μπορεί να επιτύχει κατώτερο όριο στη PaCO_2 τα 10 mmHg και όπως κάθε αντιρρόπηση, δεν επιτυγχάνει πλήρη αποκατάσταση του pH. Περαιτέρω μείωση της PaCO_2 υποδηλώνει συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση, ενώ η μικρότερη μείωσή της φανερώνει αναπνευστική οξέωση ή μη παρέλευση αρκετού χρόνου.

Σε επιμονή της μεταβολικής οξέωσης για ημέρες (2-3) και με την προϋπόθεση ικανοποιητικής νεφρικής λειτουργίας, οι νεφροί αναλαμβάνουν την αποβολή των μη μεταβολιζόμενων οξέων, κυρίως διαμέσου NH_4^+ (διέγερση αμμωνιογένεσης) και λιγότερο διαμέσου τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Το αποτέλεσμα είναι η σταθερή οξינוποίηση των ούρων (εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση νεφροσκληρωτικής οξέωσης)¹.

β) Μεταβολική αλκάλωση Μεταβολική αλκάλωση είναι η πρωτοπαθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, που χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , προκαλώντας αύξηση του pH (αλκαλαιμία) και αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2 , με σχετική υποξυγοναιμία. Η διαταραχή αυτή αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε βαριά πάσχοντες και μπορεί να προκληθεί διαμέσου γαστρικής ή νεφρικής απώλειας H^+ και εξωγενούς χορήγησης HCO_3^- .

Τα πλεονάζοντα HCO_3^- εξουδετερώνονται άμεσα από τα ρυθμιστικά διαλύματα (ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια), ενώ η επόμενη φάση αντιρρόπησης είναι η αναπνευστική. Η αλκαλαιμία, μετά την αναμενόμενη καθυστέρηση εξισορρόπησης του ENY, επιδρά κυρίως στους κεντρικούς χημειούποδοχείς, καταστέλλει την αναπνοή (υποαερισμός) και προκαλεί αύξηση της PaCO_2 . Αξιοσημείωτη είναι όμως και η αρχική διέγερση της αναπνοής από το CO_2 , ως προϊόν εξουδετέρωσης των HCO_3^- από τα ρυθμιστικά διαλύματα, η οποία ενέχει τον κίνδυνο υπερκαπνίας σε ασθενείς με κεντρική ή περιφερική καταστολή της αναπνοής.

Η αύξηση της PaCO_2 έχει υπολογιστεί ότι αντιστοιχεί σε 6-7 mmHg, για κάθε 10 mEq/L αύξησης των HCO_3^- πάνω από τα φυσιολογικά όρια αίματος, οπότε η αναμενόμενη $\text{PaCO}_2 = 0,9 \times (\text{HCO}_3^- + 9) \pm 2$. Η αντιρροπιστική απάντηση αρχίζει μέσα σε λίγα λεπτά από την αύξηση των HCO_3^- , συνεχίζεται για ακόμη 12-24 ώρες μετά τη μέγιστη τιμή HCO_3^- (σταθεροποίηση αποβαλλόμενων-εισερχόμενων H^+), αλλά δεν μπορεί να μεγιστοποιηθεί (το ανώτερο όριο PaCO_2 , που μπορεί να επιτευχθεί, είναι 55-60 mmHg). Ο

λόγος αυτής της ατελούς αναπνευστικής αντιρρόπησης είναι το γεγονός ότι η υπερκαπνία και η συνυπάρχουσα υποξυγοναιμία αποτελούν ισχυρά ερεθίσματα διέγερσης της αναπνοής. Επομένως, με κατώτερο όριο PaO_2 τα 50-55 mmHg, η $PaCO_2$ αδυνατεί να ξεπεράσει τα 52 mmHg, σύμφωνα με τη σχέση:

$$PaO_2 = PO_{2\text{εισπνεόμενου}} - 1,25 \times PaCO_2 - 10$$

(όπου $PO_{2\text{εισπνεόμενου}}$ φυσιολογικά ισούται με 150, και το -10 αντιστοιχεί στη φυσιολογική κλίση O_2 μεταξύ πνευμονικών κυψελίδων και τριχοειδών).

Σχετικά με τη νεφρική αντιρρόπηση, το πλεονάζον φορτίο HCO_3^- μπορεί να απομακρυνθεί από τους νεφρούς σχεδόν πλήρως (υπάρχει ουδός απομάκρυνσης) μέσα σε 12-36 ώρες. Η φυσιολογική, επομένως, νεφρική λειτουργία προστατεύει σε μεγάλο βαθμό την πρόκληση μεταβολικής αλκάλωσης απλά από τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων HCO_3^- . Υπάρχει όμως η περίπτωση, η νεφρική αντιρρόπηση να έχει δυσμενή επίπτωση στη μεταβολική αλκάλωση. Αυτό συμβαίνει σε καταστάσεις μείωσης του εξωκυττάριου όγκου, που συνδυάζεται συχνά με τη μεταβολική αλκάλωση και προκαλεί την αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- και Na^+ . Επίσης, η υπερκαπνία, ως αναπνευστική αντιρρόπηση στη μεταβολική αλκάλωση, διεγείρει την επαναρρόφηση HCO_3^- , ενώ στους λοιπούς παράγοντες συντήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνονται και η υποκαλιαιμία και η υποχλωραιμία¹.

γ) Αναπνευστική οξέωση Η αναπνευστική οξέωση χαρακτηρίζεται από μείωση του pH, αύξηση της $PaCO_2$ και αντιρροπιστική αύξηση των HCO_3^- του αίματος και προκαλείται από κάθε διαταραχή που παρεμποδίζει τον φυσιολογικό αερισμό των πνευμόνων.

Στην οξεία αναπνευστική οξέωση (<8 ωρών) η εξουδετέρωση του οξέος επιτυγχάνεται από τα ρυθμιστικά διαλύματα και σχεδόν κατ' αποκλειστικό τρόπο από τα ενδοκυττάρια. Το CO_2 διαχέεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, διασπάται σε H^+ και HCO_3^- ($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$).

Τα HCO_3^- δεν συμμετέχουν στην εξουδετέρωση, καθώς τα ρυθμιστικά διαλύματα αδυνατούν να εξουδετερώσουν το οξύ που περιλαμβάνουν, στη περίπτωση αυτή το H_2CO_3 και αυξάνονται μέσα στα πρώτα 15 λεπτά, πα-

ραμένοντας υψηλά για 8 ώρες. Η επάνοδός τους μετά την αρχική είσοδο στα ερυθροκύτταρα συνδυάζεται με αύξηση Na^+ , K^+ και μείωση του Cl^- (δι-ατήρηση ηλεκτρικής ουδετερότητας). Η αύξησή τους αντιστοιχεί τελικά σε 1 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τα φυσιολογικά όρια μέχρι τα 90 mmHg, με ανώτερο όριο HCO_3^- τα 28-30 mEq/L (μείωση pH κατά 0,08). Τα H^+ , που προκύπτουν από τη διάσπαση του H_2CO_3 , εξουδετερώνονται κυρίως από την Hb στα ερυθρά αιμοσφαίρια (δέσμευση H^+ από την αναχθείσα Hb, σχηματισμός καρβαμυλαιοσφαιρίνης) και κατά λιγότερο βαθμό από τα φωσφορικά, τις πρωτεΐνες και το μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος. Η εξουδετέρωση αρχίζει μέσα σε 5-10 λεπτά από την αύξηση της PaCO_2 και ολοκληρώνεται σε 15 λεπτά. Παράλληλα, παρατηρείται μία μικρή αύξηση της έκκρισης NH_4^+ καθώς και της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Αντίστοιχα σε χρόνια αναπνευστική οξέωση (3-5 24ωρα μετά την εγκατάστασή της), οι νεφροί αναλαμβάνουν την αντιρρόπηση της παθολογικής κατάστασης. Αυτή η αντιρρόπηση συνίσταται στη παραγωγή και επαναρρόφηση HCO_3^- , η οποία χρειάζεται ώρες και λίγες ημέρες για να γίνει κλινικά εμφανής και να ολοκληρωθεί, αντίστοιχα. Οι μηχανισμοί νεφρικής αντιρρόπησης είναι οι εξής:

- αυξημένη παραγωγή και απέκκριση NH_4^+ , με εκλυτικό αίτιο τη συστηματική οξέωση και με αποτέλεσμα την αποβολή H^+ (αύξηση pH αίματος) και Cl^- (υποχλωραιμία),
- αύξηση έκκρισης τιτλοποιήσιμης οξύτητας, με αποτέλεσμα μείωση του pH των ούρων και
- αυξημένη παραγωγή και επαναρρόφηση HCO_3^- , με αποτέλεσμα μέγιστο επίπεδο HCO_3^- αίματος σε 3-5 24ωρα και διάρκεια, όσο διαρκεί η υπερκαπνία. Αυτή η αύξηση των HCO_3^- υπολογίζεται σε 4 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τα φυσιολογικά όρια ($\text{αύξηση } \text{HCO}_3^- = 4 \times [\text{αύξηση } \text{PaCO}_2/10] \pm 4 \text{ mEq/L}$), με ανώτερο όριο HCO_3^- τα 45 mEq/L (αύξηση pH κατά 0,03). Η αντιρρόπηση ασφαλώς δεν αποκαθιστά πλήρως την οξεοβασική ισορροπία και απαιτείται η αποβολή του CO_2 , ενώ μεταβολική αλκάλωση μετά τη θεραπεία της αναπνευστικής οξέωσης μπορεί να προκληθεί σε μη αποκατάσταση της προκαλούμενης υποκαλιαιμίας και της υποχλωραιμίας¹.

δ) Αναπνευστική αλκάλωση Αναπνευστική αλκάλωση είναι η πρωτο-

παθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, που χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH του αίματος, μείωση της PaCO_2 (υποκαπνία) και αντιρροπτική μείωση των HCO_3^- . Η παθογενετική για την αναπνευστική αλκάλωση αύξηση του κυψελδικού αερισμού μπορεί να προκληθεί από πολλές αιτίες, όπως η υποξυγοναιμία, που είναι και η κυριότερη, πνευμονικές νόσοι και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και φάρμακα-ορμόνες. Η διαταραχή αυτή είναι η πολύ συχνή, ιδιαίτερα σε κριτικά πάσχοντες ασθενείς.

Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση (διάρκειας <6 ωρών), ο μοναδικός διαθέσιμος αμυντικός μηχανισμός συνίσταται στην εξουδετέρωση των HCO_3^- από τα ρυθμιστικά συστήματα με την απελευθέρωση H^+ ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Σ' αυτή τη διαδικασία προεξέχουν τα λευκώματα, τα φωσφορικά, η αιμοσφαιρίνη και κατά λιγότερο ποσοστό (και αντικρουόμενο) τα γαλακτικά των κυττάρων. Άμεση βέβαια μείωση των HCO_3^- συμβαίνει και εξαιτίας μετακίνησής τους ενδοκυττάρια (με ανταλλαγή Cl^-). Τελικά, μέσα σε λεπτά από την εμφάνιση της πρωτοπαθούς υποκαπνίας, επέρχεται μείωση των HCO_3^- περίπου κατά 2 mEq/L για κάθε 10 mmHg μείωσης της PaCO_2 κάτω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg (κατώτερα επίπεδα $\text{PaCO}_2=18-20$ mmHg, όριο αντιρρόπησης $\text{HCO}_3^-=12-20$ mEq/L).

Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, η αντιρρόπηση επιτυγχάνεται από τους νεφρούς και συνίσταται στη μείωση της έκκρισης H^+ και επαναρρόφησης HCO_3^- , με αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής ποσότητας των HCO_3^- , ανάλογη της μείωσης της PaCO_2 . Επομένως, παρά τα μειωμένα επίπεδα HCO_3^- στο αίμα, η μειωμένη επαναρρόφησή τους στα εγγύς σωληνάρια, προσφέρει αυξημένες ποσότητες στα άπω, όπου όμως είναι περιορισμένη η δυνατότητα επαναρρόφησης, ενώ και στα αθροιστικά σωληνάρια, η μειωμένη έκκριση H^+ (μείωση τιτλοποιήσιμης οξύτητας και NH_4^+) συμβάλλει στην αποβολή αυξημένων ποσοτήτων HCO_3^- . Τελικά, η αντίστοιχη μείωση των HCO_3^- συνίσταται σε 5 mEq/L για κάθε 10 mmHg μείωσης της PaCO_2 από τα φυσιολογικά όρια ± 2 , με κατώτερο όριο HCO_3^- τα 12-15 mEq/L. Η νεφρική αντιρρόπηση αρχίζει μετά από 24 ώρες και ολοκληρώνεται σε 3-5 24ωρα, οπότε και σταθεροποιούνται τα χαμηλά επίπεδα του CO_2 και των HCO_3^- , ενώ με τη μείωση του υπεραερισμού, οπότε και αύξηση της PaCO_2 , αρχίζει η αποκατάσταση της διαταραχής και άρση της αντιρρόπησης¹.

6. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, σελ. 425-603.
2. Palmer BF, Alpern RJ. Normal acid-base balance. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Eds: Feehally J, et al. Mosby Inc, Philadelphia 2003, 141-146.
3. Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. Adv Physiol Educ 2009; 33: 275-281.
4. Androgué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Engl J Med 1998; 338:107-111.
5. Androgué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: The rules of engagement. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 920-923.

Ερωτήσεις

1) Πιο είναι το κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα;

- α) Των πρωτεϊνών;
- β) Των οστών;
- γ) Των διττανθρακικών;
- δ) Των φωσφορικών;

2) Ποιος ο λόγος της αρχικής καταστολής της αναπνευστικής αντιρρόπησης;

- α) Η καθυστερημένη διέγερση των περιφερικών χημειοϋποδοχέων;
- β) Η καθυστερημένη εξορρόπηση του pH μεταξύ αίματος και ΕΝΥ;
- γ) Η μεγαλύτερη ικανότητα διάχυσης των HCO_3^- συγκριτικά με του CO_2 ;
- δ) Η καθυστερημένη διάχυση του CO_2 από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό;

3) Η νεφρική αποβολή H^+ επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό:

- α) Διαμέσου ελεύθερων πρωτονίων;
- β) Διαμέσου τιτλοποιήσιμης οξύτητας;
- γ) Διαμέσου οργανικών οξέων;
- δ) Διαμέσου αποβολής NH_4^+ ;

4) Ποιο από τα παρακάτω σχετικά με τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς είναι σωστό;

- α) Διακρίνονται σε ατελείς και πλήρεις;
- β) Η κλιμάκωσή τους εξαρτάται από την πρωτοπαθή διαταραχή;
- γ) Τα όρια τους είναι πεπερασμένα;
- δ) Είναι ανεξάρτητοι της διάρκειας της πρωτοπαθούς διαταραχής;

5) Ποιο από τα παρακάτω σχετικά με το NH_4^+ είναι σωστό;

- α) Αυξάνεται η παραγωγή του στις περισσότερες οξέωσεις;
- β) Συντίθεται κυρίως στα άπω σωληνάρια;
- γ) Η αποβολή του είναι ανεξάρτητη του βαθμού οξέωσης;
- δ) Η έκκρισή του ευθύνεται για την αποβολή του Na_2HPO_4 ;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. β
- 3. δ
- 4. γ
- 5. α

Σημασία των χασμάτων στη διερεύνηση και θεραπεία των οξεοβασικών διαταραχών

Νικόλαος Καπλάνης

Νεφρολόγος, Μ.Χ.Α. «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Χάσμα ανιόντων ορού
 - 2.1. Φυσιολογικό εύρος τιμών χάσματος ανιόντων
 - 2.2. Αυξημένο χάσμα ανιόντων
 - 2.2.1. Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων
 - 2.3. Μειωμένο ή αρνητικό χάσμα ανιόντων
 - 2.4. Δέλτα χάσμα
 - 2.5. Χάσμα ανιόντων ούρων
 - 2.6. Ωσμωτικό χάσμα ορού
 - 2.7. Ωσμωτικό χάσμα ούρων
 - 2.8. Νεότερες προοπτικές στη χρήση των χασμάτων
3. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Τα χάσματα αποτελούν σημαντικό εργαλείο για τη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών
- Βασική αρχή για τον υπολογισμό των χασμάτων είναι η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, δηλαδή η συγκέντρωση όλων των κατιόντων σε πλάσμα ή ούρα ισούται με τη συγκέντρωση όλων των ανιόντων
- Το ΧΑ ορού προκύπτει από τον τύπο $ΧΑ = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$
- Οι φυσιολογικές τιμές του ΧΑ ορού εξαρτώνται από τον βιοχημικό αναλυτή που χρησιμοποιείται
- Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να έχει τιμές αναφοράς για το ΧΑ με βάση τους αναλυτές που χρησιμοποιεί
- Ο αναλυτής με ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια προσδιορίζει ακριβέστερα τη $[Cl^-]$, με συνέπεια να θεωρούνται φυσιολογικές τιμές για το ΧΑ 6-9 mEq/L
- Η χρησιμότητα των χασμάτων αφορά:
 - το διαχωρισμό των μεταβολικών οξέώσεων σ' εκείνες με φυσιολογικό ΧΑ και σ' εκείνες με αυξημένο,

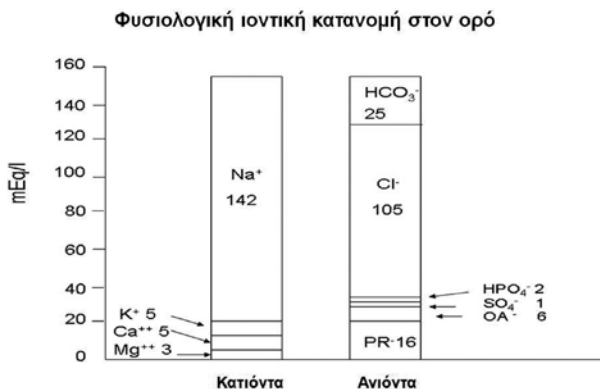
- τη διάγνωση μεταβολικών οξεώσεων, όταν τα αέρια αρτηριακού αίματος είναι φυσιολογικά,
 - τη διάγνωση μικτών μεταβολικών οξεώσεων και
 - τη συνύπαρξη μεταβολικών οξεώσεων με μεταβολική αλκάλωση
- Το σημαντικότερο αίτιο μεταβολικής οξέωσης είναι η γαλακτική οξέωση, ενώ άλλα σημαντικά αίτια είναι η διαβητική κετοξέωση, η ουραιμία και δηλητηριάσεις από διάφορα οξέα, λ.χ. σαλικυλικά, αιθυλενογλυκόλη, τολουένιο κ.ά
- Νεότερα δεδομένα ενοχοποιούν τη χρόνια λήψη παρακεταμόλης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και υποθρεψία για μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ εξαιτίας υπερπαραγωγής της οξοπρολίνης
- Περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ είναι οι νεφροσωληναριακές οξεώσεις και εκείνες που χορηγούνται υγρά αναπλήρωσης με NaCl
- Όταν διαπιστώνεται μειωμένο ή αρνητικό ΧΑ, είτε πρόκειται για εργαστηριακό λάθος, είτε πρόκειται για υπολευκωματιναιμία, είτε για παραπρωτεϊναιμία από IgG γαμμαπάθεια
- Σε κάθε αξιολόγηση του χάσματος θα πρέπει να γίνεται διόρθωση της τιμής ανάλογα με τα επίπεδα της αλβουμίνης. Μείωση της αλβουμίνης κατά 1 gr/dl από τη φυσιολογική τιμή (4,5 gr/dl) μειώνει το χάσμα κατά 2,5 mEq/L. Η διόρθωση πρέπει να γίνεται πάντοτε
- Το δέλτα χάσμα εκφράζει το λόγο $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$. Σε μία απλή μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, ο λόγος κυμαίνεται 1-1,6. Εάν η τιμή είναι <1,6 υποδηλώνεται τη συνύπαρξη μιας μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ. Εάν η τιμή κυμαίνεται σε τιμές >2, υποδηλώνεται συνύπαρξη μιας μεταβολικής αλκάλωσης
- Το δέλτα χάσμα επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία, την κατανομή του ανιόντος A^- , από το οποιοδήποτε HA που προστίθεται στον οργανισμό, στον ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο χώρο και από τη δυνατότητα του A^- να αποβάλλεται από το νεφρό
- Το ΧΑ εκφράζεται από τη σχέση $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-)$ και η παραγωγή αμμωνίου στα ούρα υπολογίζεται από τη σχέση: $\text{NH}_4^+ = 80 - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-)$
- Σε περίπτωση μεταβολικής οξέωσης, όταν το ΧΑ ούρων είναι αρνητικό, αυτό σημαίνει ότι οι νεφροί οξινοποιούν τα ούρα, άρα το αίτιο της μεταβολικής οξέωσης αναζητείται σε άλλο όργανο (λ.χ. γαστρεντερικό εξαιτίας διαρροιών)
- Όταν το ΧΑ ούρων είναι θετικό, τότε οι νεφροί έχουν διαταραγμένη οξινοποιητική ικανότητα και η διαταραχή αυτή αποτελεί τη βασική αιτία για τη μεταβολική οξέωση
- Το ΩΧ ορού είναι η διαφορά μεταξύ της μετρήσιμης με ωσμώμετρο ωσμωτικότητας του ορού και της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας με βάση τις συγκεντρώσεις Na^+ , γλυκόζης και ουρίας ορού
- Αυξημένο ΩΧ ορού υποδηλώνει την παρουσία ωσμωτικά δραστικών ουσιών, οι οποίες μπορεί να προκαλούν αυξημένο ΧΑ ή όχι
- Συνήθως πρόκειται για διάφορες τοξικές αλκοόλες, όπως η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη που πρέπει να απομακρύνονται από τον οργανισμό το ταχύτερο

- Επί κατανάλωσης αιθανόλης η αύξηση του ΩΧ που οφείλεται σε τοξικές αλκο-όλες παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα
- ΩΧ ούρων είναι η διαφορά μεταξύ της μετρήσιμης με ωσμώμετρο ωσμωτικότητας των ούρων και της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας με βάση τις συγκεντρώσεις νατρίου, γλυκόζης και ουρίας ούρων
- Αυξημένο ΩΧ ούρων υποδηλώνει την παρουσία ωσμωτικά δραστικών ουσιών, οι οποίες συνήθως δημιουργούν άλατα με το NH_4^+
- Σε κατάσταση μεταβολικής οξέωσης, ενώ το ΧΑ των ούρων μπορεί να δείχνει μειωμένη οξινοποίηση των ούρων (μειωμένο NH_4^+), το ΩΧ των ούρων προσδιορίζει την ύπαρξη αλάτων NH_4^+ και μ' αυτό τον τρόπο αποδεικνύεται ότι η οξινοποίηση είναι φυσιολογική
- Η χρήση των χασμάτων μπορεί να επεκταθεί και στον τομέα της πρόγνωσης, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ειδικές ομάδες, όπως οι νεφροπαθείς, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες γι αυτή τη χρήση
- Η χρήση των χασμάτων είναι σημαντική, όταν αξιολογείται πρωτίστως το ιστορικό του ασθενή, η φυσική εξέταση και τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα

1. Εισαγωγή

Από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα διαπιστώθηκε ότι η μελέτη των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας δεν μπορούσε να στηριχτεί αποκλειστικά και μόνο στη μέτρηση των επιπέδων του pH, της PaCO_2 και της συγκέντρωσης των διπτανθρακικών $[\text{HCO}_3^-]$ στα διάφορα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού. Ιδιαίτερα για περιπτώσεις μικτών διαταραχών, κρίθηκε αναγκαία η μελέτη και άλλων παραμέτρων. Τέτοιες αποτελούν τα χάσματα, τα οποία κατά σειρά που θα αναλυθούν είναι το χάσμα ανιόντων του ορού (ΧΑ), το δέλτα χάσμα (ΔΧ), το χάσμα ανιόντων των ούρων, το ωσμωτικό χάσμα του ορού και το ωσμωτικό χάσμα των ούρων. Πράγματι, μετά από την ανάλυση όλων αυτών των στοιχείων, η διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας γίνεται πληρέστερη και οι θεραπευτικές προσπάθειες πιο στοχευμένες.

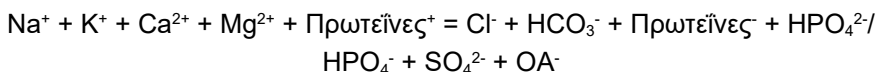
Η μελέτη των χασμάτων συνολικά στηρίζεται στην αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υγρών του ανθρώπινου οργανισμού, δηλαδή στη θεώρηση ότι το άθροισμα των συγκεντρώσεων των κατιόντων ισούται με το άθροισμα των συγκεντρώσεων των ανιόντων στα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού (πλάσμα, ορός, ούρα κ.ά)¹, κάτι που διατυπώνεται και στην **Εικόνα 1**.



Εικόνα 1: Η κατανομή κατιόντων και ανιόντων στον ορό, όπως διατυπώθηκε από τον J Gamble και έχει γίνει γνωστή ως *Gamblegram*

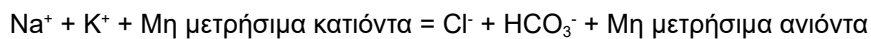
2. Χάσμα ανιόντων ορού²

Με βάση την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας στον ορό, που προαναφέρθηκε προκύπτει η εξίσωση:

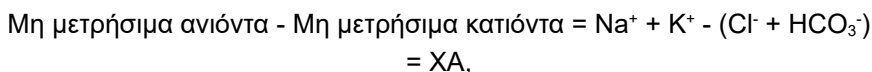


(όπου OA τα διάφορα οργανικά ανιόντα που παράγονται στον οργανισμό ή προστίθενται εξωγενώς).

Από τα παραπάνω ιόντα, αυτά του νατρίου (Na⁺), του καλίου (K⁺), του χλωρίου (Cl⁻) και των διττανθρακικών (HCO₃⁻) μετρώνται σε τακτική βάση και με σχετική ακρίβεια. Αντίθετα, τα υπόλοιπα ιόντα, είτε είναι μη μετρήσιμα, είτε η μεταβολή των συγκεντρώσεών τους είναι πολύ μικρή, είτε απαιτείται μετατροπή των μετρήσιμων μονάδων (λ.χ. από mg/dl σε mEq/L για το ασβέστιο, το φώσφορο και τις πρωτεΐνες), με συνέπεια να γίνεται δύσκολη η καθημερινή τους χρήση. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η τροποποίηση της εξίσωσης ως εξής:



ή



(όπου XA το χάσμα ανιόντων).

Στην εξίσωση κανονικά περιλαμβάνεται το K^+ , αν και οι μεταβολές του θεωρούνται αμελητέες συγκριτικά με αυτές των υπόλοιπων ιόντων, με συνέπεια η τελική μορφή της εξίσωσης να είναι η παρακάτω:

$$XA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

2.1. Φυσιολογικό εύρος τιμών χάσματος ανιόντων

Κατά την έναρξη της χρήσης του χάσματος ανιόντων του ορού τη 10ετία του 1970³ και για αρκετά έτη, ο προσδιορισμός του Na^+ βασιζόταν σε φλογωφωτομετρία, του Cl^- σε χρωμομετρική μέθοδο και των HCO_3^- σε μέτρηση της ολικής $PaCO_2$ μετά από οξινοποίηση ενός δείγματος ορού. Με βάση αυτές τις μετρήσεις, διαπιστώθηκε ότι το φυσιολογικό εύρος του ΧΑ κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 10-12 ($\pm 2,5$) mEq/L.

Τα δεδομένα μεταβλήθηκαν αρκετά μετά τη 10ετία του 1980 με την εφαρμογή νέων μεθόδων στα μικροβιολογικά εργαστήρια και ιδιαίτερα με τη χρήση αναλυτών με ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια. Αυτό είχε ως συνέπεια την ακριβέστερη μέτρηση των ιόντων Cl^- , με αποτέλεσμα η τιμή αναφοράς για το συγκεκριμένο ιόν να είναι 109 mEq/L έναντι του 105 mEq/L, που ήταν με τους παλαιότερους αναλυτές. Αυτό οδήγησε σε νέα θεώρηση του φυσιολογικού εύρους του ΧΑ σε κατώτερες τιμές (6-7 mEq/L)⁴.

Σε μελέτη ανασκόπησης για το ΧΑ, διαπιστώθηκε ότι μία σειρά συγγραμμάτων και μελετών παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ως προς το ποιες τιμές του χάσματος θεωρούνται φυσιολογικές. Φαίνεται ότι η χρήση των χασμάτων στη διερεύνηση οξεοβασικών διαταραχών γίνεται ακριβέστερη, εάν κάθε εργαστήριο προσδιορίσει από την αρχή ορισμένες τιμές αναφοράς, χρησιμοποιώντας δείγματα μαρτύρων⁵. Το ιδανικό σενάριο, βέβαια, θεωρείται η εξατομίκευση, δηλαδή κάθε ασθενής, ιδιαίτερα διαβητικοί, αλκοολικοί, αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπαθείς, να έχει μία τιμή αναφοράς για το ΧΑ σε ένα συγκεκριμένο εργαστήριο στην αρχή της παρακολούθησής του και να ελέγχεται με βάση αυτή την τιμή, γεγονός όμως εξαιρετικά δύσκολο στην εφαρμογή του.

Χρησιμότητα του χάσματος ανιόντων Η βασική χρησιμότητα του ΧΑ στη διερεύνηση οξεοβασικών διαταραχών είναι ο διαχωρισμός των περιπτώσεων μεταβολικής οξέωσης σ' εκείνες με αυξημένο ΧΑ και σ' εκείνες με φυσιολογικό ΧΑ. Ο διαχωρισμός αυτός βοηθά σημαντικά στη διάγνωση της κατάστασης και στον προσδιορισμό του αιτίου⁶. Τα αίτια της μεταβολικής οξέωσης

με φυσιολογικό χάσμα και με αυξημένο ΧΑ θα εξεταστούν παρακάτω.

Η χρήση του ΧΑ έχει θέση, επίσης, στην αποκάλυψη μιας μεταβολικής οξέωσης, ενώ οι τιμές του pH, της PaCO_2 και των HCO_3^- βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

2.2. Αυξημένο χάσμα ανιόντων

Το 2001 σε αναδρομική μελέτη⁷ διαπιστώθηκε ότι, με αναλυτή ιοντοεπιλεκτικών ηλεκτροδίων και τιμές αναφοράς για το χάσμα ανιόντων 5-12 mEq/L, σε δείγματα 6868 νοσηλευομένων ασθενών, αυξημένο ΧΑ βρέθηκε στο 37,6% των δειγμάτων, αποδεικνύοντας ότι πρόκειται για μία σχετικά συχνή διαταραχή.

Ένα εργαστήριο θα πρέπει να χρησιμοποιεί ως φυσιολογικές τιμές για τη μέτρηση του ΧΑ, είτε ένα εύρος τιμών (λ.χ. 5-7 mEq/L), είτε μία μέση τιμή και την τυπική απόκλιση από αυτή (standard deviation-SD) (λ.χ. $10 \pm 2,5$). Το ΧΑ θεωρείται αυξημένο στην πρώτη περίπτωση, όταν η τιμή υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο και στη δεύτερη περίπτωση, όταν η μετρήσιμη τιμή είναι μεγαλύτερη της μέσης τουλάχιστον κατά 2 SD⁵.

Στην Εικόνα 2⁸ αναφέρονται τα συχνότερα, αλλά και σπανιότερα αίτια αυξημένου ΧΑ.

Αίτια αυξημένου χάσματος ανιόντων

Μεταβολική οξέωση σχετιζόμενη με υπερπαραγωγή ή μειωμένη αποβολή οξέος

Εργαστηριακό λάθος

Σημαντική συρρίκνωση όγκου (υπεραλβουμιναιμία)

Μεταβολική αλκάλωση

Αναπνευστική αλκάλωση¹

Σοβαρή υπερφωσφαταιμία

Αυξημένη συγκέντρωση ανιονικών παραπρωτεϊνών

Εικόνα 2: Αίτια αυξημένου χάσματος ανιόντων¹. Η αύξηση του ΧΑ είναι ασήμαντη ακόμη και σε σημαντική πτώση της PCO_2

Μεταβολική οξέωση Η συχνότερη αιτία αυξημένου ΧΑ είναι η μεταβολική οξέωση, που οφείλεται σε συσσώρευση οξέος, είτε εξαιτίας υπερπαραγωγής του, είτε εξαιτίας μειωμένης αποβολής δια των ούρων. Στην περίπτωση αυτή, το αυξημένο ΧΑ επιβεβαιώνει εργαστηριακά με σχετικά εύκολο τρόπο μία πιθανή διάγνωση, η οποία τίθεται από τη λήψη ιστορικού και από τη φυσική εξέταση. Στην **Εικόνα 3**⁹ απεικονίζονται ορισμένες από τις περιπτώσεις αυτές.

Αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ	
Κοινά	Σπανιότερα
Γαλακτική Οξέωση	Δηλητηρίαση με διαιθυλενογλυκόλη
Κετοξέωση	Δηλητηρίαση με προπυλενογλυκόλη
Οξεία νεφρική βλάβη	Οξέωση από 5-οξοπρολίνη
Χρόνια νεφρική νόσος	D-γαλακτική οξέωση
Δηλητηρίαση με μεθανόλη	
Δηλητηρίαση με αιθυλενογλυκόλη	
Δηλητηρίαση με σαλικυλικά	

Εικόνα 3: Αίτια ΜΟ με αυξημένο ΧΑ

Η βασική εξήγηση του αυξημένου χάσματος είναι η εξής: όταν προστίθεται ένα οξύ (HA) στον οργανισμό εξωγενώς ή από ενδογενή παραγωγή, αυτό διασπάται σε H^+ και A^- . Τα υδρογονοϊόντα ακολουθούν την αντίδραση:

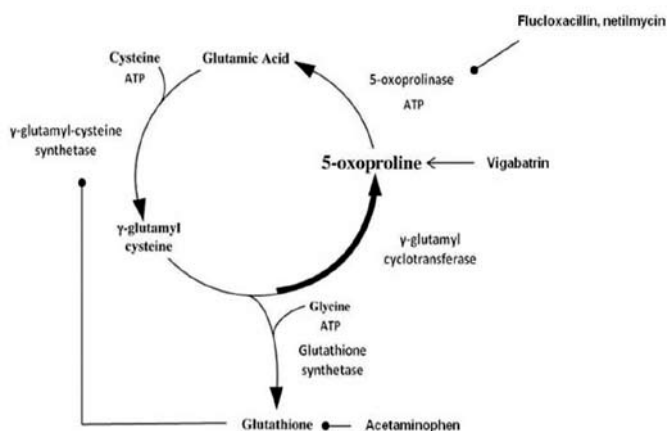


με το CO_2 να αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Το A^- προστίθεται στη συγκέντρωση των μη μετρήσιμων ανιόντων και αντικαθιστά μέρος των HCO_3^- που εξουδετερώθηκε από τα υδρογονοϊόντα. Εάν οι συγκεντρώσεις Na^+ και Cl^- παραμείνουν σταθερές, τότε το ΧΑ αυξάνει. Το A^- σε γαλακτική οξέωση, η οποία είναι και η συχνότερη αιτία αυξημένου ΧΑ, είναι το L^- ή το D-γαλακτικό ανιόν, σε κετοξέωση είναι το β-υδροξυβουτυρικό, σε δηλητηρίαση από τολουένιο το ιππουρικό και σε δηλητηρίαση από ασπιρίνη το σαλικυλικό ανιόν.

Ένας παλαιότερος μνημοτεχνικός κανόνας για να διαγνωστούν περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ ήταν τα ακρωνύμια KUSMALE [Κετοξέωση (Ketocacidosis), Ουραιμία (Uraemia), δηλητηρίαση από Σαλικυλικά (Salicylate poisoning), Μεθανόλη (Methanol), Αλδεϋδη (paraldehyde), Γαλακτικά (Lactate) και Αιθυλενογλυκόλη (Ethylene glycol)] ή MUD PILES [Μεθανόλη (Methanol), Ουραιμία (Uraemia), Διαβήτης (Diabetes), Παραλδεϋδη (Paraldehyde), Σίδηρος (Iron) ή Ισονιαζίδη (Isoniazid), Γαλακτικά (Lactate), Αιθυλενογλυκόλη (Ethylene glycol) και Σαλικυλικά (Salicylate)]. Τα τελευταία έτη τα δεδομένα έχουν αναθεωρηθεί, διότι διαπιστώθηκε ότι σπανίζουν δηλητηριάσεις με ουσίες, όπως παραλδεϋδη, στη γνωστή L-γαλακτική οξέωση, που συμβαίνει στα πλαίσια υποξίας και υποάρδευσης των ιστών έχει προστεθεί και η D-γαλακτική οξέωση, που αναπτύσσεται σε σύνδρομο βραχέος εντέρου, ενώ διαπιστώθηκε ότι η

συσσώρευση 5-οξοπρολίνης μετά από έτη λήψη παρακεταμόλης, προκαλεί όλο και συχνότερα μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ. Έχει προταθεί, επομένως, νέο ακρωνύμιο το GOLD MARK [Γλυκόλες (glycols-ethylene, propylene), Οξοπρολίνη (oxoproline), Γαλακτική οξέωση (L-lactic acidosis, D-lactic acidosis), Μεθανόλη (Methanol), Ασπιρίνη (Aspirin), Νεφρική Ανεπάρκεια (Renal Failure), Κετοξέωση (Ketoacidosis)]¹⁰.

Ιδιαίτερη αναφορά στη βιβλιογραφία γίνεται στη μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, η οποία οφείλεται στην συσσώρευση 5-οξοπρολίνης (πυρογλουταμικού οξέος), μετά από έτη κατανάλωση ακεταμινοφαίνης.



Εικόνα 4: Ο κύκλος του γ-γλουταμικού. Μειωμένη σύνθεση γλουταθειόνης οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση οξοπρολίνης. Οι τελείες υποδηλώνουν αναστολή

Έλλειψη ενέργειας (μειωμένα ATP), υποθρεψία (μειωμένη κυστεΐνη), συννοσηρότητα (κυρίως νεφρική βλάβη), συγγενής ανεπάρκεια ενζύμων όπως η συνθετάση της γλουταθειόνης και χρόνια λήψη ακεταμινοφαίνης μειώνουν την παραγωγή γλουταθειόνης (αποτελείται από τρία αμινοξέα γλουταμικό, γλυκίνη κυστεΐνη) και οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή της 5-οξοπρολίνης που προκαλεί αύξηση του ΧΑ. Είναι ένα αίτιο, το οποίο συχνά υποδιαγιγνώσκεται, τόσο στο γενικό πληθυσμό^{11,12}, όσο και στις ΜΕΘ^{13,14} και αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τη χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης. Ενδιαφέρον αποτελεί και χρήζει περαιτέρω έρευνας το γεγονός ότι η παραπάνω κατάσταση συμβαίνει κατά κύριο λόγο στο γυναικείο φύλο.

Μεγάλη αύξηση του ΧΑ (>40 mEq/L) σπάνια μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αύξηση στη συγκέντρωση ενός ανιόντος, αλλά οφείλεται σε συν-

δυσασμό αιτιών, με τη συνύπαρξη της νεφρικής βλάβης να θεωρείται δεδομένη.

Σταδιακά μειούμενο ΧΑ παρατηρείται όταν τα διάφορα ανιόντα A^- αποβάλλονται διά των ούρων, είτε όταν η αποβολή τους συνοδεύεται με συρρίκνωση του όγκου, οδηγώντας σε αυξημένη επαναρρόφηση Cl^- και σε μείωση του ΧΑ. Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις, η ύπαρξη νεφρικής βλάβης συντηρεί και επιτείνει, τόσο τη μεταβολική οξέωση (μειώνοντας την αναγέννηση HCO_3^-), όσο και το αυξημένο ΧΑ.

Εργαστηριακό λάθος Το αυξημένο ΧΑ αποτελεί αποτέλεσμα εργαστηριακού λάθους σπανιότερα από το φυσιολογικό ΧΑ, όπως θα αναλυθεί. Σημαντική είναι η γρήγορη επεξεργασία του ορού, ώστε να μη μειωθεί η συγκέντρωση των HCO_3^- και βρεθεί υψηλότερη τιμή ΧΑ.

Συρρίκνωση του όγκου Είναι σπάνιο φαινόμενο η αύξηση του ΧΑ από συρρίκνωση του όγκου και δεν είναι ακριβώς γνωστός ο μηχανισμός. Πιθανά η αύξηση της αλβουμίνης από συμπύκνωση να επιβάλλει κάποιες διορθώσεις.

Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική αλκάλωση⁸ Σπάνια αποδίδεται σ' αυτές τις καταστάσεις αξιοσημείωτη αύξηση του ΧΑ. Στη μεταβολική αλκάλωση αποδίδεται στην απώλεια Cl^- από χρόνιους εμέτους ή από χρόνια χρήση διουρητικών, με την προϋπόθεση ότι δεν υφίσταται άλλη οργανική οξέωση ή νεφρική ανεπάρκεια, είτε στη μετατροπή πρωτεϊνών σε ανιόντα εξαιτίας του αλκαλικού pH. Στην αναπνευστική αλκάλωση βρέθηκε ότι η χρόνια πτώση της $PaCO_2$ κατά 20 mmHg προκαλεί μία αύξηση του ΧΑ κατά 3 mEq/L. Στις οξείες διαταραχές η αύξηση είναι ασήμαντη¹⁵.

Σοβαρή υπερφωσφαταιμία Έχει διαπιστωθεί ότι βαρύτατη υπερφωσφαταιμία που προκαλείται από χρήση υπακτικών και κλυσμάτων μπορεί να προκαλέσει εκτός από υπερνατριαιμία και υπασβεστιαϊμία και σοβαρή μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ¹⁶. Έχει καταγραφεί αύξηση του CH_2O >50 mEq/L σε τιμές φωσφόρου 19-23 mg/dl, η οποία οφείλεται τουλάχιστον κατά 60% στην αύξηση που προκαλεί ο φωσφόρος στα μη μετρήσιμα ανιόντα^{2,8}.

Παραπρωτεϊναιμία Θεωρητικά οι IgA παραπρωτεΐνες έχουν ουδέτερο φορτίο σε pH μικρότερο του φυσιολογικού, οπότε στο φυσιολογικό pH έχουν ανιοντική μορφή. Το στοιχείο αυτό θα μπορούσε να αυξήσει το υπολογιζόμενο ΧΑ, αλλά κάτι τέτοιο δε φαίνεται να είναι σταθερό εύρημα¹⁷.

2.2.1. Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων

Φυσιολογικό ΧΑ ανευρίσκεται σε ποσοστό 59% σε δείγματα ορού από νοσηλευόμενους ασθενείς ανεξάρτητα από τη νόσο τους⁷, ενώ σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ με οξεία μεταβολική οξέωση το ποσοστό αυτό κυμαίνεται μεταξύ 19-41%. Σημαντικό ποσοστό μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ ανευρίσκεται σε πληθυσμούς με χρόνια νεφρική βλάβη με διακύμανση μεταξύ 20-55%¹⁸.

Η γενική αρχή της μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ είναι ότι τα HCO_3^- που χάνονται στα κόπρανα και στα ούρα ή εκείνα που εξουδετερώνονται από τα οξέα που παράγονται ή προστίθενται εξωγενώς στον οργανισμό, αντικαθίστανται από αντίστοιχα ιόντα Cl^- , διατηρώντας το ΧΑ μέσα στα φυσιολογικά όρια. Στην **εικόνα 5** καταγράφονται τα αίτια των περιπτώσεων αυτών.

Μειωμένη απέκκριση NH_4^+

Απώ ΝΣΟ

Χρόνια νεφρική νόσος

Απώλεια HCO_3^- από τα ούρα

Εγγύς ΝΣΟ

Απώλεια HCO_3^- από το γαστρεντερικό

Ανάληψη με χορήγηση υγρών πλούσιων σε Cl^-

Συμπληρώματα που μεταβολίζονται σε HCl (λ.χ. παρεντερική διατροφή)

Απώλεια οργανικών ανιόντων από τα ούρα και αντικατάστασή τους με Cl^-

Διαβητική κετοξέωση

L-γαλακτική οξέωση

Τοξικότητα από τολουένιο

Εικόνα 5: Καταστάσεις μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ. ΝΣΟ: νεφροσκληρωτική οξέωση

Η μειωμένη απέκκριση NH_4^+ έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή διάφορων οργανικών ιόντων (θειικών, φωσφορικών κ.ά) συνδεδεμένα με Na^+ και K^+ και ο νεφρός για να ελέγξει την απώλεια του Na^+ αυξάνει την επαναρρόφησή του στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μαζί με ιόντα Cl^- . Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στις περιπτώσεις αυξημένης αποβολής άλλων οργανικών ανιόντων (κετοξικών, γαλακτικών κ.ά), οδηγώντας μία μεταβολική οξέωση, η οποία εμφανίστηκε με αυξημένο ΧΑ να εξελίσσεται στη συνέχεια με φυσιολογικό ΧΑ.

Η απώλεια των HCO_3^- είτε από τα ούρα, είτε από το γαστρεντερικό σω-

λήνα, συνήθως συνοδεύεται από συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου, με τελική συνέπεια την αύξηση της επαναρρόφησης στο νεφρικό σωληνάριο μεταξύ άλλων και του Cl^- .

Στα περισσότερα συγγράμματα δεν υπολογίζεται στον υπολογισμό του XA το K^+ , διότι δε χαρακτηρίζεται από μεγάλες αυξομειώσεις. Εντούτοις, όταν η τιμή του εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις, αυτό δεν αναδεικνύεται στο XA , το οποίο ψευδώς μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογικό. Είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του ειδικά στις περιπτώσεις των διακυμάνσεων αυτών, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και λήψη διαφόρων καλιοσυντηρητικών σκευασμάτων.

Τέλος, μεγάλη σημασία για τη μελέτη μιας μεταβολικής οξέωσης ανάλογα με το XA έχει και το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας. Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα των HCO_3^- μειώνονται ανεξάρτητα άλλων παραγόντων, όταν ο $\text{eGFR} < 20\text{--}25 \text{ ml/min}$, ταυτόχρονα όμως μπορεί να μεταβάλλουν τον χαρακτήρα μιας προϋπάρχουσας διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας, λ.χ. μία μεταβολική οξέωση, όπως η γαλακτική να είναι αρχικά με αυξημένο XA , στη συνέχεια με τη διούρηση να έχει φυσιολογικό XA και τέλος επί νεφρικής βλάβης να χαρακτηριστεί εκ νέου με αυξημένο XA . Γι' αυτή την παρακολούθηση εισήχθηκαν μεγέθη, όπως το δέλτα χάσμα και το χάσμα ανιόντων ούρων, το οποίο θα αναλυθεί στη συνέχεια.

2.3. Μειωμένο ή αρνητικό χάσμα ανιόντων

Το μειωμένο XA και πολύ περισσότερο το αρνητικό βρίσκεται σε πολύ μικρότερα ποσοστά που κυμαίνονται σε 0,8-3%. Χαρακτηρίζεται από τιμή XA κάτω από την κατώτερη φυσιολογική θεωρούμενη τιμή. Τα αίτια μειωμένου ή αρνητικού XA καταγράφονται στην **εικόνα 6**⁸.

Εργαστηριακό λάθος Αποτελεί το αίτιο του 90% των περιπτώσεων υπολογισμού μειωμένου XA . Αν και έχει μειωθεί σημαντικά με τη χρήση αναλυτών με ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια, αυξάνοντας την ακρίβεια μέτρησης ιδιαίτερα του Cl^- , εξακολουθεί να υπολογίζεται λανθασμένα σε καταστάσεις που απαιτείται αραίωση του δείγματος, όπως σε βαριά υπερνατριαιμία ή υπερτριγλυκεριδαμία.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη περίπτωση των σαλικυλικών, τα οποία καταμετρώνται ως Cl^- , δίνοντας ψευδώς φυσιολογικό ή και αρνητικό XA , ενώ είναι προφανής η αυξημένη τιμή του XA σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από ασπιρίνη^{19,20}.

Υποαλβουμιναιμία Η αλβουμίνη αποκτά αρνητικό φορτίο και έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό μεταξύ των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών. Μεταβολή στη συγκέντρωσή της φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά και το ΧΑ. Χαρακτηριστικά για κάθε 1 gr που μειώνεται η συγκέντρωση της αλβουμίνης από το φυσιολογικό (4,5 gr/dl) προκαλείται πτώση του ΧΑ κατά 2,5 mEq/L²¹. Το στοιχείο αυτό είναι κρίσιμης σημασίας για τους νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ, όπου το φαινόμενο της υποαλβουμιναιμίας σε συνδυασμό με τις οξεοβασικές διαταραχές είναι συχνό²². Η διόρθωση στον υπολογισμό του ΧΑ με βάση την αλβουμίνη κρίνεται αναγκαία και καθορίζεται από την εξίσωση:

Διορθωμένο ΧΑ = Υπολογιζόμενο ΧΑ + 2,5 (4,5 - Μετρήσιμη τιμή αλβουμίνης gr/dl). Είναι χαρακτηριστικό ότι ο υπολογισμός του ΧΑ θα πρέπει να προσαρμόζεται πάντοτε σε σχέση με τη συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό.

Χαμηλό ΧΑ	Σχόλια
Εργαστηριακό λάθος	Το συνθέςτερο αίτιο μειωμένου
Υποεκτίμηση Na ⁺ ορού	Συχνό σε βαριά υπερνατρίαμια και υπερτρυγλυκερδαμία
Υπερεκτίμηση Cl ⁻	Σπάνια με τα ιοντοεκλεκτικά ηλεκτρόδια
Υπερεκτίμηση HCO ₃ ⁻	Ψευδής, όταν υπάρχουν έμμορφα στοιχεία στον ορό
Υπαλβουμιναιμία	Το 2 ^ο συχνότερο αίτιο μειωμένο ΧΑ
Μονοκλωνική IgG γαμμαπάθεια	Τα επίπεδα του ΧΑ εξαρτώνται από τη συγκέντρωση της παραπρωτεΐνης
Πολυκλωνική γαμμαπάθεια	Μπορεί να είναι συχνότερο αίτιο από την μονοκλωνική γαμμαπάθεια
Τοξικότητα από βρωμιούχες ενώσεις	Το ΧΑ εξαρτάται από τη συγκέντρωση των βρωμιούχων
Τοξικότητα από λίθιο	Χαμηλό ΧΑ, όταν Li> 4meq/l
Υπερασβεστιαμία	Μη σταθερό εύρημα, παρατηρείται κυρίως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό
Υπερμαγνησισαμία	Θεωρητικό αίτιο, δεν καταγράφεται στη βιβλιογραφία
Πολυμυξίνη Β	Το ΧΑ εξαρτάται από τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό
Τοξικότητα από ιωδιούχες ενώσεις	σπάνιο
Αρνητικό ΧΑ	
Εργαστηριακό λάθος	Η πιο κοινή αιτία
Τοξικότητα από βρωμιούχες ενώσεις	Δεύτερη πιο συχνή αιτία. Καταγράφηκε ΧΑ -60 mEq/L
Πολλαπλούν μυέλωμα	Συνηθέστερα κάνει χαμηλό ΧΑ
Τοξικότητα από ιωδιούχες ενώσεις	Σπάνιο αίτιο

Εικόνα 6: Καταστάσεις με μειωμένο και αρνητικό ΧΑ

Μονοκλωνικές και πολυκλωνικές γαμμαπάθειες Από τις παραπρωτεΐναιμιές αναμφίβολα εκείνες οι οποίες θα μπορούσαν να μειώσουν το

ΧΑ είναι οι IgG γαμμαπάθειες, αφού οι IgG έχουν κατιοντικό φορτίο σε αντίθεση με τις IgA. Για τις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, το φαινόμενο μείωσης του ΧΑ φαίνεται συχνό, σε βαθμό που όταν μία ειδική θεραπεία έχει αποτέλεσμα, αυτό συνοδεύεται με επάνοδο του ΧΑ σε φυσιολογικές τιμές. Αν και διαφαίνεται κάτι τέτοιο να ισχύει και στις πολυκλωνικές γαμμαπάθειες²³, χρειάζονται μελέτες με περισσότερους ασθενείς για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Βρωμιούχες - ιωδιούχες ενώσεις Πρόκειται για ενώσεις, οι οποίες εντοπίζονται σε διάφορα φυτικά προϊόντα και βότανα και ως αλογόνα καταμετρώνται στους αναλυτές ως Cl^- . Για κάθε 1 mEq/L βρωμίου που υπάρχει στον οργανισμό, μετρώνται αντίστοιχα 3 mEq/L Cl^- , οπότε το ΧΑ υπολογίζεται μειωμένο έως και αρνητικό.

Άλλες καταστάσεις Αξιοσημείωτη είναι η πτώση του ΧΑ σε υπερασβεσταιμία που οφείλεται σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό κατά κύριο λόγο και όχι σε νεοπλασματική νόσο, όπως και στις περιπτώσεις υπονατριαιμίας από απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης. Στις παραπάνω περιπτώσεις η μείωση του ΧΑ θεωρείται ενδεικτική του αιτίου της ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Τέλος, πτώση του ΧΑ αναμένεται και σε θεραπεία της διπολικής διαταραχής με λίθιο, διότι αυτό το ιόν έχει κατιοντικό φορτίο. Το φαινόμενο εμφανίζεται, όταν τα επίπεδα λιθίου είναι >4 mEq/L.

2.4. Δέλτα χάσμα

Το δέλτα χάσμα περιγράφεται ως ο λόγος της μεταβολής του ΧΑ (ΔXA) προς τη μεταβολή των επιπέδων των HCO_3^- (ΔHCO_3^-).

$$\Delta X = \Delta \text{XA} / \Delta \text{HCO}_3^- \text{ (εξίσωση 1)}$$

Το ΔXA υπολογίζεται ως το υπόλοιπο της εξίσωσης $\Delta \text{XA} = \text{XA}$ ασθενούς - 12 mEq/L, όπου 12 mEq/L το φυσιολογικό ΧΑ, ενώ το $\Delta \text{HCO}_3^- = 24$ mEq/L - $[\text{HCO}_3^-]$, όπου 24 mEq/L η φυσιολογική συγκέντρωση των HCO_3^- στο αίμα.

Εναλλακτικά, το ΔX υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\begin{aligned} \Delta X &= \Delta \text{XA} - \Delta \text{HCO}_3^- = (\text{XA ασθενούς} - 12) - (27 - \text{HCO}_3^-) = (\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^- - 12) - (27 - \text{HCO}_3^-) \text{ και τελικά, } \Delta X = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - 39 \text{ (εξίσωση 2)} \\ &\text{(όπου 27 mEq/L η συγκέντρωση } \text{HCO}_3^- \text{ στον ορό αίματος)} \end{aligned}$$

Χρησιμότητα του δέλτα χάσματος Με τη χρήση του ΔΧ έγινε δυνατή η αναλυτικότερη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών και συγκεκριμένα μεταβολικών οξεώσεων με αυξημένο ΧΑ. Μπορεί, λοιπόν, να διαπιστωθεί μία μικτή μεταβολική οξέωση, δηλαδή συνδυασμός μιας ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ με μία ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Επιπρόσθετα, μπορεί να διαπιστωθεί συνύπαρξη μιας ΜΟ με αυξημένο ΧΑ με μία μεταβολική αλκάλωση.

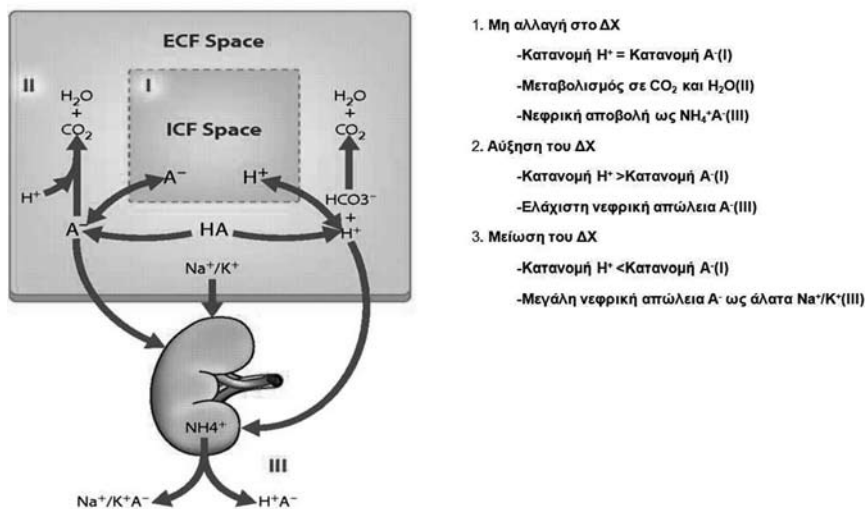
Όταν ο υπολογισμός του ΧΑ γίνεται με το δεύτερο τρόπο (εξίσωση 2) και το υπόλοιπο είναι $>+6$ υποδηλώνεται συνύπαρξη ΜΟ με μεταβολική αλκάλωση, ενώ όταν είναι <-6 υποδηλώνεται η συνύπαρξη δύο ΜΟ, μιας με αυξημένο ΧΑ και μιας με φυσιολογικό ΧΑ.

Με τη χρήση της εξίσωσης 1, σε μία απλή διαταραχή μεταβολικής οξέωσης, όσο αυξάνεται το χάσμα των ανιόντων, προφανώς τόσο θα μειώνεται η συγκέντρωση HCO_3^- και ο λόγος θα είναι ίσος με 1-1,6 περίπου. Εάν συνυπάρχει, στη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ ανιόντων, τότε θα μειωθεί η συγκέντρωση HCO_3^- , θα αυξηθεί η ΔHCO_3^- , επομένως το ΔΧ θα είναι μειωμένο. Αντίθετα η συνύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης θα προκαλέσει αύξηση του λόγου σε επίπεδα $>1,6$ εξαιτίας μείωσης του παρονομαστή (ΔHCO_3^-).

Οι περισσότερες μελέτες του ΔΧ έγιναν κυρίως σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση και ακόμη κι αν η μέση τιμή του ΔΧ ήταν κοντά στη μονάδα για μεγάλη σειρά ασθενών, εντούτοις διαπιστώθηκε μεγάλη διακύμανση της τιμής από 0-2. Αυτή η διακύμανση οφείλεται:

- στη διαφορετική κατανομή μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου των ιόντων H^+ και A^- από ένα οξύ HA που προστίθεται στον οργανισμό,
- στο κατά πόσο τα H^+ και τα A^- αποβάλλονται με τα ούρα,
- στη νεφρική λειτουργία και
- στο μεταβολισμό του A^- .

Μία γενική θεώρηση περιλαμβάνεται στην **εικόνα 7**²⁴.



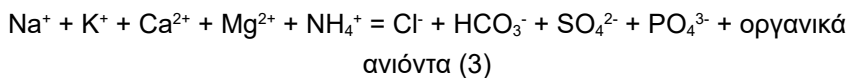
Εικόνα 7: Παράγοντες που επηρεάζουν το δέλτα χάσμα

Ως τελικό συμπέρασμα προκύπτει ότι η χρήση του ΔX πρέπει να είναι βοηθητικό εργαλείο για τη διερεύνηση των οξεοβασικών διαταραχών και όχι βασική παράμετρος. Η προτεινόμενη σειρά βημάτων για τη μελέτη των διαταραχών αυτών είναι η εξής:

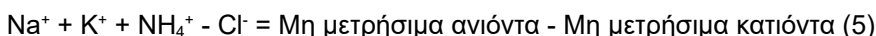
- προσδιορίζεται το φυσιολογικό εύρος του ΔX για το συγκεκριμένο εργαστήριο,
- διορθώνεται το ΔX με βάση της συγκέντρωση της αλβουμίνης στον ορό και χρησιμοποιείται μόνο η διορθωμένη τιμή,
- συγκρίνεται το ΔX ενός ασθενούς με τις τιμές αναφοράς του ΔX του ίδιου του ασθενούς εάν υπάρχουν,
- χρησιμοποιούνται όλα τα στοιχεία του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και των εργαστηριακών ευρημάτων για τον προσδιορισμό μικτής οξεοβασικής διαταραχής,
- παρακολουθείται ο ασθενής για μεταβολές της κλινικής του κατάστασης και για την ανταπόκριση στη θεραπεία και
- τίθεται υπόψη μεταξύ άλλων και το ΔX για την τελική διάγνωση, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω.

2.5. Χάσμα ανιόντων ούρων^{2,18}

Η αρχή της ηλεκτρικής ισορροπίας ισχύει και για τα ιόντα των ούρων και διατυπώνεται με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στα ούρα ως εξής:



Η αποβολή των ιόντων Cl^- με τα ούρα δείχνει να σχετίζεται με την αποβολή των NH_4^+ . Τα δύο συγκεκριμένα ιόντα μαζί με το Na^+ και το K^+ φαίνεται να έχουν ευμετάβλητες συγκεντρώσεις στα ούρα σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ιόντα, τα οποία θεωρητικά παραμένουν σταθερά σε δεδομένες διατροφικές συνθήκες. Από την εξίσωση 3 προκύπτουν οι εξισώσεις:



Από μετρήσεις βρέθηκε ότι το υπόλοιπο της εξίσωσης (5) είναι 80, άρα προκύπτει η εξίσωση:

$$\text{NH}_4^+ = 80 - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-),$$

(όπου $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = \text{χάσμα ανιόντων ούρων}$).

Το ΧΑ των ούρων χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για τη διερεύνηση περιπτώσεων μεταβολικής οξέωσης, κυρίως με φυσιολογικό ΧΑ ορού. Βοηθά στη διάκριση απώλειας HCO_3^- από τα ούρα (μειωμένο NH_4^+ στα ούρα) ή από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω διαρροιών (αυξημένο NH_4^+ στα ούρα).

Όταν το ΧΑ των ούρων είναι αρνητικό, αυτό σημαίνει αυξημένη αποβολή Cl^- και NH_4^+ , δηλαδή ο νεφρός προσπαθεί να διορθώσει την οξεοβασική ισορροπία αποβάλλοντας την περίσσεια οξέος που προκύπτει από διάρροιες, διαδικασία η οποία χρειάζεται μέχρι 3-5 24ωρα²⁵. Αντίθετα, θετικό ΧΑ ούρων, όταν υπάρχει μεταβολική οξέωση, υποδηλώνει μειωμένη συγκέντρωση Cl^- στα ούρα και ακολούθως μειωμένη αποβολή NH_4^+ . Τελικό συμπέρασμα είναι η αδυναμία των νεφρών να αποκαταστήσουν την οξεοβασική ισορροπία.

Η χρησιμότητα του ΧΑ των ούρων αμφισβητείται στις εξής περιπτώσεις:

- όταν αποβάλλονται ανιόντα από τα ούρα, όπως το β-υδροξυβουτυρικό (κετοξέωση), το ιππουρικό (δηλητηρίαση από τολουένιο) ή πενικιλίνη τα οποία δεσμεύουν ιόντα NH_4^+ και η τιμή του NH_4^+ φαίνεται μειωμένη χωρίς να υπάρχει νεφρική βλάβη. Στις περιπτώσεις αυτές βοηθά η χρήση του ωσμωτικού χάσματος (ΩΧ) των ούρων,
- σε περιπτώσεις υπογκαιμίας αυξάνεται η επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, με επακόλουθο μειωμένη συγκέντρωση Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και μειωμένη αποβολή H^+ στα ούρα. Αυτό διορθώνεται με την αποκατάσταση του όγκου και
- σε λοιμώξεις από μικροβιακά στελέχη που διασπούν την ουρία (λ.χ. *Proteus mirabilis*) παράγονται HCO_3^- , τα οποία δεν υπολογίζονται στο ΧΑ ούρων.

Συνώνυμο μέγεθος του ΧΑ στα ούρα είναι το καθαρό φορτίο ούρων και εκφράζεται από την εξίσωση ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$) στα ούρα. Σε περίπτωση μεταβολικής οξέωσης υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί αντιμετωπίζουν την κατάσταση με οξινοποίηση των ούρων. Ένας έμμεσος τρόπος ελέγχου της ικανότητας των νεφρών να οξινοποιούν είναι το καθαρό φορτίο των ούρων (ΚΦΟ). Όταν το ΚΦΟ είναι αρνητικό, η συγκέντρωση Cl^- στα ούρα υπερέχει του αθροίσματος των συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ , γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία ενός επιπλέον κατιόντος για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, το οποίο δεν είναι άλλο από το NH_4^+ . Με τον τρόπο αυτό διαπιστώνεται η ακεραιότητα του μηχανισμού οξινοποίησης των ούρων.

2.6. Ωσμωτικό χάσμα ορού²⁶

Ως ΩΧ ορού ορίζεται η διαφορά μεταξύ της μετρήσιμης τιμής της ωσμωτικότητας του ορού με τη χρήση ωσμόμετρου και της υπολογιζόμενης τιμής της ωσμωτικότητας του ορού με βάση τις συγκεντρώσεις του Na^+ , της γλυκόζης και της ουρίας. Η υπολογιζόμενη τιμή δίνεται από τον τύπο:

$$\Omega\text{Π (mOsm/kg H}_2\text{O)} = 2 \times [\text{Na}^+](\text{mEq/L}) + [\text{Γλυκόζη}]/18(\text{mg/dl}) + \text{Ουρία}/6(\text{mg/dl})$$

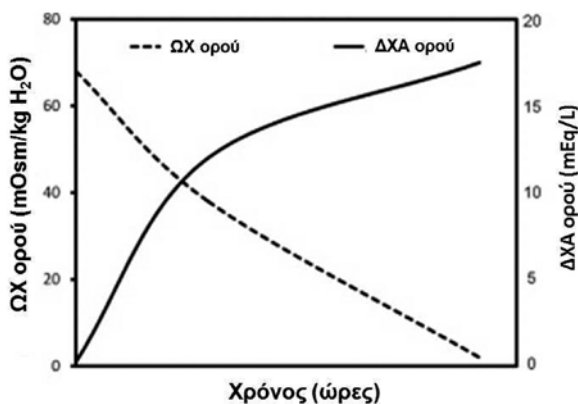
Η διακύμανση του ΩΧ στον γενικό πληθυσμό, επί απουσίας νεφρικής ανεπάρκειας και χωρίς τη χρήση οποιασδήποτε φαρμακευτικής ουσίας είναι από -10 έως +10. Η αύξηση του ΩΧ σε τιμές >+10 υποδηλώνει στον ορό την παρουσία μιας οργανικής, ωσμωτικά δραστηρικής ουσίας, όπως οι αλκοόλες. Συνήθως συνοδεύεται από μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, οπότε αποκαλείται και διπλό χάσμα (double gap). Η κλινική σημασία του ΩΧ είναι μεγάλη, διότι υποδηλώνει παρουσία στον ορό ουσιών με υψηλή τοξικότητα. Καταστάσεις που προκαλούν αυξημένο ΩΧ ορού, αυξημένο ΧΑ ορού ή και τα δύο περιγράφονται στην **εικόνα 8**.

Το πόσο θα αυξηθεί το ΩΧ εξαρτάται από το μοριακό βάρος της ουσίας που την προκαλεί, από την τιμή αναφοράς της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας και από τη φάση μεταβολισμού της συγκεκριμένης ουσίας. Έχει διαπιστωθεί ότι η ωσμωτικότητα αυξάνεται περισσότερο, όταν η ουσία έχει μικρότερο μοριακό βάρος, όπως στην περίπτωση της μεθανόλης (MB=32).

Δηλητηρίαση από μεθανόλη
Δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη
Δηλητηρίαση από διαιθυλενογλυκόλη
Δηλητηρίαση από προπυλενογλυκόλη
Δηλητηρίαση από ισοπροπανόλη
Γαλακτική οξέωση
Αλκοολική ή διαβητική κετοξέωση
Οξεία νεφρική βλάβη
Δηλητηρίαση από σαλικυλικά

Εικόνα 8: Αίτια πρόκλησης αυξημένο ΩΧ, αυξημένου ΧΑ ή και των δύο

Οι τοξικές αλκοόλες μεταβολίζονται από τον οργανισμό με συνέπεια να μειώνεται σταδιακά η συγκέντρωσή τους και το ΩΧ που προκαλούν στον ορό, ενώ αντίθετα αυξάνεται το ΧΑ του ορού από την αύξηση της συγκέντρωσης των παραγώγων ουσιών, όπως φαίνεται και στην **εικόνα 9**. Σε τέτοια περίπτωση είναι σημαντική η γνώση του πότε έγινε η κατανάλωση της τοξικής αλκοόλης, γιατί αν παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα, τότε μπορεί να μην υφίσταται ΩΧ και η διάγνωση να τίθεται με άλλες μεθόδους²⁷. Όταν καταναλώνεται παράλληλα αιθανόλη, ο μεταβολισμός της τοξικής αλκοόλης καθυστερεί και το ΩΧ διατηρείται σε υψηλά επίπεδα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.



Εικόνα 2: Σχέση ΩΧ και ΔΧΑ σε σχέση με το χρόνο από την κατανάλωση μιας τοξικής αλκοόλης

2.7. Οσμωτικό χάσμα ούρων

Το ΩΧ ούρων εκφράζει ότι και το μέγεθος του ορού με την αντιστοιχία των συγκεντρώσεων των ιόντων στα ούρα. Η ύπαρξη ΩΧ στα ούρα υποδηλώνει την ύπαρξη ωσμωτικά δραστικής ουσίας, η οποία δεν επηρεάζει το ΧΑ στα ούρα. Αποδεικνύεται πράγματι, ότι οι ωσμωτικά δραστικές ουσίες είναι άλατα ουσιών με NH_4^+ , όπως το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό (μεταβολίτες της διαβητικής κετοξέωσης), το ιππουρικό (μεταβολίτης σε δηλητηρίαση από τολουένιο) κ.ά. Το NH_4^+ που καταναλίσκεται για το σχηματισμό αλάτων δεν προσμετράτε στο ΧΑ, δίνοντας την αίσθηση ότι διαταράχθηκε η οξινοποιητική ικανότητα των ούρων, γεγονός που δεν ισχύει, αφού υπάρχει με τη μορφή συμπλόκου.

2.8. Νεότερες προοπτικές στη χρήση των χασμάτων

Η βοήθεια της χρήσης των χασμάτων στη διερεύνηση και διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως προαναφέρθηκε θεωρείται δεδομένη. Εντούτοις, παραμένει υπό μελέτη η αξία των χασμάτων ως προς την πρόγνωση καταστάσεων. Διάφορες έρευνες διαπιστώνουν την αξία αυτή, τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και ως προς συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. Σε πολυπαραγοντική μελέτη ατόμων ηλικίας 20-49 ετών στον γενικό πληθυσμό, διαπιστώθηκε ότι όσοι είχαν υψηλότερο

ΧΑ ορού και πιο χαμηλά επίπεδα HCO_3^- στον ορό εμφάνιζαν χαμηλότερη καρδιοαναπνευστική αντοχή έναντι των εξεταζόμενων με φυσιολογικές τιμές²⁸, ενώ σε άλλη μελέτη το αυξημένο ΧΑ σε υγιείς ενήλικες συνοδεύτηκε συχνότερα με υψηλούς δείκτες φλεγμονής²⁹.

Η ουραιμία, όπως αναλύθηκε είναι αιτία μεταβολική οξέωσης με αυξημένο ΧΑ και γίνεται αντιληπτή, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) είναι $<45 \text{ ml/min}$. Διαπιστώνεται ότι είναι πιθανό να διαδραματίζει προγνωστικό ρόλο για ασθενείς, οι οποίοι έχουν νεφρική νόσο σε πρωιμότερα στάδια, αφού υψηλό ΧΑ συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτιολογία³⁰. Τέλος, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση το χαμηλό ΧΑ είναι μία επιπλέον ένδειξη κακής σίτισης και υποθρεψίας³¹.

Το κεφάλαιο των χασμάτων για την οξεοβασική ισορροπία συνεχώς διευρύνεται και αποτελεί πάντοτε ένα χρήσιμο εργαλείο στον κλινικό ιατρό, πάντοτε όμως σε συνδυασμό με τις βασικές αρχές της διαγνωστικής διαδικασίας, όπως η λήψη του ιστορικού και η φυσική εξέταση.

3. Βιβλιογραφία

1. Gamble J, Chemical anatomy, physiology and pathology of extra-cellular fluid, Cambridge, Harvard University Press, 1950.
2. Μαυροματίδη Κ. Περί χασμάτων, Κομοτηνή 2008.
3. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. Medicine (Baltimore). 1977; 56(1): 38-54.
4. Sadjadi SA, Manalo R, Jaipaul N, McMillan J. Ion-selective electrode and anion gap range: What should the anion gap be? Inter J Neph Renovascular Dis 2013; 6: 101-105.
5. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: What are its limitations and can its effectiveness be improved? Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 2018-2024.
6. Lee S, Kang KP, Kang SK. Clinical usefulness of the serum anion gap. Electrolyte blood Press 2006; 4(1): 44-46.
7. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. Clin Chim Acta 2001; 307: 33-36.
8. Kraut JA, Madias NE, Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 162-174.
9. Vichot AA, Rastegar AR. Use of anion gap in the evaluation of a

patient with metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 653-657.

10. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet* 2008; 372(9642): 892. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61398-7.

11. Fenves AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 441-447.

12. Liss DB, Paden MS, Schwarz ES, Mullins ME. What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51(9): 817-827.

13. Tan EM, Kalimullah E, Sohail MR, Ramar K. Diagnostic challenge in a patient with severe anion gap metabolic acidosis. *Case Rep Crit Care* 2015; 2015: 272914. doi: 10.1155/2015/272914. Epub 2015 May 31.

14. Schurmans W, Lemahieu W, Frans Eric. High anion gap metabolic acidosis: use the proper acronym, discard the red herrings and thou shall find the culprit. *Clin Kidney J* 2014; 7(3): 320-322.

15. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.

16. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. *Arch Intern Med* 1998; 158: 405-408.

17. van Hoesen KH, Joseph RE, Gaughan WJ, et al. The anion gap and the routine serum protein measurements in monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2814-2821.

18. Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 671-679.

19. Kaul V, Imam SH, Gambhir HS, Sangha A, Nandavaram S. Negative anion gap metabolic acidosis in salicylate overdose- a zebra! *Am J Emerg Med* 2013; 31(10): 1536.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2013.05.031. Epub 2013 Jul 16.

20. Jacob J, Lavonas EJ. Falsely normal anion gap in severe salicylate poisoning caused by laboratory interference. *Ann Emerg Med* 2011; 58 (3): 280-281.

21. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(11): 1807-1810.

22. Yun KO. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8(2): 66-71.

23. Qujeq D, Mohiti J. Decreased anion gap in polyclonal hypergammaglobulinemia. Clin Biochem 2002; 35(1): 73-75.
24. Rastegar A. Use of $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$ ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2429-2431.
25. Reddy P, Mooradian AD. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. Int J Clin Pract 2009; 63(10): 1016-1025.
26. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. Am J Kidney Dis 2011; 58(3): 480-484.
27. Alhamad T, Blandon J, Meza AT, Bilbao JE, Hernandez GT. Acute kidney injury with oxalate deposition in a patient with a high anion gap metabolic acidosis and a normal osmolal gap. J Nephropathol 2013; 2(2): 139-143.
28. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. Lower serum bicarbonate and a higher anion gap are associated with lower cardiorespiratory fitness in young adults. Kidney Int 2012; 81: 1033-1042.
29. Farwell WR, Taylor EN. Serum anion gap, bicarbonate and biomarkers of inflammation in healthy individuals in a national survey. Can Med Ass J 2010; 182(2) 137-141.
30. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. Kidney Int 2012; 82: 701-709
31. Tangdhanakanond K et al. Serum anion gap as another marker of malnutrition in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2012; 59(4): A1-A92.

Ερωτήσεις

1. Πώς και κατά πόσο επηρεάζει την τιμή του ΧΑ όρου η μείωση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης κατά 1 gr/dl;

- α) Το ΧΑ είναι αμετάβλητο;
- β) Το ΧΑ μειώνεται κατά 5 gr/dl;
- γ) Το ΧΑ μειώνεται κατά 2,5 gr/dl;
- δ) Το ΧΑ αυξάνεται κατά 2 gr/dl;

2. Η προσθήκη στον οργανισμό μιας τοξικής αλκοόλης (λ.χ. αιθυλενογλυκόλης) όσο μεταβολίζεται προκαλεί προοδευτικά:

- α) Αύξηση του ΩΧ και αύξηση του ΧΑ ορού;

- β) Μείωση του ΩX και μείωση του XA ορού;
- γ) Αύξηση του ΩX και μείωση του XA ορού;
- δ) Μείωση του ΩX και αύξηση του XA ορού;

3. Σε ποια παραπρωτεΐναιμία το XA του ορού μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένο;

- α) IgA ;
- β) IgG ;
- γ) IgE ;
- δ) IgM ;

4. Σε σηπτικό ασθενή σε ΜΕΘ με χαμηλές τιμές ΑΠ (~60 mmHg) χορηγείται όγκος φυσιολογικού ορού ($NaCl$ 0,9%), διορθώνοντας μερικώς την αιμοδυναμική του κατάσταση. Η αλβουμίνη είναι στα 3,6 gr/dl και η νεφρική λειτουργία φυσιολογική. Πώς είναι πιθανότερο να επηρεάζεται η οξεοβασική του κατάσταση;

- α) Αρχικά ΜΟ με αυξημένο XA και στη συνέχεια ΜΟ με φυσιολογικό XA ;
- β) Αρχικά ΜΑ που σταδιακά επανέρχεται στο φυσιολογικό;
- γ) Σε όλη τη διάρκεια ΜΟ με αυξημένο XA ;
- δ) Σε όλη τη διάρκεια ΜΟ με φυσιολογικό XA ;

5. Όταν προστίθεται στον οργανισμό ένα οξύ HA , σε ποια περίπτωση το ΔX θα μειωθεί;

- α) Όταν H^+ και A^- έχουν παρόμοια κατανομή σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο;
- β) Όταν αποβάλλεται το A^- ως άλας με NH_4^+ με τα ούρα;
- γ) Όταν αποβάλλεται το A^- ως άλας με Na^+ και K^+ με τα ούρα;
- δ) Όταν το A^- μεταβολιστεί σε CO_2 και H_2O ;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. δ
- 3. β
- 4. α
- 5. γ

Μέθοδοι εκτίμησης των αερίων αίματος (πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα)

Γεώργιος Φιλντίσης

*Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής,
Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής
Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μέθοδος της Βοστώνης (προσέγγιση CO_2/HCO_3)
3. Μέθοδος Κοπεγχάγης (προσέγγιση BE/SBE)
4. Εναλλακτική μέθοδος Stewart
5. Συμπέρασμα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι συνηθισμένες στους βαριά πάσχοντες ασθενείς
- Η αναγνώριση και κατανόηση των διαταραχών αυτών έχει μεγάλη σημασία στη στρατηγική αντιμετώπισης της βαριάς νόσου
- Τα αέρια αίματος αποτελούν σημαντική εξέταση διάγνωσης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας
- Οι αναπνευστικές διαταραχές ποσοτικοποιούνται από το ποσό μεταβολής του αναπνευστικού οξέος (CO_2) στο αίμα
- Οι μεταβολικές διαταραχές περιγράφονται με δύο μεθόδους που διαφέρουν ως προς την εκτίμηση του μεταβολικού παράγοντα
- Η παραδοσιακή μέθοδος βασίζεται στην ανάλυση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών του πλάσματος (σχολή Βοστόνης) και σ' αυτή που βασίζεται στην περρίσσεια βάσεων (σχολή Κοπεγχάγης)
- Η εναλλακτική μέθοδος βασίζεται στην εφαρμογή της βασικής φυσικοχημικής αρχής των υδατικών διαλυμάτων στο αίμα (μέθοδος Stewart)

1. Εισαγωγή

Οι μεταβολές της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου (cH^+) στο αίμα είναι αποτέλεσμα μεταβολής των πτητικών (CO_2) και των μη πτητικών ή οργανικών οξέων (υδροχλωρικό, θειικό, γαλακτικό κ.ά.). Στην κλινική πράξη, οι μεταβολές των πτητικών οξέων αναφέρονται ως αναπνευστικές και των οργανικών ως μεταβολικές διαταραχές. Κατά την προσέγγιση των διαταραχών αυτών προκύπτει το βασικό ερώτημα, πως δηλαδή μπορεί να καθοριστεί το μέγεθος της αναπνευστικής ή της μεταβολικής διαταραχής. Η ποσοτικοποίηση της μεταβολής θα δώσει πληροφορίες για τη βαρύτητα της οξεοβασικής (OB) διαταραχής (κλινική πληροφορία πολύ σημαντική) και για την επάρκεια της αντιρροπιστικής απάντησης του οργανισμού (ανεπαρκής απάντηση θα υποδηλώνει την παρουσία μιας δεύτερης OB διαταραχής).

Οι αναπνευστικές διαταραχές ποσοτικοποιούνται από το ποσό μεταβολής του πτητικού ή αναπνευστικού οξέος (CO_2) στο αρτηριακό αίμα. Μεγάλη απόκλιση της μερικής πίεσης του CO_2 (PaCO_2) από το φυσιολογικό θα υποδηλώνει την παρουσία σοβαρής διαταραχής. Τα πράγματα εδώ είναι απλά, καθόσον το CO_2 είναι το αναπνευστικό οξύ που μετράται εύκολα και δεν υπολογίζεται.

Οι μεταβολικές διαταραχές ποσοτικοποιούνται από το ποσό μεταβολής των οργανικών οξέων (σταθερά οξέα) στο αρτηριακό αίμα. Μεγάλη απόκλιση των τιμών τους θα υποδηλώνει την παρουσία ευρείας μεταβολικής διαταραχής. Αν και αυτό φαίνεται σαφές, δεν είναι έτσι διότι σε ορισμένες μεταβολικές διαταραχές μπορεί να μην είναι γνωστό το οξύ που ευθύνεται για την οξέωση ή να συμμετέχουν περισσότερα του ενός οξέα. Συνεπώς, προκύπτει το ερώτημα εάν είναι εφικτό να προσδιορίζεται κάθε οξύ που πιθανά εμπλέκεται στη διαταραχή. Η απάντηση είναι όχι, αλλά είναι δυνατό να εκτιμάται με έμμεσο τρόπο το ολικό ποσό μεταβολής των οξέων, είτε με τη χρήση των HCO_3^- (σχέση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$), την περίσσεια βάσεων (standard base excess, SBE) ή τη διαφορά ισχυρών ιόντων (strong ion difference, SID). Υπάρχουν τρεις Σχολές προσέγγισης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI), η εμπειρική της Βοστόνης, η θεωρητική της Κοπεγχάγης και η εναλλακτική του Stewart.

2. Μέθοδος της Βοστόνης (προσέγγιση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$)

Η μέθοδος αναπτύχθηκε το 1963 στη Βοστώνη από τους Schwartz & Relman, και στηρίχτηκε σε πραγματικά ερευνητικά δεδομένα επί ανθρώπων και όχι σε αναλύσεις αερίων αίματος, σε μία προσπάθεια ποσοτικοποίησης των διαταραχών της OBI. Χρησιμοποιεί αποκλειστικά την εξίσωση Henderson-Hasselbach (H-H) για την πρόβλεψη της φύσης της οξεοβασικής διαταραχής. Σύμφωνα με την εξίσωση H-H, τα H^+ σχετίζονται με το CO_2 στις αναπνευστικές διαταραχές και με τη σχέση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ στις μεταβολικές διαταραχές. Μία αύξηση της PaCO_2 θα προκαλέσει μείωση του pH και αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- [HCO_3^-]. Στην περίπτωση αυτή, είναι σαφές ότι πρόκειται για μία αναπνευστική οξέωση.

Στις μεταβολικές διαταραχές, η αντιρρόπηση των σταθερών οξέων στο εξωκυττάριο υγρό (ΕΞΥ) γίνεται κατά κύριο λόγο από τα HCO_3^- (κατά 30%). Ένα μόριο HCO_3^- αντιδρά με ένα H^+ , που προέρχεται από ένα μόριο σταθερού οξέος με αποτέλεσμα η [HCO_3^-] να μειώνεται κατά ένα μόριο για κάθε μόριο σταθερού οξέος που παράγεται. Συνεπώς, το ολικό ποσό της περισσειας των σταθερών οξέων θα είναι ίσο με το ποσό μείωσης της [HCO_3^-]. Με βάση την προσέγγιση αυτή, συμπεραίνεται ότι το μέγεθος της μεταβολικής διαταραχής στο ΕΞΥ μπορεί να ποσοτικοποιηθεί έμμεσα από το ποσό μεταβολής της [HCO_3^-]. Αυτό φαίνεται ότι είναι σημαντικό επειδή υπάρχει μία μόνο μεταβλητή που υπολογίζεται και μάλιστα εύκολα. Η προσέγγιση αυτή είναι εύκολη για χρήση σε σταθερούς ασθενείς που εκδηλώνουν μία απλή διαταραχή της OBI, όπου ο βαθμός αύξησης των μη μετρούμενων κατιόντων αντιστοιχεί στο βαθμό μείωσης της [HCO_3^-]. Εν τούτοις, επειδή η [HCO_3^-] επηρεάζεται από τις μεταβολές της PaCO_2 , η βαρύτητα του μεταβολικού στοιχείου της οξεοβασικής διαταραχής και η φύση των οξέων πέραν του H_2CO_3 είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Η αλληλεπίδραση αυτή δημιουργεί πρόβλημα στην χρησιμότητα των HCO_3^- ως αξιόπιστη μεταβλητή για την ποσοτικοποίηση της μεταβολικής διαταραχής, επειδή οι αναπνευστικές διαταραχές θα επηρεάζουν και την τιμή των HCO_3^- . Συνεπώς, η σχέση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ εφαρμόζεται περισσότερο στον καθορισμό της PaCO_2 ηρεμίας σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και είναι απαραίτητος ένας πιο αξιόπιστος τρόπος που να εκτιμά τη μεταβολική διαταραχή και να μην επηρεάζεται από τις μεταβολές της PaCO_2 .

Η σχολή της Βοστόνης προτείνει 6 κανόνες αντιρρόπησης (Rules of

Thumb) που βασίζονται στην τιμή των HCO_3^- και αντιπροσωπεύουν την προσπάθεια πρόβλεψης της κατάλληλης αντιρρόπησης σε κάθε οξεοβασική διαταραχή (**Εικ. 1**). Οι εξισώσεις προήλθαν με τη χρήση δεδομένων in vivo από ανθρώπους, υγιείς και ασθενείς. Η εκτίμηση της βαρύτητας της μεταβολικής διαταραχής στηρίζεται στη σύγκριση των τιμών μεταξύ των μετρούμενων ή πραγματικών (actual) και των αναμενόμενων (expected) HCO_3^- . Τα HCO_3^- που χρησιμοποιούνται στους κανόνες είναι τα πραγματικά (actHCO_3^-), που υπολογίζονται από την PaCO_2 και το pH με την εξίσωση H-H. Η βασική τιμή των actHCO_3^- είναι 24 mEq/L με PaCO_2 40 mmHg. Μία σημαντική απόκλιση από την $[\text{expHCO}_3^-]$ για κάθε δεδομένη τιμή PaCO_2 σηματοδοτεί την παρουσία μιας μεταβολικής διαταραχής. Ο υπολογισμός των expHCO_3^- με τους κανόνες αντιρρόπησης, ενσωματώνει την απαραίτητη διόρθωση εξαιτίας της αλληλεπίδρασης μεταξύ PaCO_2 και HCO_3^- .

Πλεονεκτήματα

- Η προσέγγιση στηρίζεται σε πραγματικά ερευνητικά δεδομένα με in vivo τιτλοποίηση του ολικού αίματος ανθρώπων παρά σε in vitro εξέταση των δειγμάτων αίματος στους αναλυτές αερίων
- Η σημασία που δίνεται στο ρόλο των HCO_3^- έγκειται στο γεγονός ότι αποτελούν το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του ΕΞΥ. Τα HCO_3^- συμμετέχουν κατά 75% στην ολική ρυθμιστική δράση των μεταβολικών διαταραχών, με το υπόλοιπο να αποδίδεται στις πρωτεΐνες του αίματος, κυρίως στην Hb
- Οι προτεινόμενοι κανόνες αντιρρόπησης μπορούν να διατηρούνται στη μνήμη εύκολα και να χρησιμοποιούνται παρακλίνια, με ευχέρεια και
- Με τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης, μπορεί να καθοριστεί η κατάλληλη αντιρρόπηση, τόσο σε οξείες, όσο και σε χρόνιες διαταραχές.

Μειονεκτήματα

- Η PaCO_2 και τα HCO_3^- δεν είναι ανεξάρτητες μεταβλητές η μία από την άλλη. Αυτό σημαίνει ότι οι μεταβολές της PaCO_2 θα επηρεάζουν ανάλογα και τις τιμές των HCO_3^- επειδή οι ουσίες αυτές βρίσκονται σε χημική ισορροπία (με βάση την αρχή της δράσης των μαζών)

$$\text{PaCO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$
- Τα HCO_3^- δεν μετρούνται αλλά υπολογίζονται στο εξεταζόμενο αίμα, με βάση την εξίσωση H-H

- Η $[\text{HCO}_3^-]$ δεν είναι στοιχειομετρική, δεν ποσοτικοποιεί δηλαδή το μέγεθος της μεταβολικής διαταραχής
- Η τιμή των HCO_3^- στο εξεταζόμενο δείγμα αίματος δεν είναι αντιπροσωπευτική και του ολικού ΕΞΥ. Το ολικό αίμα, επειδή περιέχει και την Hb, έχει καλύτερη ρυθμιστική ικανότητα από ότι το ΕΞΥ
- Η αντίληψη ότι όλη η αντιρρόπηση των μεταβολικών οξέων γίνεται μόνο από τα HCO_3^- και όχι από άλλα μη μετρούμενα ρυθμιστικά του ΕΞΥ δεν είναι σωστή
- Δεν λαμβάνει υπόψη την αντιρρόπηση από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα.

3. Μέθοδος Κοπεγχάγης (προσέγγιση BE/SBE)

Στην προσπάθεια καλύτερης εκτίμησης του μεταβολικού παράγοντα της OBI και ποσοτικοποίησης της OB διαταραχής, ανεξάρτητα από το CO_2 , προέκυψαν διαφορετικές μέθοδοι με τη χρήση αναλόγων δεικτών.

Το 1948, εισήχθη ο όρος της ποσότητας βάσεων (Buffer Base, BB) από τους Singer & Hastings, που είναι το άθροισμα της συγκέντρωσης των ανιόντων των ασθενών οξέων (ρυθμιστικών) του πλάσματος και περιλαμβάνουν το ποσό των HCO_3^- και της αλβουμίνης (A^-). Η μεταβολή των BB αντιστοιχεί σε μεταβολή του μεταβολικού παράγοντα (αυξάνει σε αλκάλωση και μειώνεται σε οξέωση).

Το 1957, εισήχθη ο όρος σταθερά HCO_3^- (stHCO_3^-) από τους Jorgensen & Astrup, που είναι η $[\text{HCO}_3^-]$ στο πλάσμα, μετά εξισορρόπηση του αίματος σε PaCO_2 (40 mmHg) και PaO_2 (>100 mmHg) με φυσιολογική θερμοκρασία (37 °C). Τα stHCO_3^- αντιπροσωπεύουν στην πράξη την ποσότητα των HCO_3^- που θα έπρεπε να υπάρχουν εάν όλες οι μη-μεταβολικές επιδράσεις είχαν διορθωθεί. Κάθε απόκλιση των stHCO_3^- από τα 24 mEq/L υποδηλώνει την παρουσία μιας μεταβολικής διαταραχής. Όμως, η $[\text{HCO}_3^-]$ δεν είναι στοιχειομετρική, δεν ποσοτικοποιεί δηλαδή τη μεταβολική διαταραχή και η τονομετρία του αίματος in vitro δεν αντιπροσωπεύει την in vivo σχέση pH/ PaCO_2 .

Η μέθοδος του υπολογισμού της BB τροποποιήθηκε περαιτέρω με την εισαγωγή το 1958 της μεθόδου της περίσσειας βάσεων (Base excess, BE) από τους Astrup & Sigaard-Andersen, που βελτίωσε το στοιχειομετρικό πρόβλημα. BE είναι η συγκέντρωση του ισχυρού οξέος ή βάσης (mEq/L)

που πρέπει να προστεθεί *in vitro* στο ολικό αίμα για να επανέλθει το pH στο 7,40, με PaCO₂ 40 mmHg και θερμοκρασία 37 °C. Αντιπροσωπεύει το ποσό μεταβολής των βάσεων από την φυσιολογική τιμή (0±3 mEq/L με pH πλάσματος 7,40 και PaCO₂ 40 mmHg). Με σταθερή PaCO₂ 40 mmHg, η BE θα είναι το ποσό του ισχυρού οξέος (όταν το pH>7,40) ή της ισχυρής βάσης (όταν το pH <7,40) που θα επαναφέρει το pH στο 7,40. Η μέθοδος ποσοτικοποιεί τις μεταβολικές διαταραχές (οξέωση ή αλκάλωση) και προτείνεται ως καλή εκτίμηση του μεγέθους τους, επειδή η BE του ολικού αίματος εκτιμά όλα τα εξωκυτάρια ρυθμιστικά συστήματα στο ολικό αίμα και είναι ανεξάρτητη από την PaCO₂ *in vitro*.

Στην κλινική πράξη, η BE υπολογίζεται από νομογράμματα ή κανόνες και δεν αποκτάται με τιτλοποίηση του αίματος με γνωστό οξύ ή βάση (όπως θα υποστήριζε και ο ορισμός της). Τα νομογράμματα εισήχθησαν από τους Astrup & Sigaard-Andersen και μετατράπηκαν σε μαθηματική εξίσωση (van Slyke εξίσωση), η οποία ενσωματώθηκε στο λογισμικό των αναλυτών αερίων (δεκαετία 1960) και κατέστησε δυνατό τον υπολογισμό της BE από την μέτρηση των μεταβλητών pH, HCO₃⁻ και Hb σε 37 °C. Η εξίσωση van Slyke έχει ως εξής:

$$BE = \{[HCO_3^-] - 24,4 + (2,3 \times [Hb] + 7,7) \times (pH - 7,4)\} \times (1 - 0,023 \times [Hb])$$

Όμως, οι Schwartz & Relman επεσήμαναν ότι η υπολογιζόμενη BE στο αίμα *in vitro* ήταν ανακριβής, για τους εξής λόγους. Πρώτον, το πλάσμα βρίσκεται *in vivo* σε διαρκή επικοινωνία με το διάμεσο υγρό και έχει μεγαλύτερη ικανότητα αντιρρόπησης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην παρουσία της Hb, η οποία είναι το κυριότερο ρυθμιστικό σύστημα του αίματος (75%), οι δε μεταβολές της μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ερμηνεία των BB και BE. Ο Sigaard-Andersen αντέτίνει ότι το σφάλμα αυτό μπορεί να μειωθεί και οι διαφορές μεταξύ της *in vivo* και *in vitro* συμπεριφοράς μπορούν να μετριαστούν σημαντικά εάν ο υπολογισμός της BE γίνεται με τιμή Hb 50 gr/L αντί της πραγματικής τιμής των 150 gr/L. Η υπολογιζόμενη BE στην περίπτωση αυτή καλείται standard BE (SBE). Η χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη (Hb) θεωρείται ότι είναι η *αποτελεσματική* [Hb] του ολικού EΞΥ, δηλαδή ποια θα ήταν η [Hb] εάν η Hb ήταν κατανεμημένη ομοιόμορφα σε όλο το EΞΥ και δεν περιοριζόταν μόνο στον ενδαγγειακό χώρο. Πρόκειται για μία εμπειρική εκτίμηση που βελτιώνει την αξιοπιστία της μεθόδου BE.

Η δεύτερη επισήμανση της σχολής της Βοστώνης ήταν ότι σε ασθενείς με χρόνια αύξηση της PaCO_2 , η προσέγγιση με τη μέθοδο της BE έθετε τη διάγνωση και μιας συνυπάρχουσας μεταβολικής αλκάλωσης, που μείωνε την οξύτητα. Η προσέγγιση στο πρόβλημα έγινε με τροποποίηση των σχετικών νομογραμμάτων και με εισαγωγή ενός διορθωτικού παράγοντα. Επίσης, η σχολή της Κοπεγχάγης πρότεινε 4 απλούς μαθηματικούς κανόνες, με τους οποίους μπορεί να υπολογιστεί η SBE στις κοινές διαταραχές της OBI και να εκτιμηθεί με ακρίβεια η πηγή προέλευσης του CO_2 (**Εικ. 1**). Σύμφωνα με αυτούς, η SBE δεν μεταβάλλεται σε οξεία αναπνευστική οξέωση ή αλκάλωση, ενώ μειώνεται σε μεταβολική οξέωση (BE) και αυξάνεται σε μεταβολική αλκάλωση (+BE). Αν και αυτός ο υπολογισμός της BE είναι σχεδόν ακριβής *in vitro*, δεν είναι το ίδιο ακριβής όταν εφαρμόζεται *in vivo*, επειδή η BE επηρεάζεται από τις μεταβολές της PaCO_2 , αν και η επίδραση αυτή είναι η μικρότερη απ' όλες τις άλλες μεταβλητές. Η επίδραση αυτή θεωρείται ότι οφείλεται στην εξισορρόπηση σ' όλο το εξωκυττάριο υγρό (ολικό αίμα+διάμεσο υγρό). Η ασυμφωνία μεταξύ Αμερικανών και Δανών σχετικά με την χρησιμότητα της BE οδήγησε στην «Great Trans-Atlantic Acid-Base Debate».

Πλεονεκτήματα

- Η SBE είναι μία απλή, φιλική προς τον χρήστη μέθοδος και αποτελεί έναν ανεξάρτητο από την PaCO_2 δείκτη των μεταβολικών διαταραχών της OBI
- Ο υπολογισμός της BE είναι αξιόπιστη ποσοτική μέθοδος εκτίμησης του ολικού αίματος *in vitro*
- Ο υπολογισμός της SBE είναι αξιόπιστη μέθοδος ποσοτικοποίησης της μεταβολής της μεταβολικής διαταραχής *in vivo*

Μειονεκτήματα

- Τα stHCO_3^- δεν είναι μετρούμενη αλλά υπολογιζόμενη μεταβλητή
- Η BE δεν είναι εντελώς ανεξάρτητη της PaCO_2 *in vivo*. Αυτό συμβαίνει επειδή το ολικό αίμα έχει καλύτερη ρυθμιστική ικανότητα από το ολικό ΕΞΥ, λόγω της Hb
- Ο υπολογισμός της SBE μπορεί να μην είναι ακριβής, επειδή γίνεται *in vitro* και είναι αναξιόπιστος σε παρουσία υποαλβουμιναιμίας και/ή υποφωσφαταιμίας
- Επίσης, δεν λαμβάνει υπόψη την αναπνευστική κατάσταση ή τον όγκο κατανομής των HCO_3^-

- Η BE δεν διαχωρίζει την αντιρρόπηση σε μία αναπνευστική διαταραχή από την παρουσία μιας πρωτοπαθούς μεταβολικής διαταραχής
- Η BE είναι μία υπολογιζόμενη μεταβλητή από διάφορους τύπους ή νομογράμματα και δεν μετράται μετά τιτλοποίηση του αίματος με οξέα ή βάσεις.

Διαταραχή	HCO_3^- (mEq/L)	PaCO_2 (mmHg)	SBE (mEq/L)
Μεταβολική οξέωση	<22	$= (1,5 \times \text{HCO}_3^-) + 8 = 40 + \text{SBE}$	<-5
Μεταβολική αλκάλωση	>26	$= (0,7 \times \text{HCO}_3^-) + 21 = 40 + (0,6 \times \text{SBE})$	>+%
Οξεία αναπνευστική οξέωση	$= [(\text{PaCO}_2 - 40) / 10] + 24$	>45	=0
Χρόνια αναπνευστική οξέωση	$= [(\text{PaCO}_2 - 40) / 3] + 24$	>45	$= 0,4 \times (\text{PaCO}_2 - 40)$
Οξεία αναπνευστική αλκάλωση	$= [(40 - \text{PaCO}_2) / 5] + 24$	<35	=0
Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση	$= [(40 - \text{PaCO}_2) / 2] + 24$	<35	$= 0,4 \times (\text{PaCO}_2 - 40)$

Εικόνα 1: Προτεινόμενοι κανόνες αντιρρόπησης (Rules of Thumb) από τη Σχολή Βοστώνης & Κοπεγχάγης

4. Εναλλακτική μέθοδος Stewart

Το 1981, ο Καναδός φυσιολόγος Peter Stewart πρότεινε μία ριζικά διαφορετική προσέγγιση των διαταραχών της OBI, επειδή θεωρούσε ότι η μέθοδος των HCO_3^- είναι ανεπαρκής και ασαφής και ότι κύρια χρήση των HCO_3^- και των BE ήταν να καθορίσουν το μέγεθος μιας OB διαταραχής και όχι το μηχανισμό της. Η εναλλακτική προσέγγιση είναι μία ημιποσοτική ανάλυση που στηρίζεται στην εφαρμογή των βασικών φυσικοχημικών αρχών των υδατικών διαλυμάτων στο αίμα και στην εισαγωγή των ανεξάρτητων και εξαρτημένων μεταβλητών. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές καθορίζονται από διαδικασίες ή συνθήκες εκτός του συστήματος και μεταβάλλονται ανεξάρτητα η μία από την άλλη, ενώ οι εξαρτημένες καθορίζονται μέσα στο σύστημα και μπορούν να μεταβάλλονται μόνο κατόπιν μεταβολής των ανεξάρτητων μεταβλητών. Ο Stewart εφάρμοσε τους βασικούς νόμους της

φυσικοχημείας στα σύνθετα υγρά του οργανισμού, όπως της ηλεκτρικής ουδετερότητας (ισο άθροισμα κατιόντων και ανιόντων ανά πάσα στιγμή), της διατήρησης της μάζας (το ποσό μιας ουσίας σε ένα διάλυμα παραμένει σταθερό, εκτός εάν αφαιρείται, προστίθεται, καταστρέφεται ή παράγεται) και της δράσης της μάζας (ισορροπία των ουσιών με πλήρη ή ατελή διάσπαση ανά πάσα στιγμή). Τα βασικά στοιχεία της εναλλακτικής προσέγγισης είναι:

- Τα πρωτόνια του συστήματος προέρχονται από τη διάσπαση του H_2O (για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας)
- Το pH του πλάσματος καθορίζεται in vivo από 3 ανεξάρτητες μεταβλητές, την $p\alpha CO_2$, την SID και την συγκέντρωση των ασθενών μη πτητικών οξέων (A_{TOT}). Οι συγκεντρώσεις των H^+ και HCO_3^- είναι εξαρτημένες από τις τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές, σε συνδυασμό με τις θερμο-εξαρτώμενες σταθερές διάσπασης του H_2O και των ασθενών οξέων
- Η εκτίμηση του μεταβολικού στοιχείου της OBI στηρίζεται στην ανάλυση των SID και A_{TOT} .

Σύμφωνα με την προσέγγιση Stewart, κάθε μεταβολή του pH ή των συγκεντρώσεων των άλλων εξαρτημένων μεταβλητών εξαρτάται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Η επιλογή της $p\alpha CO_2$ ως ανεξάρτητη μεταβλητή οφείλεται στο γεγονός ότι καθορίζεται από εξωτερικούς παράγοντες του συστήματος (κυψελιδικός αερισμός). Σ' ένα κλειστό σύστημα, η μεταβλητή αυτή γίνεται CO_{2TOT} , αποτελούμενη κυρίως από τα HCO_3^- , και δευτερευόντως από το H_2CO_3 , το διαλυμένο CO_2 και τις καρβαμιδικές ομάδες. Το CO_2 παράγεται από τον κυτταρικό μεταβολισμό ή με τιτλοποίηση των HCO_3^- από τα οργανικά οξέα. Η παραγωγή του CO_2 στον οργανισμό είναι 15000 mEq/24ωρο H_2CO_3 (220 ml/min), τεράστια ποσότητα σε σχέση με τα 500 mEq/24ωρο παραγωγής όλων των οργανικών οξέων. Ο κυψελιδικός αερισμός προσαρμόζεται ανάλογα για $p\alpha CO_2$ 35-45 mmHg. Αύξηση ή μείωση του αερισμού δυσανάλογα με την παραγωγή του CO_2 θα προκαλέσει αναπνευστική αλκάλωση ή οξέωση αντίστοιχα. Η ρύθμιση του αερισμού γίνεται από το αναπνευστικό κέντρο, το οποίο απαντά σε ερεθίσματα από την $p\alpha CO_2$, το pH, την $p\alpha O_2$, την άσκηση, το άγχος κ.ά.

Το πλάσμα του αίματος περιέχει πολυάριθμα ιόντα (ανιόντα και κατιόντα) που διακρίνονται σε ισχυρά και ασθενή, με βάση το φορτίο και την τάση για διάσπαση σε υδατικά διαλύματα. Τα ισχυρά ιόντα διασπώνται και

είναι πλήρως ιονισμένα στα σωματικά υγρά (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , γαλακτικό, κετόνες, κ.ά), σε αντίθεση με τα ασθενή ιόντα (H^+ , OH^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} και A^-) που δεν είναι πλήρως ιονισμένα. Στα σωματικά υγρά υπάρχει περίσσεια ισχυρών κατιόντων. SID είναι η διαφορά του συνόλου των ισχυρών κατιόντων (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) και των ισχυρών ανιόντων (Cl^- , γαλακτικό, κετόνες κ.ά). Η υπολογιζόμενη SID αντιπροσωπεύει την περίσσεια των ισχυρών βάσεων έναντι των ισχυρών οξέων στο πλάσμα και καλείται εμφανής ή apparent (SIDaP).

$$\text{SIDaP} = \{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}]\} - \{[\text{Cl}^-] + [\text{Γαλακτικά}^-]\} \text{ φ.τ.} = 40 - 42 \text{ mEq/L}$$

Με βάση την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, προκύπτει ότι το σταθερό φορτίο των ασθενών ιόντων πρέπει να είναι ίσο με τη SID:

$$\text{SID} + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{CO}_3^{2-}] - [\text{A}^-] = 0$$

Πρακτικά, από ποσοτική άποψη, η SID καθορίζεται από την $[\text{Na}^+]$ και $[\text{Cl}^-]$, τα δύο κύρια ισχυρά ιόντα του πλάσματος. Η συμμετοχή των K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} και γαλακτικού είναι ασήμαντη και συνήθως αγνοούνται όταν είναι φυσιολογικά. Όσο αφορά τα ασθενή ιόντα, τα A^- και τα HCO_3^- , γνωστά και ως ανιόντα ρυθμιστικά βάσης, καταλαμβάνουν τον «κύριο ηλεκτρικό χώρο της SID» ενώ τα υπόλοιπα αντιπροσωπεύονται από ελάχιστες συγκεντρώσεις, παρά την ενδεχομένως σημαντική φυσιολογική σημασία τους. A_{TOT} είναι το άθροισμα της συγκέντρωσης των ασθενών μη πτητικών οξέων που βρίσκονται σε πλήρη ή μερική διάσπαση, σημαντικότερα των οποίων είναι η αλβουμίνη (75%), οι σφαιρίνες (20%), τα φωσφορικά (5%) και το ουρικό οξύ (<1%).

$$[\text{A}_{\text{TOT}}] = [\text{PO}_{\text{TOT}}] + [\text{Ppr}_{\text{TOT}}] + [\text{P}_{\text{alb}}]$$

Συνεπώς, οι εξισώσεις απλουστεύονται ως εξής:

$$\text{SID} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,0301 \times \text{pCO}_2 \times 10^{(\text{pH}-6,1)}$$

$$[\text{A}^-] = [\text{Αλβουμίνη}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{PO}_4^{3-}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$$

Η λευκωματίνη και τα φωσφορικά μπορούν να εκτιμηθούν με πιο απλό τρόπο:

$$2 \times (\text{alb, gr/dl}) + 0,5 \times (\text{PO}_4^{3-}, \text{mmol/L}) \text{ ή σε IU } 0,2 \times (\text{alb, gr/dl}) + 1,5 \times (\text{PO}_4^{3-}, \text{mmol/L})$$

Η SID που λαμβάνει υπόψη και τον ρόλο των ασθενών οξέων (αλβουμίνης και φωσφορικών) και του CO₂ στο πλάσμα αναφέρεται ως effective (SIDeF) και ισοδυναμεί πρακτικά με την BE:

$$\text{SIDeF} = 2,46 \times 108 \times \text{PaCO}_2 / 10 \text{pH} + [\text{Αλβουμίνη, gr/dl}] \times [0,123 \times \text{pH} - 0,631] + [\text{PO}_4^{3-}, \text{mmol/L} \times \{\text{pH} - 0,469\}]$$

Η διαφορά SIDaP και SIDeF καλείται Strong Ion Gap (SIG = SIDaP - SIDeF), και υποδηλώνει την παρουσία μη μετρούμενων ιόντων στο πλάσμα:

$$\text{SIG} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{2+} + \text{Ca}^{2+}] - ([\text{Cl}^- + \text{Γαλακτικά}]) - (2,46 \times 108 \times \text{PaCO}_2 / 10 \text{pH} + [\text{Αλβουμίνη, gr/dl}] \times [0,123 \times \text{pH} - 0,631] + [\text{PO}_4^{3-}, \text{mmol/L} \times \{\text{pH} - 0,469\}])$$

Το SIG πλεονεκτεί του χάσματος ανιόντων (XA) διότι περιλαμβάνει την αλβουμίνη, μετρά όχι μόνο τη διαφορά των ανιόντων, αλλά και των ισχυρών κατιόντων και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην πρόβλεψη της θνητότητας των βαριά πασχόντων ασθενών. Μειονεκτεί όμως του XA διότι δεν περιλαμβάνει τα HCO₃⁻ και είναι κουραστικό εξαιτίας των πολύπλοκων υπολογισμών που απαιτούν τη χρήση υπολογιστή. Φυσιολογικά, το SIG είναι 0, ενώ το XA είναι 8-12 mEq/L.

Σύμφωνα με την προσέγγιση κατά Stewart, οι μεταβολές των SID και A_{TOT} συνοδεύονται από διαταραχές της OBI, όπως μεταβολική οξέωση σε μείωση της SID και αύξηση των A_{TOT} και μεταβολική αλκάλωση σε αύξηση της SID και μείωση της A_{TOT}. Μεταβολές της SID μπορεί να οφείλονται σε μεταβολές του όγκου των υγρών ή/και των ισχυρών ιόντων. Από τις μεταβολές του όγκου των υγρών, η αφυδάτωση αυξάνει την αλκαλικότητα του συστήματος και την SID (αλκάλωση εκ συστολής), ενώ η υπερυδάτωση έχει την αντίθετη επίδραση (οξέωση εξ αραιώσεως). Με φυσιολογική [Na⁺]

και με εξαίρεση τις $[K^+]$, $[Ca^{2+}]$ και $[Mg^{2+}]$ που δεν μεταβάλλονται σημαντικά, μόνο η αύξηση της $[Cl^-]$ μπορεί να προκαλέσει οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ και μείωση της SID (υπερχλωραιμική οξέωση). Αύξηση της συγκέντρωσης ενός οργανικού οξέος λ.χ γαλακτικού, κετοξέων κ.ά, θα προκαλέσει μείωση της SID (μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ). Οι διαταραχές που οφείλονται στην αλβουμίνη δεν είναι σοβαρές για να χρειάζονται θεραπεία, αλλά αποτελούν έναν από τους παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή των SBE. Τα φωσφορικά, εξαιτίας μικρής συγκέντρωσης, είναι απίθανο να προκαλέσουν διαταραχή της OBI σε περίπτωση μείωσης, αλλά είναι πιθανό να συμβάλλουν στην οξυαιμία σε περίπτωση αύξησης, λόγω λ.χ. νεφρικής ανεπάρκειας.

Πλεονεκτήματα

- Η μέθοδος επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του μεγέθους της OB διαταραχής συγκρίνοντας τις πραγματικές τιμές της SID και της A_{TOT} με τις φυσιολογικές
- Επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης του καθενός στοιχείου ξεχωριστά (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , SIG, αλβουμίνης, φωσφορικών) στην τιμή της SID και A_{TOT}
- Οι υποστηρικτές της μεθόδου θεωρούν ότι η ισχύς της βρίσκεται στο γεγονός ότι είναι τόσο ποσοτική, επειδή μετρά το μέγεθος της απόκλισης όλων των μεταβλητών από τη φυσιολογική τιμή, όσο και μηχανιστική, επειδή παρέχει καλύτερη αιτιολογική και θεραπευτική προσέγγιση των OB διαταραχών (υγρά, buffers, νεφρική υποκατάσταση), ιδιαίτερα στους βαριά πάσχοντες
- Σε αντίθεση με τις άλλες προσεγγίσεις, καθορίζει σαφώς τη μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας υποαλβουμιναιμίας και τη μεταβολική οξέωση λόγω υπεραλβουμιναιμίας, την υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και το ρόλο της αμμωνίας στην οξεοβασική ομοιοστασία
- Πλεονεκτεί της παραδοσιακής μεθόδου όσο αφορά τον υπολογισμό του ΧΑ επειδή εκτιμά πληρέστερα με το SIG τα μη-μετρούμενα ανιόντα
- Δεν έχει την κύρια ενδογενή αδυναμία που έχουν οι παραδοσιακές προσεγγίσεις της Βοστόνης και της Κοπεγχάγης να κάνουν διάφορες υποθέσεις για την κανονικότητα των πρωτεϊνών, φωσφορικών, χλωριούχων και άλλων ιοντικών συγκεντρώσεων.

Μειονεκτήματα

- Χρησιμοποιεί πολύπλοκες χημικές εξισώσεις και μαθηματικούς τύπους
- Έχει ανάγκη υπολογισμού μικρών διαφορών μεταξύ μεγάλων αριθμών με συνέπεια την έλλειψη αξιοπιστίας
- Η [SID] αντανακλά μόνο το πλάσμα, σε αντίθεση με την SBE που αντανακλά το ολικό αίμα και την επίδραση της Hb
- Η περιγραφή της μεθόδου αναφέρεται μόνο στο πλάσμα και δεν λαμβάνει υπόψη τη διαμεμβρανική μετακίνηση των ιόντων και το γεγονός ότι το πλάσμα in vivo βρίσκεται σε ισορροπία με τα άλλα διαμερίσματα του οργανισμού
- Δεν υπάρχει ακόμη επαρκής συσχέτιση της μεθόδου στην κλινική πράξη.

5. Συμπέρασμα

Οι διαταραχές της OBI διακρίνονται σε αναπνευστικής (κύρια μεταβολή της PaCO_2) ή μεταβολικής (κύρια μεταβολή των σταθερών οξέων) προέλευσης. Υπάρχουν 3 κύριες μέθοδοι ποσοτικοποίησης (περιγραφής) των OB διαταραχών, κάθε μία από τις οποίες διαφέρει μόνο ως προς την εκτίμηση του μεταβολικού παράγοντα. Οι αναπνευστικές διαταραχές ποσοτικοποιούνται από το ποσό μεταβολής του αναπνευστικού οξέος (CO_2) στο αρτηριακό αίμα. Οι μεταβολικές διαταραχές εκτιμώνται, είτε με τη χρήση των HCO_3^- (σχέση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$), την περίσσεια βάσεων (sBE) ή την διαφορά ισχυρών ιόντων (SID).

Αν και έχει υπάρξει σημαντικός προβληματισμός σχετικά με την ακρίβεια και χρησιμότητα της κάθε μεθόδου έναντι των άλλων, όλες αποδίδουν πρακτικά παρόμοια αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της OB κατάστασης ενός δείγματος αίματος. Οι μόνες διαφορές μεταξύ των 3 προσεγγίσεων είναι εννοιολογικές δηλαδή στον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν την κατανόηση των μηχανισμών. Η ποσοτικοποίηση μόνο της σχετικής συμμετοχής των ανεξάρτητων μεταβλητών στη συνολική οξεοβασική διαταραχή δεν είναι επαρκής από μόνη της, αλλά χρειάζεται να γίνεται σε συνδυασμό με το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση, τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο και την αναλυτική σκέψη του κλινικού γιατρού.

6. Βιβλιογραφία

1. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 2000; 4: 6-14.
2. Story DA. Bench-to-bedside review: A brief history of clinical acid-base. Crit Care 2004; 8: 253-258.
3. Morgan TJ. Standard base excess. Austr Anaesth 2003; 95-104.
4. Kishen R, Honore P, Jacobs R, et al. Facing acid-base disorders in the third millennium - the Stewart approach revisited. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014; 7: 209-217
5. Masevicius F, Dubin A. Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? World J Crit Care Med 2015; 4(1): 62-70.
6. Rastegar A. Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1267-1274.
7. Morgan TJ. The Stewart approach - one clinician's perspective. Clin Biochem Rev 2009; 30: 41-54.
8. Lloyd P, Freebairn R. Using quantitative acid-base analysis in the ICU. Critical Care and Resuscitation 2006; 8: 19-30.

Ερωτήσεις

1. Τα HCO_3^- αποτελούν το κυριότερο ρυθμιστικό σύστημα:

- α) Του πλάσματος;
- β) Του ολικού αίματος;
- γ) Των αναπνευστικών διαταραχών της OBI;
- δ) Άνευ σημασίας;

3. Η σχολή της Κοπενχάγης έχει ως αξιόπιστο δείκτη των μεταβολικών διαταραχών:

- α) Την ποσότητα βάσεων;
- β) Την σταθερή περίσσεια βάσεων;
- γ) Τα διττανθρακικά;

4. Σύμφωνα με την εναλλακτική μέθοδο, ανεξάρτητες μεταβλητές είναι όλες, εκτός από την/τα:

α) $PaCO_2$;

β) SID ;

γ) A_{TOT} ;

δ) HCO_3 ;

5. Ποιο δεν είναι σωστό σχετικά με την SID ;

α) Ποσοτικοποιεί τις μεταβολικές διαταραχές;

β) Αντιπροσωπεύει την περίσσεια ισχυρών βάσεων;

γ) Αντιπροσωπεύει τα ασθενή ανιόντα;

Απαντήσεις

1. α

2. β

3. β

4. δ

5. γ

Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Περιεχόμενα

1. Οξέα και βάσεις
2. Πηγές υδρογονοϊόντων
3. Η σημασία του pH
4. Ρυθμιστικά διαλύματα
5. Όργανα εμπλεκόμενα στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
 - 5.1. Ρόλος των πνευμόνων
 - 5.1.1. Απομάκρυνση πτητικών οξέων από τον οργανισμό
 - 5.2. Ρόλος των νεφρών
 - 5.2.1. Επαναρρόφηση διττανθρακικών
 - 5.2.2. Απομάκρυνση μη πτητικών οξέων
 - 5.2.2.1. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα
 - 5.2.2.2. Έκκριση αμμωνίου
 - 5.2.2.3. Σχέση έκκρισης τιτλοποιήσιμης οξύτητας και αμμωνίου
 - 5.3. Ο ρόλος του ήπατος στη νεφρική αποβολή του NH_4^+
 - 5.4. Ο ρόλος του γαστρεντερικού σωλήνα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οξέα είναι ουσίες οι οποίες ανεξάρτητα από το φορτίο τους, σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις τις ουσίες οι οποίες σε υδατικό διάλυμα προσλαμβάναν πρωτόνια

- Ένα οξύ είναι ισχυρό όταν παρέχει πολύ εύκολα H^+ και αντίθετα είναι πολύ ασθενές όταν δεν παρέχει εύκολα H^+

- Οι σημαντικότερες ποσότητες των μη πτητικών οξέων παράγονται από το μεταβολισμό των τροφών

- Το δεύτερο κύριο μέλημα του οργανισμού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας (το πρώτο είναι η διατήρηση της ευογκαιμίας)

- Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τις μεταβολές του εξωκυττάρριου pH

- Τα κυκλοφορούντα ρυθμιστικά συστήματα έχουν ως προτεραιότητα την ελαχι-

στοποίηση των μεταβολών του pH

- Παρότι στο αίμα το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών είναι ασθενές, στο διήθημα των νεφρικών σωληναρίων είναι πολύ ισχυρό

- Τα 3/4 των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οργανισμού εντοπίζονται ενδοκυττάρια

- Οι πρωτεΐνες λοιπόν του πλάσματος εξαιτίας του ότι συμπεριφέρονται άλλοτε ως βάσεις και άλλοτε ως οξέα (αμφολύτες), αντιδρούν τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις

- Οι πρωτεΐνες ευθύνονται κυρίως για την εξουδετέρωση του 50% των H^+ των μη πτητικών οξέων (το υπόλοιπο 50% εξουδετερώνεται από το σύστημα των HCO_3^-) και του συνόλου των H^+ που προέρχονται από το CO_2 (αναπνευστικό στοιχείο)

- Αν και είναι δύσκολο να μετρηθεί η ακριβής συμμετοχή των οστών στην εξουδετέρωση των H^+ , έχει υπολογιστεί ότι εξουδετερώνουν το 40% των οξέων που προστίθενται οξέως

- Όταν υπάρχει πολύ σοβαρή διαταραχή V/Q, δεν παρατηρείται σημαντική βελτίωση της υποξυγοναιμίας παρά όταν η FiO_2 ανέλθει πάνω από 0,40

- Αύξηση της μερικής πίεσης του CO_2 κατά 1 mmHg πάνω από τη φυσιολογική τιμή, αυξάνει τον αερισμό των πνευμόνων κατά 1 - 5 L/min

- Η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου είναι τόσο μεγάλη ώστε να 2πλασιάζεται ο αερισμός των πνευμόνων, όταν το pH μειώνεται κατά 0,10 μονάδες ή και να μειώνεται στο μισό αν το pH αυξάνεται κατά 0,10

- Ο ρόλος των νεφρών στη μεταβολική οξέωση είναι να «διατηρούν επαρκή επίπεδα ρυθμιστικών διαλυμάτων στα διαμερίσματα του οργανισμού»

- Κάθε φορά δε που εκκρίνεται ένα H^+ στα ούρα, ταυτόχρονα στα σωληναριακά κύτταρα σχηματίζεται μία HCO_3^- , η οποία και επαναρροφάται μαζί με ένα Na^+

- Το ενδιαφέρον του οργανισμού για τη διατήρηση του ισοζυγίου του Na^+ είναι εντονότερο από το ενδιαφέρον του για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας

- Η μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας ασκεί σημαντικές επιδράσεις πάνω στη νέκκριση των H^+ από τους νεφρούς και δεν εξαρτάται από την οξεοβασική ισορροπία

- Υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ συγκέντρωσης Cl^- του ορού και ρυθμού επαναρρόφησης των HCO_3^- που διηθούνται στα εγγύς σωληνάρια

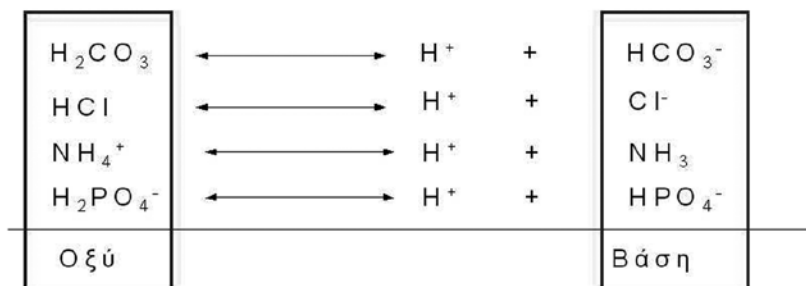
- Τα πιλοποιήσιμα οξέα αποτελούν τα πρωτόνια που απομακρύνονται δια των νεφρών μαζί με ρυθμιστικά διαλύματα

- Η νεφρική παραγωγή NH_4^+ δεν ρυθμίζεται μόνο από τις μεταβολές των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας, αλλά και από τις οξείες ή χρόνιες αιτίες αύξησης των επιπέδων του K^+ του οργανισμού

- Το ήπαρ είναι ίσως το σημαντικότερο όργανο που εμπλέκεται στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

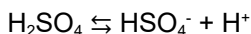
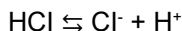
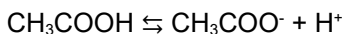
1. Οξέα και βάσεις

Την έννοια των οξέων και των βάσεων προσδιόρισε πρώτος ο Arrhenius το 1887. Γι' αυτόν οξέα ήταν ουσίες οι οποίες κατά την ηλεκτρολυτική τους διάσπαση σε υδατικό διάλυμα παρείχαν H^+ , ενώ βάσεις ουσίες οι οποίες υπό τις ίδιες συνθήκες παρείχαν ιόντα υδροξυλίου (OH^-). Σήμερα ισχύουν οι απόψεις του Bronsted, ο οποίος το 1922 θεώρησε ως οξέα τις ουσίες, οι οποίες ανεξάρτητα από το φορτίο τους, σε υδατικό διάλυμα παρείχαν πρωτόνια (άτομα υδρογόνου χωρίς ηλεκτρόνιο- H^+) και βάσεις τις ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα προσλάμβαναν πρωτόνια⁽¹⁾. Έτσι, όταν ένα οξύ χάνει ένα H^+ από το μόριό του, εκείνο που απομένει αποτελεί μία βάση. Στην περίπτωση διάσπασης του ανθρακικού οξέος (H_2CO_3) παρέχονται H^+ και HCO_3^- , όπου η διττανθρακική ρίζα (HCO_3^-) αποτελεί μία βάση (**Εικ. 1**). Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι, τα πρωτόνια σε υδατικό διάλυμα παραμένουν με τη μορφή αυτή για πολύ μικρό χρονικό διάστημα.



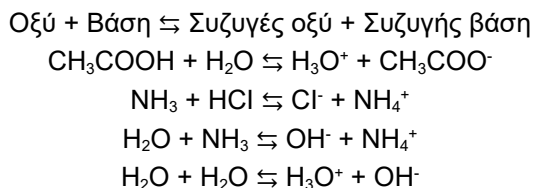
Εικόνα 1: Οξέα και βάσεις

Έτσι, με βάση το σύστημα αυτό στα παρακάτω παραδείγματα, οξέα είναι τα μόρια που βρίσκονται αριστερά:



Αντίστοιχα τα ανιόντα CH_3COO^- , Cl^- , NH_3 και HSO_4^- είναι βάσεις, αφού μπορούν να δεσμεύσουν πρωτόνια και μάλιστα χαρακτηρίζονται ως συζυ-

γείς βάσεις των οξέων CH_3COOH , HCl , NH_4^+ , H_2SO_4 αντίστοιχα. Με τον ίδιο τρόπο και οι βάσεις έχουν αντίστοιχα συζυγή οξέα. Μία ολοκληρωμένη αντίδραση περιλαμβάνει τη μεταφορά πρωτονίων από ένα οξύ σε μία βάση, με τη δημιουργία αντίστοιχα συζυγούς βάσης και συζυγούς οξέος. Λ.χ.:



Το H_2O μπορεί να δρα άλλοτε ως οξύ και άλλοτε ως βάση, γεγονός που εξαρτάται από την παρουσία άλλων οξέων ή βάσεων.

Τα οξέα και οι βάσεις διαφέρουν μεταξύ τους όσο αφορά την ισχύ τους, γεγονός που εξαρτάται από τη δυνατότητα που έχουν να αποδίδουν ή να προσλαμβάνουν H^+ . Έτσι ένα οξύ είναι **ισχυρό** όταν παρέχει πολύ εύκολα H^+ και αντίθετα είναι πολύ **ασθενές** όταν δεν παρέχει εύκολα $\text{H}^{+(2)}$. Δηλαδή ισχυρό είναι το οξύ που ουσιαστικά βρίσκεται εξ ολοκλήρου σε ιονισμένη μορφή στα υγρά του οργανισμού (αποδίδει τη μέγιστη ποσότητα H^+). Το υδροχλωρικό οξύ (HCl) είναι ισχυρό επειδή διασπάται σε υδατικό διάλυμα σχεδόν πλήρως (84% της ποσότητάς του) σε H^+ και Cl^- . Αντίθετα το οξικό οξύ, που διασπάται σε ποσοστό 1,36%, δηλαδή παρέχει περίπου ένα H^+ και ένα ιόν οξικής ρίζας ανά 100 μόριά του, είναι ασθενές οξύ. Αντίστοιχα παραδείγματα ισχυρών βάσεων αποτελούν η αμμωνία (NH_3) και το υδροξείδιο του Na^+ (NaOH) και ασθενών βάσεων το μονόξινο ανθρακικό Na^+ (NaHCO_3)⁽³⁾.

2. Πηγές υδρογονοιδόντων

Η δίαιτα είναι η κύρια πηγή πρόσληψης από τον οργανισμό στοιχείων που συμμετέχουν στην οξεοβασική ισορροπία. Σύμφωνα με τις αρχικές προσεγγίσεις μία δίαιτα μπορεί να είναι όξινη όταν τα ανιόντα (Cl^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) πλεονάζουν των κατιόντων (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), αλκαλική όταν συμβαίνει το αντίθετο και φυσικά ουδέτερη (χωρίς επίδραση στην οξεοβασική ισορροπία), όταν τα ανιόντα είναι σε ίση ποσότητα με τα κατιόντα. Αυτή η θεωρία όμως δεν μπορούσε να εξηγήσει in vivo τις οξεοβασικές διαταρα-

χές που προέκυπταν όταν καταναλώνονταν ίσες ποσότητες ανιόντων και κατιόντων με την τροφή, επειδή το pH μιας τροφής δεν μπορεί να αποτελέσει δείκτη του κατά πόσο αυτή είναι αλκαλική ή όξινη για τον οργανισμό. Για παράδειγμα ο χυμός πορτοκαλιού έχει χαμηλό pH εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης κιτρικών που περιέχει, αλλά τελικά προσθέτει στον οργανισμό βάσεις όταν μεταβολίζεται. Νεότερες θεωρίες λαμβάνουν πλέον υπόψη ένα σύνολο παραγόντων, όπως το βαθμό εντερικής απορρόφησης και το μεταβολισμό των τροφών (την παραγωγή θειικών από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, το βαθμό διάσπασης του PO_4^{3-} και τη νεφρική αποβολή οργανικών οξέων), προκειμένου να εξηγήσουν την επίδραση της διαίτας στην οξεοβασική ισορροπία.

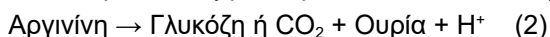
Τα οξέα όμως του οργανισμού διακρίνονται και σε *πτητικά* (ανθρακικό οξύ), που παράγονται:

- κατά την οξείδωση του άνθρακα των υδατανθράκων (γλυκόζης) σύμφωνα με την αντίδραση: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 \rightleftharpoons 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ και
- των λιπών

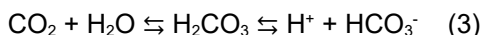
και σε *μη πτητικά* (μεταβολικά υδρογονοιόντα), που παράγονται:

- κυρίως κατά την οξείδωση των σουλφιδρυλικών ομάδων της κυστίνης, της κυστεΐνης και της μεθειονίνης των λευκωμάτων (θειικό οξύ), της αργινίνης και λυσίνης (αντιδράσεις 1 και 2), αλλά και κατά την υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων, των νουκλεϊνικών οξέων, των φωσφολιπιδίων, των φωσφοπρωτεϊνών και των λιπών, όπως είναι η καζεΐνη και η λευκωματίνη του αβγού ή η *cola* (φωσφορικό οξύ), κατά τον αερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (κιτρικό και οξαλοξικό οξύ) και κατά το μεταβολισμό (αποδόμηση) των νουκλεοπρωτεϊνών (ουρικό οξύ),
- κατά τον αναερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (γαλακτικό οξύ, σε περιπτώσεις ιστικής υποξίας) και
- κατά τη β-οξείδωση των λιπών, όταν αυτά αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας, όπως σε μεταβολικές διαταραχές (β-υδροξυβουτυρικό οξύ σε περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης).

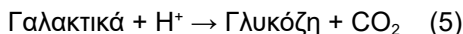
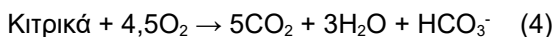
Γεγονός λοιπόν είναι ότι οι σημαντικότερες ποσότητες μη πτητικών οξέων παράγονται από το μεταβολισμό των τροφών (εξωγενής προέλευση), που αντιστοιχούν περίπου σε 1 mEq/kgΣΒ/24ωρο.



Τονίζεται ότι μικρές ποσότητες οξέων εισέρχονται έτοιμες στον οργανισμό με τις τροφές, όπως επίσης H^+ παράγονται και στους πνεύμονες (αναπνευστικά υδρογονοιόντα), κατά την αντίδραση παραγωγής CO_2 από το ανθρακικό οξύ (αντίδραση 3):



Ειδικά από τις τροφές τα λευκώματα αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή οξέων. Εκατό gr λευκώματος κατά το μεταβολισμό τους απελευθερώνουν 60 gr θειικής ρίζας (εξαιτίας οξείδωσης του θείου) και 50 gr φωσφορικής ρίζας (εξαιτίας οξείδωσης του φωσφόρου). Οι ποσότητες θειικού οξέος που παράγονται ενδογενώς καλύπτουν το 75% της ημερήσιας παραγωγής οξέων. Βέβαια πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η δίαιτα που είναι πλούσια σε ανιοντικά αμινοξέα, όπως είναι τα κιτρικά και η ασπαράμη (δίαιτα πλούσια σε χορταρικά), κατά το μεταβολισμό της αποδίδει αλκάλεια, επειδή η οξείδωσή τους παράγει διττανθρακικά ή καταναλώνει πρωτόνια (αντίδραση 4), ενώ και η οξείδωση ή η χρήση για νεογλυκογένεση των οργανικών οξέων, όπως τα κιτρικά και το γαλακτικό, έχει το ίδιο αποτέλεσμα (αντιδράσεις 4,5). Σημειώνεται ότι τόσο η παραγωγή HCO_3^- (αντίδραση 4), όσο και η κατανάλωση H^+ (αντίδραση 5), έχουν το ίδιο αποτέλεσμα όσο αφορά την παραγωγή νέων μορίων HCO_3^- στον οργανισμό.



Η διάκριση των οξέων σε πτητικά και μη, γίνεται διότι υπάρχει:

- σημαντική διαφορά στις ποσότητες που παράγονται καθημερινά από το καθένα (16.000 - 22.000 mEq πτητικών και 70 - 100 mEq μη πτητικών) και
- διαφορετική οδός αποβολής (πνεύμονες για τα πτητικά και νεφροί για τα μη πτητικά).

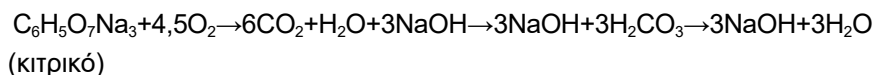
Παρά το γεγονός όμως ότι παράγονται δυσανάλογα μεγάλες ποσότητες πτητικών οξέων (H_2CO_3), σε σχέση με τις πολύ μικρές των μη πτητικών, η ημερήσια παραγωγή H_2CO_3 είναι τεράστια, σε σύγκριση με τα επίπεδα των H^+ που υπάρχουν σταθερά στο αίμα (40 nEq/L).

Η μεγαλύτερη ποσότητα H^+ που παράγεται καθημερινά (90%), επαναχρησιμοποιείται σε διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις (παράγονται ανά

24ωρο 1.500 mEq γαλακτικού, 80.000 mEq ADP, 120.000 mEq ATP και στα μιτοχόνδρια άλλα 360.000 mEq, δηλαδή συνολικά πάνω από 500.000 mEq), ενώ μόλις το 10% αποτελεί το ημερήσιο φορτίο οξέων του οργανισμού, το οποίο πρέπει να απομακρυνθεί. Τα ιόντα αυτά εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο, όπου με την ενεργοποίηση ποικίλων διαδικασιών αδρανοποιούνται πολύ γρήγορα, με αποτέλεσμα να μη παραμένουν ελεύθερα, αφού το δεύτερο κύριο μέλημα του οργανισμού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας (το πρώτο είναι η διατήρηση της ευογκαιμίας). Τελικά η συγκέντρωση των H^+ των υγρών του οργανισμού διατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε αλκαλικά επίπεδα ($pH = 7,40$), παρά την καθημερινή παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων οξέων, κατά τις διαδικασίες του φυσιολογικού μεταβολισμού.

Τελικά η δίαιτα περιέχει πολλές ουσίες που είναι οξέα ή αλκάλια. Βέβαια και ο κυτταρικός μεταβολισμός παράγει οξέα (από την κυστεΐνη και μεθειονίνη παράγεταιθειικό οξύ και από την λυσίνη, αργινίνη και ιστιδίνη HCl), όσο και αλκάλια (το ασπαρτικό οξύ και η γλουταμίνη αποδίδουν HCO_3^-). Τέλος αλκάλια χάνονται στα κόπρανα καθημερινά (όπως αναφέρθηκε παραπάνω). Το καθαρό αποτέλεσμα όλων αυτών σε καθημερινή βάση είναι η προσθήκη οξέων στον οργανισμό. Αυτό σημαίνει ότι για να διατηρηθεί η οξεοβασική ισορροπία, ο οργανισμός πρέπει να απομακρύνει οξέα, σε ίση ποσότητα μ' αυτή που παράγεται καθημερινά⁽⁴⁾.

Όμως κάθε οργανικό άλας του Na^+ το οποίο μπορεί και μεταβολίζεται σε $NaHCO_3$ παριστάνει πιθανό $NaHCO_3$. Λ.χ. το γαλακτικό Na^+ , το κιτρικό Na^+ , το οξικό Na^+ και το βουτυρικό Na^+ μπορούν και αποδίδουν $NaHCO_3$ όταν το οργανικό ανιόν (και ένα H^+) μεταβολιστεί σε γλυκόζη ή σε CO_2 και H_2O . Έτσι, η προσθήκη τέτοιων αλάτων στον εξωκυττάριο χώρο ισοδυναμεί με προσθήκη $NaHCO_3$ και η απώλειά τους είναι ισοδύναμη με απώλεια $NaHCO_3$. Αυτός είναι και ο λόγος που το Ringer's lactate έχει αλκαλοποιητική επίδραση. Ακόμη όταν χορηγείται ολική παρεντερική διατροφή τοποθετείται στο διάλυμα οξικό Na^+ , το οποίο αποτελεί πρόδρομο HCO_3^- και την παρακάτω αντίδραση:



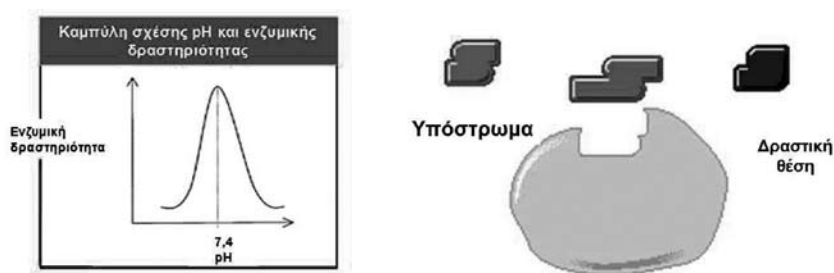
Αντίθετα όταν οργανικά άλατα του Cl^- μεταβολίζονται σε ουδέτερες ουσίες είναι ωσάν να προστίθεται στον οργανισμό HCl . Τέτοια παραδείγματα

είναι η προσθήκη NH_4Cl , χλωριούχου λυσίνης, χλωριούχου ιστιδίνης και χλωριούχου αργινίνης.

Τέλος αν χορηγηθεί γαλακτικό οξύ επειδή είναι ισχυρό θα διασπαστεί σε ιόντα, τα οποία αν μεταβολιστούν, το οξύ θα εξαφανιστεί (θα γίνει CO_2 και H_2O ή γλυκόζη) με κατανάλωση HCO_3^- ^(4,5).

3. Η σημασία του pH

Η δραστηριότητα των χιλιάδων ενδοκυττάρων ενζύμων εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από τα επίπεδα του pH (Εικ. 2).



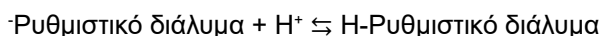
Εικόνα 2: Ενζυμική δραστηριότητα σε σχέση με το pH

Όμως αυτό είναι λιγότερο σημαντικό από το γεγονός ότι από το pH εξαρτώνται πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Έτσι η κατάσταση ιονισμού όλων των ουσιών που έχουν όξινες ή βασικές ομάδες εξαρτάται από το pH (στερεοχημική δομή λευκωμάτων κ.ά)⁽⁶⁾. Η διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το pH, γι' αυτό και η σύνθεση των ενδοκυττάρων υγρών και το περιεχόμενο των κυτταρικών οργανυλίων, όπως και η μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων, επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από τις μεταβολές του pH⁽⁷⁾. Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ποικίλλει και εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τις μεταβολές του εξωκυττάρου pH. Στο αίμα η πυκνότητα των H^+ επιδρά στην κατανομή και κατάσταση ιονισμού των ηλεκτρολυτών, όπως του K^+ και του Ca^{2+} , η δε μεταβολή της συγκέντρωσής τους, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές⁽⁸⁾.

4. Ρυθμιστικά διαλύματα

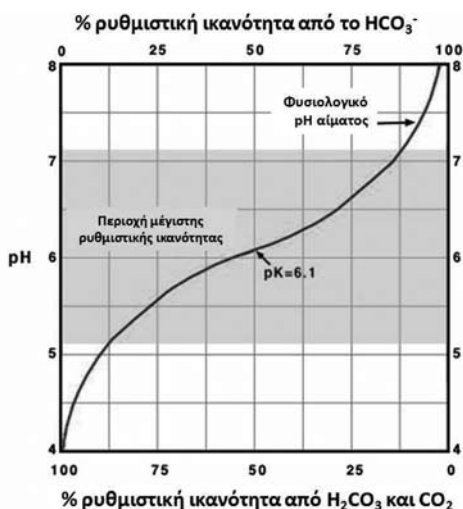
Τα ρυθμιστικά συστήματα ελαχιστοποιούν τις μεταβολές της συγκέντρωσης των H^+ , όταν προστίθενται στον οργανισμό οξέα ή βάσεις. Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι κάποιας επιθετικής επίδρασης πάνω στο σύστημα της οξεοβασικής ισορροπίας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προστασία που προσφέρουν αυτά είναι προσωρινή και αν το αίτιο επιμείνει, το ρυθμιστικό σύστημα εξαντλείται.

Το ρυθμιστικό σύστημα επομένως εμποδίζει τη δημιουργία έντονων μεταβολών στη συγκέντρωση των H^+ όταν προστίθεται σ' αυτό οξύ (H^+) ή βάση (OH^-), διότι παγιδεύει τα H^+ ή OH^- στα μόριά του και δεν επιτρέπει πλέον να υπάρχουν σε ιοντική μορφή. Αυτό συμβαίνει επειδή όταν ένα H^+ εγκλωβίζεται στο μόριο ενός ασθενούς οξέος δεν είναι πλέον δραστικό, αφού η δυνατότητα διάστασης του νέου οξέος είναι μηδαμινή. Η γενική αντίδραση των ρυθμιστικών διαλυμάτων με τα H^+ είναι η εξής:



Στον οργανισμό λοιπόν μόλις παραχθεί ένα H^+ , εξουδετερώνεται από τα κυκλοφορούντα ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία όπως αναφέρθηκε έχουν ως προτεραιότητα την ελαχιστοποίηση των μεταβολών του pH. Αυτά μπορούν και ενεργοποιούνται μέσα σε sec και θεωρούνται η πρώτη γραμμή προστασίας ενάντια σε κάθε μεταβολή του pH. Και βέβαια αυτό που προκαλεί την οξεοβασική διαταραχή δεν είναι η μεταβολή των επιπέδων της συζυγούς βάσης, αλλά η μεταβολή της συγκέντρωσης των H^+ . Έτσι σε γαλακτική οξέωση η αύξηση των H^+ και όχι του γαλακτικού (lactate) είναι που παίζει ρόλο στην κυτταρική λειτουργία.

Ως pK ενός οξέος ρυθμιστικού διαλύματος, ορίζεται το pH στο οποίο το διάλυμα αυτό είναι αποτελεσματικότερο. Αυτό συμβαίνει όταν η συγκέντρωση του μη διασπασμένου οξέος και της διασπασμένης βάσης είναι ίσες ή μ' άλλα λόγια όταν το οξύ αυτό βρίσκεται σε διάσταση κατά 50% (στο σημείο αυτό η ικανότητα πρόσληψης ή απόδοσης H^+ είναι η μέγιστη δυνατή)⁽⁹⁾ (**Εικ. 3**).



Εικόνα 3: pK ρυθμιστικού διαλύματος HCO_3^- (είναι το pH στο οποίο βρίσκεται κατά 50% διασπασμένο)

Φαίνεται λοιπόν ότι η μέγιστη ρυθμιστική ικανότητα ενός διαλύματος συμβαίνει όταν το pH του ισούται με την pK του οξέος που το αποτελεί. Ειδικότερα όσο αφορά τα υγρά του οργανισμού, αποτελεσματικότερα ρυθμιστικά διαλύματα είναι αυτά που έχουν pK που κυμαίνεται μεταξύ 6,4 και 8,4 (ή όταν $pK \pm 1 = pH$).

Υπάρχουν πολλά ρυθμιστικά συστήματα στον οργανισμό, τα οποία συναγωνίζονται για την εξουδετέρωση ενός συγκεκριμένου H^+ (με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων του σε φυσιολογικά επίπεδα). Τα βασικά ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού είναι των διττανθρακικών, των πρωτεϊνών (Hb και λευκωμάτων), του φωσφόρου (ανόργανου [εξωκυττάριου και ούρων] και οργανικού [ενδοκυττάριου]) και των οστών. Κατά απλούστερο τρόπο διακρίνονται σε:

- ενδοκυττάρια και
- εξωκυττάρια,

αλλά και σε:

- διττανθρακικά και
- μη διττανθρακικά συστήματα (αυτό το δεύτερο περιλαμβάνει όλα τα ρυθμιστικά συστήματα εκτός από αυτό των διττανθρακικών και των οστών)^(10,11).

Παρά το διαχωρισμό αυτό, τα συστήματα αυτά επικοινωνούν μεταξύ

τους και η μόνη σημαντική διαφορά τους είναι ότι το σύστημα των διττανθρακικών σχετίζεται, τόσο με τους νεφρούς, όσο και με τους πνεύμονες. Δηλαδή τα συστήματα των φωσφορικών, των πρωτεϊνών και των οστών είναι κλειστά μέσα στον οργανισμό, ενώ των διττανθρακικών είναι ανοιχτό και επικοινωνεί με το περιβάλλον. Το ενδοκυττάριο το αποτελούν το σύστημα των φωσφορικών και των πρωτεϊνών και είναι πολύ μεγάλο (καλύπτει το 75% της ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού). Μία σημαντική διαφορά των εξωκυττάρων από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα είναι και το γεγονός ότι τα πρώτα εξουδετερώνουν άμεσα τα H^+ . Διότι η είσοδος H^+ ενδοκυττάρια και η εξουδετέρωσή τους επιτυγχάνεται σχετικά καθυστερημένα, αφού αυτή για να είναι πλήρης απαιτούνται από 2 - 4 ώρες.

Τα υπάρχοντα λοιπόν ρυθμιστικά συστήματα είναι τα εξής:

- των διττανθρακικών (κυρίως εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο),
- των λευκωμάτων (Hb, πρωτεΐνες ορού, αμινοξέα),
- των φωσφορικών (κυρίως ενδοκυττάριο και λιγότερο εξωκυττάριο και ούρων) και
- των οστών ($CaCO_3$ και υδροξυαπατίτης).

Η συνολική ποσότητά τους δεν ξεπερνιέται και ισούται με το 20% του σωματικού βάρους [σύνολο = 1.250 mEq] (εξαιρουμένων των συστημάτων των οστών) (**Εικ. 4**).

Ρυθμιστικά συστήματα και τρόπος δράσης τους		
Τόπος δράσης	Ρυθμιστικό σύστημα	Σχόλιο
ΕΞΧ	Διττανθρακικών Φωσφορικών Πρωτεϊνών	Εξουδετερώνει μεταβολικά οξέα Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση) Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση)
Αίμα	Διττανθρακικών Αιμοσφαιρίνης Πρωτεϊνών Φωσφορικών	Εξουδετερώνει μεταβολικά οξέα Εξουδετερώνει το CO_2 Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση) Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση)
ΕΔΧ	Πρωτεϊνών Φωσφορικών Οργανικού φωσφόρου Διττανθρακικών	Σημαντικό Σημαντικό Πολύ σημαντικό Σημαντικό για μη πτητικά οξέα
Ούρα	Φωσφορικών Αμμονία	Υπεύθυνα για την τιτλοποιήσιμη οξύτητα Σημαντικό (σχηματισμός NH_4^+)
Οστά	$CaCO_3$ Υδροξυαπατίτης	Σημαντικό σε χρόνια μεταβολική οξέωση Σημαντικό σε οξεία μεταβολική οξέωση

Εικόνα 4: Τα ρυθμιστικά συστήματα και τόπος δράσης τους (ΕΞΧ = εξωκυττάριος χώρος, ΕΔΧ = ενδοκυττάριος χώρος)

Η αποτελεσματικότητα των ρυθμιστικών συστημάτων εξαρτάται από:

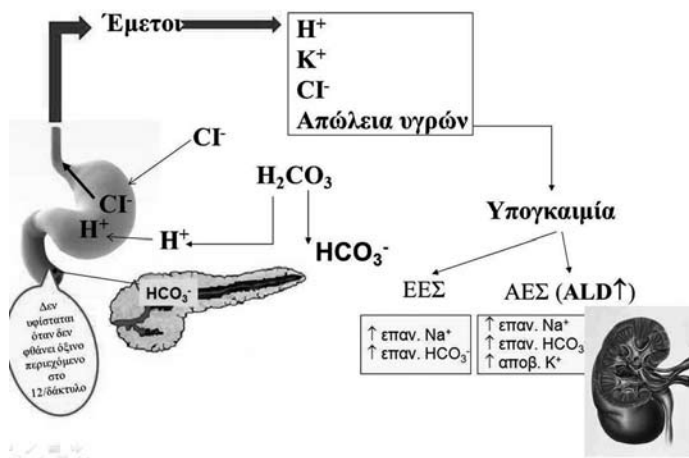
- την ποσότητά τους,
- την ποσότητα του οξέος ή της βάσης που πρόκειται να εξουδετερώσουν και
- την pK τους (δηλαδή το pH στο οποίο το 50% του μορίου τους διίσταται σε ιόντα).

4.2.1. Ρυθμιστικό διάλυμα CO_2/HCO_3^-

Πηγές Τα HCO_3^- του οργανισμού προέρχονται από:

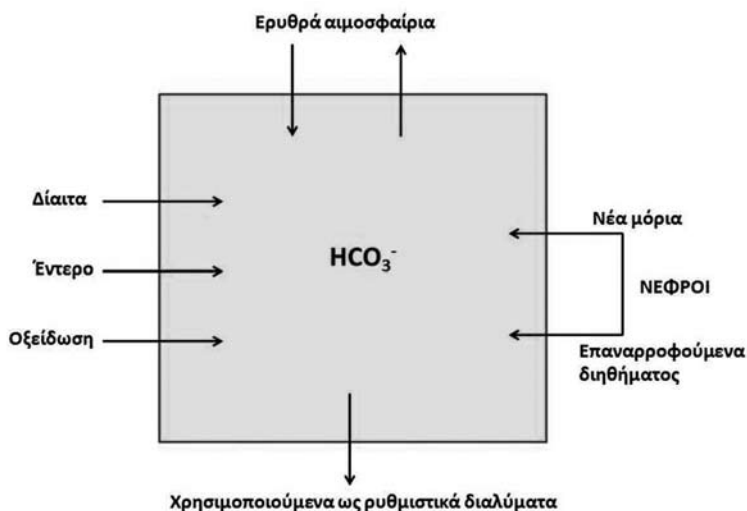
- τους νεφρούς (παράγουν νέα μόρια, αλλά και επανααρροφούν όλα τα μόρια που διηθούνται στο σπείραμα),
- τα ερυθρά αιμοσφαίρια (παράγουν νέα μόρια με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης, όμως η συμβολή αυτή είναι μηδενική, αφού προσθέτουν τόσα μόρια HCO_3^- , όσα καταναλώνουν για να αδρανοποιήσουν τις ποσότητες του CO_2 που παράγονται ενδοκυττάρια) και
- την οξείδωση οξέων οργανικών αλάτων.

Άλλα σημεία σύνθεσης του H_2CO_3 από το οποίο κατόπιν παράγονται H^+ και HCO_3^- είναι τα τοιχωματικά κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου, τα σωληναριακά κύτταρα του παγκρέατος και οι αδένες του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Το ανώτερο πεπτικό (στόμαχος) παράγει HCO_3^- και μάλιστα σε ικανή ποσότητα, όμως αυτά φυσιολογικά δεν προστίθενται στη δεξαμενή των HCO_3^- , επειδή στη συνέχεια HCO_3^- εκκρίνονται από το πάγκρεας στο αρχικό τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα οποία εξουδετερώνουν τα H^+ που εκκρίθηκαν από τα κύτταρα του στομάχου. Αν όμως υπάρχουν έμετοι, κατά τους οποίους χάνονται H^+ , τότε τα HCO_3^- που κερδήθηκαν στον στόμαχο κατά την παραγωγή των H^+ , θα δημιουργήσουν θετικό ισοζύγιο, ενώ αντίθετα αν υπάρχει απώλεια HCO_3^- , όπως για παράδειγμα σε παρουσία παγκρεατικού συριγγίου, θα προκύψει έλλειμμα HCO_3^- (Εικ. 5)⁽⁷⁾.



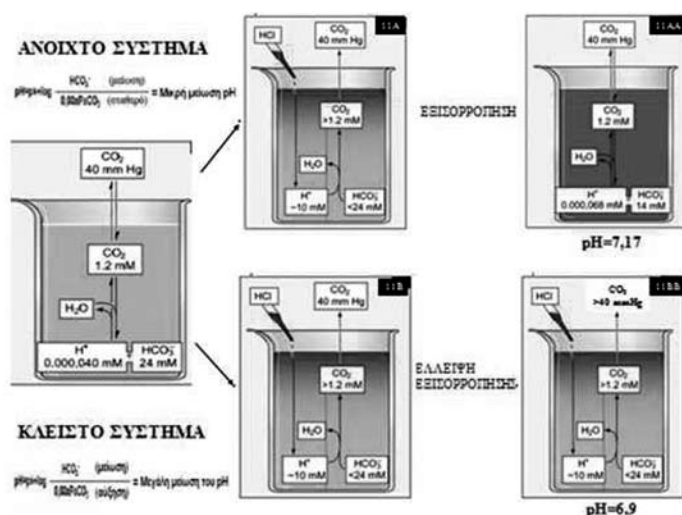
Εικόνα 5: Επεξήγηση μεταβολικής αλκάλωσης εμέτων (αποβ. = Αποβαλλόμενο, επαν. = Επαναρρόφηση, ALD = αλδοστερόνη, ΕΕΣ = Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ΑΕΣ = Άπω εσπειραμένο σωληνάριο)

Βεβαίως δεν πρέπει να λησμονείται και η συμβολή της δίαιτας στη δεξαμενή αυτή, η οποία όταν συνίσταται από λαχανικά αποτελεί σημαντική πηγή HCO_3^- , εξαιτίας του ότι περιέχει μεγάλες ποσότητες αλάτων οργανικών οξέων, ενώ παράλληλα περιέχει και λευκώματα, από το μεταβολισμό των οποίων προκύπτουν θειικές και φωσφορικές ρίζες, δηλαδή μη πτητικά οξέα. Στην περίπτωση αυτή το αλγεβρικό άθροισμα της προσθήκης HCO_3^- και μη πτητικών οξέων κλίνει σαφώς υπέρ των HCO_3^- , τα οποία όταν πλεονάζουν αποβάλλονται δια των ούρων. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι υπάρχει μία δεξαμενή HCO_3^- , από την οποία καταναλώνονται διαρκώς κάποιες ποσότητες καθημερινά και στην οποία προστίθενται νέα μόρια (**Εικ. 6**).



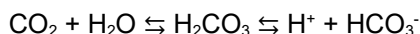
Εικόνα 6: Δεξαμενή διττανθρακικών με τις προσθήκες και τις καταναλώσεις τους

Χαρακτηριστικά συστήματος Η βασική διαφορά του συστήματος αυτού από τα άλλα είναι ότι ρυθμίζεται, τόσο από τους πνεύμονες, όσο και από τους νεφρούς (ανοιχτό σύστημα) (**Εικ. 7**). Δηλαδή το σύστημα αυτό είναι ανοιχτό σε προσθήκες και απώλειες. Η pK του συστήματος των διττανθρακικών είναι ίση με 6,1. Όταν προστίθεται βάση στο σύστημα, ποσότητα του διαλυμένου CO_2 μετατρέπεται σε HCO_3^- , οδηγώντας σε αύξηση των HCO_3^- έναντι του CO_2 , αυξάνοντας το pH . Αντίθετα όταν προστίθεται οξύ, ποσότητα HCO_3^- μετατρέπεται σε CO_2 , προκαλώντας μία αύξηση του CO_2 έναντι των HCO_3^- μειώνοντας το pH .



Εικόνα 7: Ανοιχτό και κλειστό σύστημα και η επίπτωση στο pH

Τελικά το σύστημα των HCO_3^- είναι συγκριτικά αδύνατο, ωστόσο η παρουσία της καρβονικής ανυδράσης και η μεγάλη διαλυτότητα του CO_2 , όπως και η ικανότητα των νεφρών να συνθέτουν νέα μόρια HCO_3^- μαζί με τη δυνατότητα απομάκρυνσης του CO_2 δια των πνευμόνων, καθιστούν το σύστημα αυτό το ισχυρότερο. Η σχέση $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ (μετατροπή δηλαδή του ενός στο άλλο) είναι στο πλάσμα βραδεία και στα ερυθροκύτταρα ταχεία (εξαιτίας της παρουσίας της καρβονικής ανυδράσης σ' αυτά) και ακολουθεί την παρακάτω εξίσωση (ο οργανισμός προσπαθεί συνεχώς να την μετακινήσει προς το μέσο):



Που βρίσκεται Το σύστημα των διττανθρακικών βρίσκεται κυρίως εξωκυττάρια και είναι αυτό που απαντά ταχύτερα στις μεταβολές του pH, όμως έχει μικρότερη ρυθμιστική ικανότητα (18%), σε σύγκριση με το ενδοκυττάριο-ερυθρών (35%). Είναι δηλαδή σημαντικό για τον εξωκυττάριο χώρο και η σημαντικότητά του είναι μεγάλη επειδή μπορεί και μεταβάλλεται η συγκέντρωση, τόσο των HCO_3^- (με μεταβολές που συμβαίνουν, τόσο στο ήπαρ, όσο και στους νεφρούς), όσο και του CO_2 (με μεταβολή του αερισμού των πνευμόνων). Το τελευταίο γεγονός καθιστά το σύστημα όπως αναφέρθηκε

ανοιχτό (η αποβολή του μεταβάλλεται διαμέσου των πνευμόνων μέσα σε 1 - 3 min, ανάλογα με τις ανάγκες), που σημαίνει ότι εξουδετερώνει οξέα (πτητικά), χωρίς να συγκεντρώνονται αυτά στον οργανισμό, αφού απομακρύνονται διαμέσου των πνευμόνων. Αντίστοιχα σε μεταβολικές διαταραχές, μεταβάλλεται η σύνθεση και αποβολή των HCO_3^- στους νεφρούς, με αποτέλεσμα να ρυθμίζονται τα επίπεδά του ανάλογα με τις ανάγκες.

4.2.2. Φωσφορικά ρυθμιστικά διαλύματα

Πηγές Το εξωκυττάριο φωσφορικό σύστημα προέρχεται ουσιαστικά από τις φωσφορικές ενώσεις των τροφών, αλλά και από τον ενδοκυττάριο χώρο (σε οξέωση η έξοδος PO_4^{3-} από τα κύτταρα, αυξάνει τη ρυθμιστική ικανότητα του οργανισμού).

Το ενδοκυττάριο αποτελείται από τις οργανικές ενώσεις του PO_4^{3-} , όπως το 2,3-DPG, το ATP, το ADP και το AMP.

Χαρακτηριστικά συστήματος Τα φωσφορικά υπάρχουν στον οργανισμό ως H_3PO_4 με $\text{pK} = 2,0$, ως H_2PO_4^- με $\text{pK} = 6,8$ και ως HPO_4^{2-} με $\text{pK} = 11,7$. Στο pH του αίματος ουσιαστικά όλη η ποσότητα των φωσφορικών βρίσκεται υπό τη μορφή H_2PO_4^- ($\text{pK} = 6,8$).

Τα φωσφορικά ρυθμιστικά διαλύματα έχουν πολύ καλή pK και για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, αφού διασπώνται έντονα σε ιόντα, σε pH που είναι πολύ κοντά στο φυσιολογικό του αίματος. Ωστόσο δεν είναι τόσο σημαντικά, επειδή η συγκέντρωσή τους είναι ίση με το 1/6 αυτής των HCO_3^- . Αυτό όμως που πρέπει να τονιστεί είναι ότι το σύστημα των φωσφορικών είναι πολύ σημαντικό στον ενδοκυττάριο χώρο (όπου η συγκέντρωσή τους είναι πολύ υψηλή και το pH χαμηλότερο απ' αυτό του πλάσματος), όπως και στο διήθημα των ούρων.

Τόσο το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών, όσο και των φωσφορικών είναι τα μόνα ικανά να εξουδετερώσουν αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές (διότι σ' αυτές το σύνολο της εξουδετέρωσης των επιπλέον ιόντων γίνεται ενδοκυττάρια, όπου υπάρχουν τα συστήματα αυτά), καθώς το σύστημα των HCO_3^- αδυνατεί να αντιμετωπίσει μεταβολές της συγκέντρωσης των H^+ που δημιουργεί το ίδιο.

Που βρίσκεται Σύστημα ανόργανου φωσφόρου αίματος Το σύστημα των φωσφορικών αποτελείται από το NaH_2PO_4 , το οποίο δρα ως ασθενές οξύ και παρέχει λίγα H^+ και από το Na_2HPO_4 , το οποίο δρα ως ασθενής

βάση και προσλαμβάνει H^+ . Σε φυσιολογικές συνθήκες η pK του συστήματος αυτού είναι ιδανική για ρυθμιστικό διάλυμα ($pK = 6,8$). Παρόλα αυτά όμως, τόσο η χαμηλή του συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο (8% της συγκέντρωσης των HCO_3^-), όσο και η μικρή καθημερινή παραγωγή του, περιορίζουν τη σημασία του ως ρυθμιστικού διαλύματος στο χώρο αυτό.

Σύστημα ανόργανου φωσφόρου ούρων Σε αντίθεση με τον παραπάνω σχετικά περιορισμένο ρόλο του συστήματος στον εξωκυττάριο χώρο, στο σπειραματικό διήθημα το μίγμα $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση (περίπου 50 mEq/L), αφενός εξαιτίας της μικρής επαναρρόφησής τους και αφετέρου της μεγάλης επαναρρόφησης H_2O . Επίσης, το pH των ούρων είναι συνήθως χαμηλότερο από το pH του εξωκυτταρίου χώρου, φέρνοντας το λειτουργικό εύρος του ρυθμιστικού διαλύματος πιο κοντά στην pK του. Έτσι, παρότι στο αίμα το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών είναι ασθενές, στο διήθημα των νεφρικών σωληναρίων είναι πολύ ισχυρό και μάλιστα είναι υπεύθυνο για την αποβολή στα ούρα σημαντικού ποσοστού από την περίσσεια των H^+ που παράγονται καθημερινά. Στο pH του εξωκυτταρίου υγρού (7,4) η αναλογία Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 είναι 5/1, ενώ στα ούρα είναι 4/100. Δηλαδή το 80% του φωσφορικού ανιόντος βρίσκεται στο πλάσμα με τη μορφή HPO_4^{2-} , ενώ στα ούρα με τη μορφή $H_2PO_4^{(7)}$.

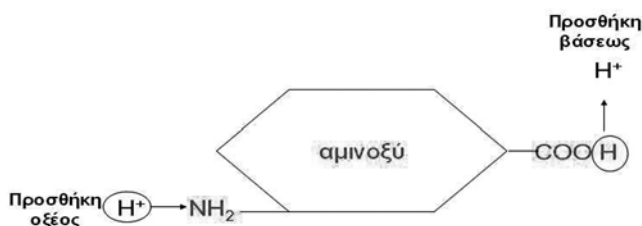
Τα ρυθμιστικά συστήματα των ούρων ονομάζονται τιτλοποιούμενα οξέα (τιτλοποιήσιμη οξύτητα) και είναι κυρίως τα φωσφορικά (προέρχονται μόνο από τη δίαιτα και η ποσότητά τους στο διήθημα των ούρων ρυθμίζεται από το ισοζύγιο του PO_4^{3-} και όχι από τις ανάγκες της οξεοβασικής ισορροπίας), η κρεατινίνη, το ουρικό, το γαλακτικό, αλλά και άλλα, όπως σε κετοξέωση το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό κ.ά. Αυτά έχουν ως αποστολή τους να εξουδετερώνουν οξέα που διέρχονται με το διήθημα των ούρων στα σωληνάκια.

Σύστημα οργανικού φωσφόρου Το φωσφορικό σύστημα όπως ήδη αναφέρθηκε είναι πολύ σημαντικό και για τον ενδοκυττάριο χώρο (οι οργανικές ενώσεις του PO_4^{3-} , αποτελούν μία ετερογενή ομάδα συστατικών, τα οποία είναι κυρίως το 2,3-DPG, όπως επίσης το ATP, το ADP, το AMP και έχουν $pK = 6 - 9$), επειδή η συγκέντρωση του PO_4^{3-} ενδοκυττάρια είναι πολλές φορές πάνω απ' αυτή του εξωκυτταρίου χώρου και το pH του ενδοκυτταρίου χώρου είναι κατώτερο απ' αυτό του εξωκυτταρίου (σχεδόν κοντά στην pK του φωσφορικού διαλύματος)⁽⁷⁾.

4.2.3. Ρυθμιστικά συστήματα λευκωμάτων (πρωτεϊνών)

Πηγές Τα ρυθμιστικά συστήματα των λευκωμάτων βρίσκονται ενδοκυττάρια (λευκώματα, αμινοξέα, Hb) και εξωκυττάρια (λευκώματα, αμινοξέα). Τα 3/4 των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οργανισμού εντοπίζονται ενδοκυττάρια.

Χαρακτηριστικά συστήματος Οι πρωτεΐνες αποτελούν μακρομόρια που δημιουργούνται από τη σύνδεση αμινοξέων με πεπτιδικούς δεσμούς. Ορισμένα από αυτά έχουν ελεύθερες ρίζες, που σε διάφορα διαλύματα λειτουργούν, είτε ως ασθενή οξέα, είτε ως ασθενείς βάσεις. Η εξουδετερωτική δηλαδή ικανότητα των αμινοξέων αποδίδεται στο φορτίο των παράπλευρων αλύσεων τους και στις τελικές καρβοξυλικές (όξινες) και αμινικές τους ομάδες (βασικές) (**Εικ. 8**). Οι πρωτεΐνες λοιπόν του πλάσματος εξαιτίας του ότι συμπεριφέρονται άλλοτε ως βάσεις και άλλοτε ως οξέα (αμφολύτες), αντιδρούν τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις (αποδίδουν ή προσλαμβάνουν H^+).



Εικόνα 8: Τα αμινοξέα ως ρυθμιστικά διαλύματα

Ως ισοηλεκτρικό σημείο ορίζεται το pH του διαλύματος, στο οποίο ο αμφολύτης συμπεριφέρεται ως διπολικό ιόν. Το διπολικό ιόν κάθε πρωτεΐνης σε περιβάλλον με pH πάνω από το ισοηλεκτρικό της σημείο, συμπεριφέρεται ως οξύ (αποδίδει H^+), ενώ σε περιβάλλον με pH κατώτερο από το ισοηλεκτρικό της σημείο συμπεριφέρεται ως βάση (προσλαμβάνει H^+). Επίσης, ως αμφολύτες οι πρωτεΐνες, μπορεί μετά την αντίδρασή τους με ιόντα, να υπάρχουν υπό διπολική μορφή (να έχουν δηλαδή θετικό και αρνητικό φορτίο ταυτόχρονα). Τότε συμπεριφέρονται ως ηλεκτρικά μη φορτισμένα μόρια, μορφή με την οποία βρίσκονται οι περισσότερες από αυτές στα υδατικά διαλύματα.

Όσο αφορά την pK των πρωτεϊνών αυτών εξαρτάται από τον αριθμό των αμινοξέων που υπάρχουν στις παράπλευρες αλυσίδες του μορίου τους (ο αριθμός αυτός είναι διαφορετικός στις διάφορες πρωτεΐνες). Ευθύνονται κυρίως για την εξουδετέρωση του 50% των H^+ των μη πτητικών οξέων (το υπόλοιπο 50% εξουδετερώνεται από το σύστημα των HCO_3^-) και του συνόλου των H^+ που προέρχονται από το CO_2 (αναπνευστικό στοιχείο).

Εξαιτίας λοιπόν της μεγάλης τους συγκέντρωσης, οι πρωτεΐνες είναι σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού. Βρίσκονται όπως αναφέρθηκε κυρίως ενδοκυττάρια (Hb , ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, αμινοξέα), αλλά και εξωκυττάρια (κυρίως η λευκωματίνη και τα αμινοξέα). Τονίζεται ότι η λευκωματίνη είναι το σημαντικότερο πρωτεϊνικό ρυθμιστικό σύστημα του πλάσματος, αφού περιέχει 16 υπόλοιπα ιστιδίνης/μόριο, ενώ οι σφαιρίνες συμβάλλουν ελάχιστα στην εξουδετέρωση οξέων ή βάσεων (buffering).

Το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών έχει μέση $pK = 5,4 - 9,4$, γεγονός που τις επιτρέπει να είναι αποτελεσματικές σε μεγάλο εύρος pH , είναι όμως ένα σύστημα βραδείας αποτελεσματικότητας. Στο pH του αίματος η καρβοξυλική ομάδα βρίσκεται υπό τη μορφή της $-COO^-$ ρίζας και όταν βρεθεί σε περιβάλλον οξέος προσλαμβάνει H^+ και μετατρέπεται σε $-COOH$. Αντίθετα, η αμινική ομάδα στο pH του αίματος βρίσκεται υπό τη μορφή $-NH_3^+$, γεγονός που σημαίνει ότι σε περιβάλλον με περίσσεια βάσης μετατρέπεται σε $-NH_2$ (αποδίδοντας H^+) (**Εικ. 8**). Με λίγα λόγια τα αμινοξέα (πρωτεΐνες) μπορούν να δεχτούν ή να αποδώσουν H^+ , γεγονός που τα καθιστά ικανότατο ρυθμιστικό σύστημα. Αν μάλιστα αναλογιστεί κανείς ότι κάθε πρωτεΐνη έχει εκατοντάδες αμινοξέα, γίνεται φανερό πόσο σημαντικό είναι το σύστημα αυτό (κυρίως στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου είναι αυξημένη η πυκνότητά τους).

Θεωρητικά τα χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών (υπολευκωματιναιμία, αναιμία) είναι δυνατό να καταστήσουν έναν ασθενή πιο ευαίσθητο σ' ένα φορτίο H^+ . Ωστόσο τέτοιες διαταραχές στα ρυθμιστικά συστήματα δεν προκαλούν προβλήματα ικανά να διαπιστωθούν κλινικά, ούτε μεταβολή στο pH ή στην οξεοβασική ισορροπία, εξαιτίας του ότι οι καταστάσεις με λίγα ή καθόλου ρυθμιστικά συστήματα (φωσφορικά ή πρωτεΐνες) δεν είναι συμβατές με τη ζωή.

Ρυθμιστικό σύστημα της αιμοσφαιρίνης (Hb) Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν τρία ρυθμιστικά συστήματα:

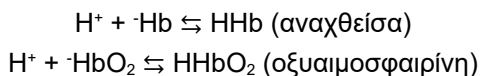
- της Hb ,

- των διπτανθρακικών και
- των φωσφορικών.

Αν και η Hb βρίσκεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυτή θεωρείται εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα, επειδή ιστορικά το εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα μελετήθηκε με τιτλοποίηση ολικού αίματος.

Το σημαντικότερο ρυθμιστικό διάλυμα είναι ο ιμιδαζολικός δακτύλιος της ιστιδίνης στο μόριο της Hb (καλύπτει το 35% της ρυθμιστικής ικανότητας του αίματος). Η ποσότητα της Hb στο αίμα είναι ίση με 15 gr%, ενώ των πρωτεϊνών του πλάσματος 7 gr/dl (είναι κι αυτές ρυθμιστικά συστήματα, όμως η απόλυτη ποσότητά τους είναι μικρή σε σύγκριση μ' αυτή των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών), έτσι ώστε η Hb να είναι 6 φορές πιο σημαντική από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (αφού υπάρχει σε 2πλάσια περίπου ποσότητα και περιέχει 3πλάσια μόρια ιστιδίνης).

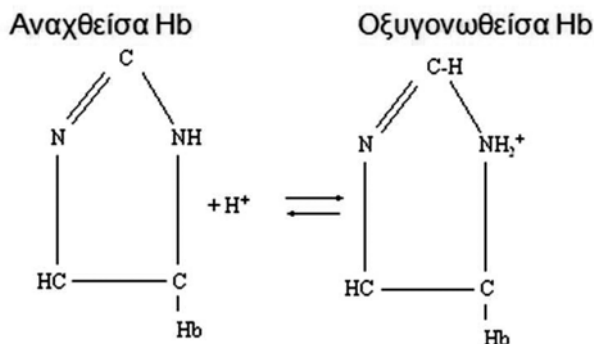
Το σύστημα της Hb χωρίζεται σ' αυτό της αναχθείσας Hb (Hb) και της οξυαιμοσφαιρίνης (HbO₂) με $pK = 5,4 - 9,4$, τα οποία δρουν κατά τις παρακάτω αντιδράσεις και είναι τα σημαντικότερα ρυθμιστικά συστήματα των ερυθρών:



Ένας άλλος παράγοντας που καθιστά την Hb σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα είναι και το φαινόμενο της ισοϋδρικής ανταλλαγής. Δηλαδή, το ρυθμιστικό διάλυμα (HHbO₂-HbO₂⁻) μετατρέπεται σ' ένα άλλο πιο αποτελεσματικό (HHb-Hb⁻), ακριβώς εκεί όπου είναι απαραίτητη αυξημένη ρυθμιστική ικανότητα. Πιο απλά, αυτό σημαίνει ότι η απόδοση του O₂ αυξάνει την ποσότητα της αποξυγονωμένης Hb, η οποία αποτελεί καλύτερο ρυθμιστικό παράγοντα, στο σημείο όπου παράγονται περισσότερα H⁺ (ιστοί), εξαιτίας της παραγωγής HCO₃⁻ για τη μεταφορά του CO₂ στα ερυθρά κύτταρα.

Τελικά και οι δύο αυτές Hb (οξυγονωθείσα και αναχθείσα Hb), στο φυσιολογικό pH του αίματος συμπεριφέρονται ως οξέα, όμως η οξυγονωθείσα είναι ισχυρότερη από την αναχθείσα (η οξυαιμοσφαιρίνη στους πνεύμονες είναι πιο όξινη, από την αναχθείσα και για το λόγο αυτό απελευθερώνει H⁺), με αποτέλεσμα η τελευταία να δεσμεύει περισσότερα H⁺, ενώ στα τριχοειδή η απώλεια του O₂ την καθιστά λιγότερο όξινη (βασική), δηλαδή με αρνητικότερο φορτίο, οπότε δεσμεύει H⁺ (**Εικ. 9**). Σημειώνεται επίσης ότι

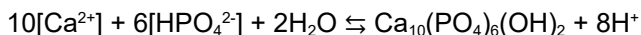
στο αρτηριακό αίμα το 95% της Hb βρίσκεται υπό την οξυγονωθείσα της μορφή και το 5% υπό την αναχθείσα.



Εικόνα 9: Αναχθείσα και οξυγονωθείσα Hb

4.4. Ρυθμιστικά συστήματα οστών

Πηγές Τα οστά αποτελούνται από κυτταρικά και μη κυτταρικά συστατικά. Στα κυτταρικά συστατικά περιλαμβάνονται οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα. Οι οστεοβλάστες περιέχουν την αλκαλική φωσφατάση, η οποία είναι υδρολάση και ευθύνεται για την αφαίρεση της ομάδας του PO_4^{3-} , η οποία παίζει ρόλο στην επασβέστωση των οστών, όπως και των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Τα μη κυτταρικά συστατικά είναι η οργανική και ανόργανη θεμέλια ουσία. Το 95% της οργανικής θεμέλιας ουσίας αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I, ενώ η ανόργανη αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους του αλκαλικού υδροξυαπατίτη- $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ (το OH^- του μπορεί να αντικατασταθεί από φθόριο, Cl^- ή HCO_3^-). Κατά το σχηματισμό του υδροξυαπατίτη απελευθερώνονται H^+ κατά την αντίδραση:



Η φορά της αντίδρασης αυτής μεταβάλλεται ανάλογα με το pH του οργανισμού. Αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος είναι να καταναλώνονται H^+ σε περιπτώσεις οξέωσης (κατεύθυνση από δεξιά προς τ' αριστερά) και να αποδίδονται H^+ κατά την αλκάλωση (κατεύθυνση από αριστερά προς τα δεξιά).

Το CO_2 βρίσκεται στα οστά ως διττανθρακική (HCO_3^-) και ως ανθρακική ρίζα (CO_3^{2-}). Τα HCO_3^- συνιστούν έτοιμη παρακαταθήκη προς χρήση, αφού βρίσκονται στο οστικό H_2O που περιβάλλει τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη. Η CO_3^{2-} βρίσκεται μέσα στους κρυστάλλους και η απελευθέρωσή της προαπαιτεί τη διάλυσή τους, διαδικασία που είναι πιο αργή, αλλά με μεγαλύτερες δυνατότητες προσφοράς βάσης.

Αν και είναι δύσκολο να μετρηθεί η ακριβής συμμετοχή των οστών στην εξουδετέρωση των H^+ , έχει υπολογιστεί ότι εξουδετερώνουν το 40% των οξέων που προστίθενται οξέως. Ο ρόλος των οστών είναι ακόμη μεγαλύτερος σε χρόνια οξέωση, όπως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Χαρακτηριστικά συστήματος Τα οστά μπορούν και λειτουργούν ως ρυθμιστικά συστήματα διαμέσου ιοντικής ανταλλαγής (διαλυμένο HCO_3^-) ή λύσης των κρυστάλλων (απελευθέρωση CO_3^{2-}), οπότε απελευθερώνουν CO_3^{2-} ή HPO_4^{2-} μαζί με Ca^{2+} :

- κατά την ιοντική ανταλλαγή (φυσικοχημική διαδικασία), τα οστά απορροφούν H^+ (τα οποία αδρανοποιούνται από τα HCO_3^-) σε ανταλλαγή με Na^+ και K^+ . Στην κατάσταση αυτή η πρόσληψη των H^+ από τα οστά σε ανταλλαγή με Na^+ και K^+ εμπλέκεται στη ρυθμιστική εξουδετέρωση (buffering), καθώς αυτό μπορεί να συμβεί γρήγορα και
- κατά τη λύση των κρυστάλλων τους (οστεοκλαστική απορρόφηση των οστών), που επιτυγχάνεται με διέγερση της απελευθέρωσης προσταγλανδινών (PG) από τους οστεοβλάστες (λόγω οξέωσης), οι οποίες αναστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και διεγείρουν την οστεοκλαστική λειτουργία. Η διαδικασία αυτή συμβαίνει σε χρόνια μεταβολική οξέωση, κατά την οποία απελευθερώνεται CaCO_3 από τα οστά⁽¹²⁾.

Ειδικότερα το CaCO_3 αποτελεί το ρυθμιστικό σύστημα που υπάρχει σε πολύ μεγάλες ποσότητες στα οστά (35.000 mEq) και συμβάλλει στην εξουδετέρωση οξέων ή βάσεων.

Οι οστεοκλάστες σε $\text{pH} = 7,4$ είναι σχεδόν αδρανείς, ενώ η απορρόφηση του οστού αρχίζει να αυξάνει σταδιακά και φτάνει σε πλατό όταν το $\text{pH} = 6,8$. Έτσι, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπου δεν είναι δυνατό τα μη πτητικά οξέα να απομακρυνθούν από τους νεφρούς, τα HCO_3^- του αίματος δεν ανανεώνονται, οπότε το CaCO_3 των οστών συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας⁽¹³⁾.

5. Όργανα εμπλεκόμενα στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας στηρίζεται στην αλληλεπίδραση πέντε οργάνων, του εντέρου, του ήπατος, των πνευμόνων του, αίματος και των νεφρών.

Το βασικό όργανο με σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των οξέων και των βάσεων μετά την πρόσληψη τροφής είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, το έντερο. Ο μηχανισμός που περιγράφηκε ως παράδειγμα για το Ca^{2+} ισχύει και για την πρόσληψη MgCl_2 και PO_4^{3-} με τη δίαιτα. Ο PO_4^{3-} προσλαμβάνεται κυρίως με τη μορφή των φωσφοροπρωτεϊνών, οι οποίες υδρολύονται σε αμινοξέα και φωσφορικό οξύ. Και τα δύο συστατικά απορροφώνται στον ίδιο βαθμό. Τα φωσφορικά ανιόντα εισέρχονται μαζί με το Na^+ στα κύτταρα του εντερικού σωλήνα όπου εξουδετερώνονται από τα HCO_3^- , μειώνοντας έτσι τις συστηματικές εφεδρείες HCO_3^- και δημιουργώντας ένα όξινο φορτίο.

Από τα παραπάνω φαίνεται καθαρά ότι το έντερο δεν είναι ένα όργανο παραγωγής οξέων και βάσεων, αλλά παραγωγής όξινων και αλκαλικών «φορτίων». Αντίθετα το ήπαρ σε σταθερή μεταβολική κατάσταση παράγει οξέα και βάσεις. Τα προερχόμενα από την τροφή θειικά άλατα οξειδώνονται στο ήπαρ παράγοντας οξύ (H_2SO_4) και τα αλκαλικά άλατα που προέρχονται από το μεταβολισμό των οργανικών οξέων οξειδώνονται παράγοντας βάση (NaHCO_3).

Με την είσοδό του στο αίμα το παραχθέν από την οξείδωση των αμινοξέων θειικό οξύ εξουδετερώνεται από τα HCO_3^- παράγοντας τελικά το ουδέτερο Na_2SO_4 και καρβονικό οξύ. Το τελευταίο αποβάλλεται από τους πνεύμονες ως CO_2 . Το ουδέτερο άλας Na_2SO_4 μεταφέρεται στους νεφρούς, όπου το Na^+ επαναρροφάται για τη διατήρηση των κυκλοφορούντων HCO_3^- . Αφού οι νεφροί δεν μπορούν να μειώσουν το pH των ούρων κάτω από 4,4 χρειάζεται μία βάση για να εξουδετερώσει τα H^+ και αυτή είναι η αμμωνία (NH_3). Η NH_3 παράγεται στο εγγύς εσπειραμένο από την απαμίνωση της γλουταμίνης και διαχέεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών στο σωληναριακό υγρό, όπου αντιδρά με τα H^+ για να σχηματίσει NH_4^+ . Αυτό το κατιόν δεν μπορεί να επαναρροφηθεί σημαντικά και παραμένοντας στον αυλό των σωληναρίων ενώνεται με το θειικό οξύ που παρήχθη από την οξείδωση των πρωτεϊνών στο ήπαρ για να σχηματίσει $(\text{NH}_4^+)_2\text{SO}_4$ το οποίο απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σύγχρονη δίαιτα απέχει πολύ από τη δίαιτα του πρωτόγονου ανθρώπου και στηρίζεται κυρίως στο κρέας και την αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Θεωρητικά η αύξηση του όξινου φορτίου θα μπορούσε να επηρεάσει την οξεοβασική ισορροπία. Ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της πρωτεϊνικής πρόσληψης στην οξεοβασική ισορροπία σε υγιή άτομα και διαπίστωσαν ότι, όσο αυξάνεται η πρωτεϊνική πρόσληψη, τόσο αυξάνεται και η μετρήσιμη καθαρή απέκκριση οξέων, με αποτέλεσμα να μη προκύπτουν οξεοβασικές διαταραχές. Από τις ίδιες μελέτες διαπιστώθηκε ότι για να διατηρηθεί σταθερό το pH των ούρων σε αυξανόμενες ποσότητες πρόσληψης πρωτεϊνών (χαμηλή, μέτρια, υψηλή) αυξάνει η νεφρική παραγωγή NH_3 παράλληλα. Μ' άλλα λόγια δείχτηκε ότι όσο αυξάνει η πρόσληψη πρωτεϊνών, τόσο περισσότερη NH_3 παράγεται από το μεταβολισμό τους στους νεφρούς, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ποσότητα προσφερόμενης NH_3 για εξουδετέρωση των H^+ και αποβολή του πλεονάζοντος οξέος ως NH_4^+ . Συνεπώς ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να διατηρεί σταθερή την οξεοβασική ισορροπία παρά τις μεγάλες ημερήσιες διακυμάνσεις της πρωτεϊνικής πρόσληψης.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι σε περιπτώσεις όπου ο οργανισμός δεν μπορεί να εξουδετερώσει το όξινο φορτίο των τροφών, όπως συμβαίνει στη νεφρική ανεπάρκεια, η διαχείριση της διατροφής θα οδηγούσε σε βελτίωση της μεταβολικής οξέωσης των ασθενών αυτών.

5.1. Ρόλος των πνευμόνων

Τα ερυθρά παράγουν πολύ λίγο CO_2 , οπότε στους ιστούς υπάρχει κλίση του προς τον ενδοκυττάριο χώρο (αφού εξωκυτάρια η συγκέντρωσή του είναι πολύ αυξημένη σε σχέση με την ενδοκυττάρια).

Μεταβολές στο ρυθμό αερισμού μπορεί να συμβούν μέσα σε sec ή min. Γι' αυτό δεν υπάρχει διαφορά στην αντιρρόπηση μεταξύ οξείας και χρόνιας μεταβολικής διαταραχής. Ειδικότερα η συγκέντρωση των H^+ στον εξωκυττάριο χώρο επηρεάζει τον κυψελιδικό αερισμό, με άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου. Στους ανθρώπους η αναπνευστική αντιρρόπηση μεταβολικής διαταραχής αρχίζει μέσα σε min και ολοκληρώνεται μέσα σε 12 - 24 ώρες. Ειδικότερα σε μείωση του pH αυξάνεται ο αερισμός κατά 4 - 5 φορές έναντι του φυσιολογικού. Οι πνεύμονες βέβαια σε μία οξέωση αδυνατούν να επαναφέρουν το pH στα φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι λ.χ. αν

το pH γίνει 7 από 7,4 οι πνεύμονες μπορεί να το επαναφέρουν στα 7,2 - 7,3 (διόρθωση κατά 50 - 75%). Βέβαια η αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (σε υποξυγοναιμία) μπορεί να οδηγήσει σε υπεραντιρρόπηση και ένας ασθενής με ασθματική κρίση μπορεί να παρουσιαστεί με αναπνευστική αλκάλωση σημαντικού βαθμού (αύξηση pH, μείωση PaCO_2).

Έτσι σε μεταβολική οξέωση, η αφαίρεση μέρους των πλεοναζόντων H^+ μπορεί να γίνει διαμέσου μετατροπής τους σε CO_2 , κατά την παρακάτω αντίδραση:



Αυτή η διαδικασία επιτρέπει περισσότερα H^+ να συνδεθούν με HCO_3^- και να σχηματίσουν H_2CO_3 , το οποίο διασπάται σε CO_2 και H_2O . Η αναπνοή διεγείρεται εξαιτίας μείωσης του pH του κεντρικού νευρικού συστήματος και διέγερσης των χημειούποδοχέων, που οδηγεί σε υπεραερισμό. Το CO_2 απομακρύνεται από τον οργανισμό, με τελικό αποτέλεσμα η PaCO_2 να μειώνεται. Αυτό εξηγεί γιατί οι ασθενείς με μεταβολική οξέωση έχουν βαθύτερες και ταχύτερες αναπνοές, κάτι που συνεχίζει να αυξάνει, όσο προστίθενται οξέα στον οργανισμό και οδηγεί τελικά σε μείωση της PaCO_2 σε επίπεδα κατώτερα από αυτά των φυσιολογικών.

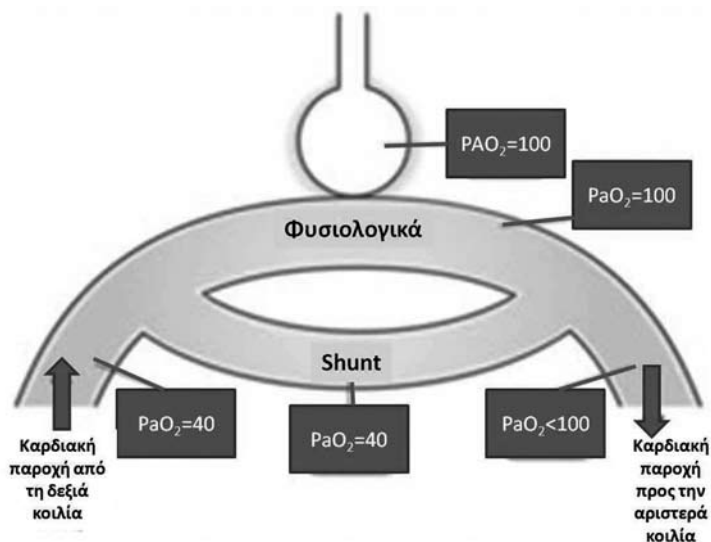
Τονίζεται ότι η αντιρροπτική αναπνευστική αλκάλωση (διαμέσου μείωσης του CO_2) είναι απίθανο να αποκαταστήσει πλήρως τη μεταβολική οξέωση, διότι:

- η προοδευτική μείωση της PaCO_2 οδηγεί σε αύξηση του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, με αποτέλεσμα τη βελτίωσή του και άρα τη σχετική εξάλειψη του αιτίου που διέγειρε την αναπνοή,
- η εργώδης αναπνοή οδηγεί σε κόπωση των αναπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα κάποια στιγμή αυτοί να μην αποδίδουν και να περιορίζεται έμμεσα η αποβολή του CO_2 δια των πνευμόνων και
- η μείωση του CO_2 οδηγεί σε μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης των HCO_3^- , με αποτέλεσμα να αδυνατεί η μείωση της PaCO_2 να οδηγήσει σε αποκατάσταση του pH.

5.1.1. Απομάκρυνση πτητικών οξέων από τον οργανισμό

Ο κύριος ρόλος του αναπνευστικού συστήματος είναι η πρόσληψη O_2

και η αποβολή CO_2 , καθώς και η διατήρηση φυσιολογικών τιμών στις μερικές πιέσεις στο αρτηριακό αίμα του O_2 (PaO_2), του CO_2 (PaCO_2) και στο pH. Η ανταλλαγή των αερίων στοχεύει στην εξασφάλιση επαρκούς ιστικής οξυγόνωσης, ώστε να εξασφαλίζεται σε κάθε χρονική στιγμή ο αερόβιος μεταβολισμός και κατά συνέπεια η απρόσκοπτη λειτουργία των κυττάρων⁽¹⁴⁾.



Εικόνα 10: Σχηματική παράσταση της λειτουργικής μονάδας του πνεύμονα

Για να γίνει κατανοητή η ανταλλαγή των αερίων είναι απαραίτητο να περιγραφεί η λειτουργική μονάδα του πνεύμονα που απεικονίζεται στην **Εικόνα 10**. Έχει υπολογιστεί ότι υπάρχουν 300 εκατομμύρια τέτοιες λειτουργικές μονάδες. Ο όγκος του εισπνεόμενου αέρα στη μονάδα του χρόνου, δηλαδή ο κατά λεπτό κυψελιδικός αερισμός (V_A) (περίπου 6 L/min) συναντάται στην περιοχή της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, σε ίση ποσότητα με τον όγκο του αίματος στη μονάδα του χρόνου (Q) (περίπου 6 L/min). Σε φυσιολογικές συνθήκες η σύζευξη της αερίου φάσης (αερισμός) με την υγρή φάση (αιμάτωση) επιτυγχάνεται με καταπληκτικό τρόπο, με αποτέλεσμα την απρόσκοπτη και αποτελεσματική ανταλλαγή των αερίων.

Τα αέρια O_2 και CO_2 μετακινούνται μεταξύ του κυψελιδικού χώρου και του πνευμονικού τριχοειδούς με το μηχανισμό της διάχυσης, διαμέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, η οποία αποτελείται από το κυψελιδικό επιθήλιο, τη βασική μεμβράνη και το τριχοειδικό ενδοθήλιο. Μ' αυτό τον

τρόπο προσλαμβάνεται O_2 , που βρίσκεται σε μεγάλη ποσότητα στις κυψελίδες, από το μικτό φλεβικό αίμα και ταυτόχρονα αποβάλλεται CO_2 προς τις κυψελίδες. Αν υποθεθεί ότι όλη η ποσότητα του φλεβικού (αποξυγονωμένου) αίματος από την περιφέρεια περνούσε από τους πνεύμονες και έρχονταν σε εξισορρόπηση με τα αέρια στις κυψελίδες, τότε η PaO_2 θα ήταν ίση με τη μερική πίεση του O_2 στην κυψελίδα (P_AO_2). Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η υποξυγοναιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα αφενός της ελαττωμένης P_AO_2 και αφετέρου της αυξημένης πρόσμιξης αποξυγονωμένου αίματος (φλεβική πρόσμιξη-venous admixture) με το αίμα στο τελικό τμήμα των πνευμονικών τριχοειδών⁽¹⁵⁾.

Τελικά οι μερικές πιέσεις των αερίων στο αρτηριακό αίμα (PaO_2 και η $PaCO_2$) εξαρτώνται όχι μόνο από τον κατά λεπτό κυψελιδικό αερισμό (V_A) και την καρδιακή παροχή (Q), αλλά και από την περιεκτικότητα σε O_2 του εισπνεόμενου αέρα (FiO_2).

Η έννοια της ενδοπνευμονικής παράκαμψης (shunt) Ο λόγος $V/Q < 1$, περιγράφει την κατάσταση εκείνη όπου η αιμάτωση στο πνευμονικό τριχοειδές είναι μεγαλύτερη ή υπερβολική σε σχέση με τον αερισμό. Αυτό σημαίνει ότι ένα μέρος της ροής του αίματος, γνωστό ως ενδοπνευμονική παράκαμψη (shunt) δεν παίρνει μέρος στην ανταλλαγή των αερίων. Υπάρχουν δύο τύποι ενδοπνευμονικού shunt, το αληθές και η φλεβική πρόσμιξη (venous admixture). Το αληθές shunt συμβαίνει όταν $V/Q = 0$ (δεν υπάρχει καθόλου αερισμός) και είναι ισοδύναμο με το ανατομικό shunt μεταξύ της δεξιάς και της αριστερής πλευράς της καρδιάς. Η φλεβική πρόσμιξη αντιπροσωπεύει το μέρος εκείνο της ροής του αίματος που δεν εξισορροπείται πλήρως με τα κυψελιδικά αέρια, δηλαδή όταν $0 < V/Q < 1$.

Το ενδοπνευμονικό shunt χαρακτηρίζεται από μη αεριζόμενες περιοχές των πνευμόνων, οι οποίες όμως διατηρούν την αιμάτωσή τους. Χαρακτηριστικό της υποξυγοναιμίας που οφείλεται σε ενδοπνευμονικό shunt είναι η ανθεκτικότητά της στη χορήγηση O_2 με υψηλή FiO_2 και η αυξημένη κυψελιδοτριχοειδική διαφορά O_2 . Κλινικά παραδείγματα αποτελούν το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), η βαριά πνευμονία, οι εκτεταμένες ατελεκτασίες και το οξύ καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Πρέπει να τονιστεί ότι σε περίπτωση που παρατηρείται ανθεκτική στη χορήγηση O_2 υποξυγοναιμία, χωρίς την ύπαρξη παθολογικών διεργασιών του πνευμονικού παρεγχύματος με βάση τις απεικονιστικές μεθόδους, η διαγνωστική σκέψη πρέπει να κατευθύνεται προς το ενδοκαρδιακό shunt.

Συνήθης κατάσταση στους ενήλικες είναι η κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες, διάνοιξη του ωοειδούς τρήματος στο μεσοκολπικό διάφραγμα (περίπου 20 - 25% του υγιούς πληθυσμού)⁽¹⁶⁾.

Διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) Αποτελούν τη συχνότερη αιτία υποξυγοναιμίας (90% των περιπτώσεων) και χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυψελιδοτριχοειδική διαφορά O_2 . Όσο αυξάνονται οι διαταραχές στη σχέση V/Q, τόσο ελαττώνεται η PaO_2 .

Στα νεαρά φυσιολογικά άτομα υπάρχει ομοιογενής κατανομή, με την πλειοψηφία των λειτουργικών μονάδων να έχουν $V/Q = 1$. Με την πρόοδο της ηλικίας αυτή η ομοιόμορφη κατανομή παύει να υφίσταται, με αποτέλεσμα να κυριαρχούν μονάδες με χαμηλό V/Q. Μ' αυτό τον τρόπο εξηγείται η εξάρτηση της PaO_2 από την ηλικία με βάση τον τύπο $PaO_2 = 104,2 - 0,27 \times \text{Ηλικία}$.

Όταν αναπτύσσονται πνευμονικές παθήσεις διαταράσσεται ακόμη περισσότερο η κατανομή V/Q, με αποτέλεσμα να κυριαρχούν μονάδες με χαμηλό ή υψηλό V/Q. Για παράδειγμα σε νόσους των βρόγχων (άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση) κυριαρχούν οι μονάδες με χαμηλό V/Q, εξαιτίας του ελαττωμένου αερισμού. Χαμηλό V/Q μπορεί να προκύψει επίσης από αύξηση της αιμάτωσης σε περιοχές με φυσιολογικό αερισμό. Για παράδειγμα στην πνευμονική εμβολή η υποξαιμία που εμφανίζεται οφείλεται σε επανακατεύθυνση του αίματος από τις προσβληθείσες περιοχές (με υψηλό V/Q εξαιτίας της απόφραξης) προς τις φυσιολογικές περιοχές.

Οι διαταραχές στη σχέση V/Q χαρακτηρίζονται από υποξυγοναιμία, χωρίς όμως να προκαλούν υπερκαπνία. Κάθε φορά που αυξάνει η $PaCO_2$ μετά από διαταραχές που συμβαίνουν στη σχέση V/Q, διεγείρονται οι χημειούποδοχείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του κατά λεπτό αερισμού. Ο αυξημένος αερισμός κατευθύνεται σχεδόν αποκλειστικά προς περιοχές των πνευμόνων που αερίζονται ήδη πολύ καλά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η μερική πίεση του τελικοτριχοειδικού O_2 . Παρόλα αυτά η αύξηση αυτή του τελικοτριχοειδικού O_2 οδηγεί τελικά σε μικρή αύξηση της περιεκτικότητας του αίματος σε O_2 , εξαιτίας της σιγμοειδούς μορφής που έχει η καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης. Τελικά η ανάμιξη του αίματος αυτού με εκείνο που προέρχεται από φτωχά αεριζόμενες περιοχές με χαμηλό V/Q, επιφέρει κάποια βελτίωση στην PaO_2 .

Υπερκαπνία εμφανίζεται τελικά όταν οι αυξημένες ανάγκες για κατά λε-

πτό αερισμό δεν μπορούν να ικανοποιηθούν πλέον από τις δυνατότητες του αναπνευστικού συστήματος. Μ' άλλα λόγια η αυξημένη ζήτηση (υποξυγοναιμία) δεν μπορεί να ικανοποιηθεί από την προσφορά, δηλαδή από την ικανότητα του ασθενούς να αυξήσει το έργο της αναπνοής και την αναπνευστική του ώση, διαμέσου της αποτελεσματικής και επαρκούς κινητοποίησης των χημειούποδοχών και των αναπνευστικών μυών⁽¹⁷⁾.

Η υποξυγοναιμία που αναπτύσσεται σε έδαφος διαταραχών V/Q αντιμετωπίζεται συνήθως με τη χορήγηση επιπλέον O_2 και την αύξηση της FiO_2 . Όσο ηπιότερη η διαταραχή, τόσο πιο εύκολη είναι η διόρθωση της υποξυγοναιμίας. Καθώς όμως οι διαταραχές V/Q επιδεινώνονται, η διόρθωση της υποξυγοναιμίας και επομένως η αύξηση της PaO_2 παρουσιάζει αντίσταση στην αύξηση της FiO_2 . Όταν υπάρχει πολύ σοβαρή διαταραχή V/Q, δεν παρατηρείται σημαντική βελτίωση της υποξυγοναιμίας παρά όταν η FiO_2 ανέλθει πάνω από 0,40.

Στις περιπτώσεις που υπάρχουν σοβαρές διαταραχές V/Q και υπερκαπνία, η χορήγηση O_2 οδηγεί συνήθως σε επιδείνωση της υπερκαπνίας. Αυτό οφείλεται:

- στην επιδείνωση των διαταραχών V/Q,
- στο φαινόμενο Haldane και
- στην κατάργηση του υποξαιμικού ερεθίσματος.

Κατά συνέπεια στους ασθενείς αυτούς συστήνεται η προσεκτική χορήγηση O_2 με ελεγχόμενη FiO_2 , με στόχο τη διατήρηση του κορεσμού στην παλμική οξυμετρία (SpO_2) στο 90 - 92%.

Εξαιτίας του ότι η παραγωγή του CO_2 είναι πολύ γρήγορη και συνεχής, κάθε μεταβολή στην απομάκρυνσή του δια των πνευμόνων, προκαλεί ταχείες μεταβολές στο pH του οργανισμού. Η ρύθμιση της αποβολής του CO_2 δια των πνευμόνων αποτελεί ένα αποτελεσματικό και γρήγορο μέσο διατήρησης της οξεοβασικής ισορροπίας, άσχετα από τη συνολική ποσότητα H^+ που υπάρχει. Αφού όμως ο κυψελιδικός αερισμός μπορεί να μειωθεί μέχρι το μηδέν ή να αυξηθεί μέχρι το 15πλάσιο του φυσιολογικού, μπορεί κανείς εύκολα να αντιληφθεί, το μέγεθος των μεταβολών του pH των υγρών του οργανισμού, μετά από τροποποίηση της δραστηριότητας του αναπνευστικού. Αν τέλος ο κυψελιδικός αερισμός μηδενιστεί, δηλαδή δεν αποβάλλεται καθόλου CO_2 , εξαιτίας καταργήσεως της λειτουργίας της αναπνοής, αρχίζει μία διαδικασία αύξησης της $PaCO_2$ με ρυθμό 3 - 5 mmHg/min μέχρι να επέλθει θάνατος μετά από 4 λεπτά. Βέβαια ο θάνατος δεν επέρχεται εξαι-

τίας της αύξησης της PaCO_2 ή της οξείας αναπνευστικής οξέωσης, αλλά εξαιτίας της υποξίας, η οποία και προκαλείται από την κατανάλωση του 1 περίπου λίτρου O_2 που μπορεί να αποθηκεύσει ο οργανισμός⁽¹⁴⁾.

Το κύριο τελικό προϊόν του οξειδωτικού μεταβολισμού είναι το CO_2 . Αυτό αν και δεν είναι οξύ, όταν αντιδρά μέσα στα ερυθροκύτταρα με το H_2O παρέχει H^+ , με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης, κατά τη γνωστή αντίδραση. Εξαιτίας λοιπόν του ότι οι χημικές αντιδράσεις που οδηγούν στην έκκριση H^+ αρχίζουν από το CO_2 , όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωσή του στο εξωκυττάριο υγρό, τόσο γρηγορότερα προχωρούν αυτές και αυξάνεται ο ρυθμός έκκρισης H^+ . Επομένως κάθε παράγοντας που αυξάνει τη συγκέντρωση του CO_2 , αυξάνει και το ρυθμό έκκρισης των H^+ . Μ' άλλα λόγια η συγκέντρωση των H^+ στον οργανισμό εξαρτάται από τη συγκέντρωση του HCO_3^- στο αίμα, η οποία επηρεάζεται από τα επίπεδα της PaCO_2 και το βαθμό διαστάσεώς του (συγκέντρωση των H^+). Έτσι αν και κατά το μεταβολισμό των κυττάρων παράγονται φυσιολογικά καθημερινά περίπου 16.000 - 22.000 mEq CO_2 (ανάλογα με το ρυθμό μεταβολισμού και ανεξάρτητα από τη δίαιτα), τα ρυθμιστικά συστήματα κυρίως των ερυθροκυττάρων, το μεταφέρουν από τα σημεία παραγωγής στους πνεύμονες, απ' όπου αποβάλλεται, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας.

Δια των πνευμόνων λοιπόν αποβάλλεται όλη η ποσότητα CO_2 που παράγεται καθημερινά, έτσι ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της PaCO_2 γύρω στα 40 mmHg. Το αναπνευστικό κέντρο και τα καρωτιδικά σωματίδια εποπτεύουν την αναπνοή, διότι το πρώτο όντας ευαίσθητο στις μεταβολές του pH και της μερικής πίεσης του CO_2 του εξωκυτταρίου χώρου και το δεύτερο στις μεταβολές της PaO_2 μπορούν και τροποποιούν τις λειτουργίες της αναπνοής, σύμφωνα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού. Σε μεταβολική οξέωση ο κατά λεπτό αερισμός (minute ventilation) μπορεί να αυξηθεί από 5 σε 30 L, με αποτέλεσμα τη μείωση της PaCO_2 και την αύξηση του pH. Αντίθετα σε ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση ο υποαερισμός έχει ως συνέπεια την αύξηση της PaCO_2 (μείωση του pH). Όταν λ.χ. το pH του εξωκυτταρίου χώρου μειωθεί, εξαιτίας μείωσης της συγκέντρωσης των HCO_3^- , το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται, ο ασθενής αποβάλλει μεγαλύτερες ποσότητες CO_2 , οπότε η μερική πίεση του CO_2 στο αίμα και στις κυψελίδες μειώνεται, με αποτέλεσμα να μειώνεται και η συγκέντρωση του H_2CO_3 . Η μεταβολή αυτή τείνει να επαναφέρει το λόγο $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ στα φυσιολογικά του επίπεδα (20/1) και να αποκαταστήσει το pH του αίματος.

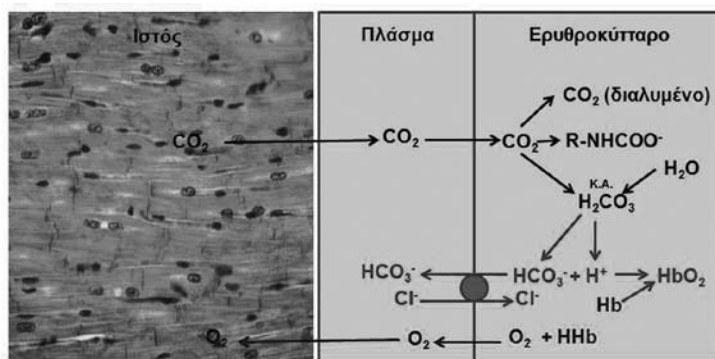
Όταν η τιμή του pH του αίματος είναι υψηλή (αλκάλωση), εξαιτίας μειωμένης πυκνότητας H^+ , η συχνότητα των αναπνοών ελαττώνεται, ενώ τόσο η $PaCO_2$, όσο και η συγκέντρωση του H_2CO_3 του αίματος αυξάνονται.

Οι πνεύμονες ασκούν τις επιδράσεις τους στην οξεοβασική ισορροπία διαμέσου των επιπέδων του CO_2 του αίματος. Η χημική και φυσιολογική επίδραση του CO_2 εξαρτάται από τη μερική του πίεση, η οποία στους πνεύμονες εξαρτάται από τον αριθμό των μορίων του που είναι διαλυμένα και από τη θερμοκρασία και είναι ανεξάρτητη από τη μερική πίεση των άλλων αερίων που υπάρχουν στον ίδιο διαλύτη. Εάν η συγκέντρωση του CO_2 στο αίμα αυξάνεται, υπάρχει αύξηση και της μερικής πίεσης του CO_2 στον κυψελιδικό αέρα και παράλληλη διέγερση του αναπνευστικού κέντρου. Αύξηση της μερικής πίεσης του CO_2 κατά 1 mmHg πάνω από τη φυσιολογική τιμή, αυξάνει τον αερισμό των πνευμόνων κατά 1 - 5 L/min, ενώ ο κυψελιδικός αερισμός δεν επηρεάζεται όταν η μερική πίεση του CO_2 είναι κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα (σε άτομα που βρίσκονται σε εγρήγορση). Η πολύ μεγάλη αυτή ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου εξασφαλίζει την απομάκρυνση του CO_2 από τον οργανισμό, ανάλογα με τις ποσότητες που παράγονται και διατηρεί έτσι την $PaCO_2$ σε σταθερά επίπεδα. Ειδικότερα η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου είναι τόσο μεγάλη ώστε να 2πλασιάζεται ο αερισμός των πνευμόνων, όταν το pH μειώνεται κατά 0,10 μονάδες ή και να μειώνεται στο μισό αν το pH αυξάνεται κατά 0,10. Το δυστύχημα στην περίπτωση της αντιρροπιστικής αναπνευστικής αποκατάστασης του pH βρίσκεται στο ότι δεν μπορεί να επανέλθει στο 7,40, όταν η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας οφείλεται σε εξωπνευμονική αιτία. Διότι παρά τη μεγάλη αποτελεσματικότητα του αναπνευστικού στην αποκατάσταση του pH, η επίδραση αυτή προστατεύει και διατηρεί το pH σε ικανοποιητικά επίπεδα μόνο για λίγες ημέρες, αφού η αρχική ωφέλιμη μεταβολή της $PaCO_2$ μεταβάλλει στη συνέχεια το ρυθμό επαναρρόφησης των HCO_3^- από τους νεφρούς (όπως ήδη αναφέρθηκε), με αποτέλεσμα μεταβολές στα HCO_3^- του αίματος και στο pH. Η τελική καθαρή επίδραση είναι ότι μετά από αρκετές ημέρες το pH του αίματος είναι ίδιο μ' αυτό που υπήρχε πριν την αναπνευστική αντιρρόπηση. Ευτυχώς όμως που οι περισσότερες μορφές σοβαρής μεταβολικής οξέωσης είναι οξείες (διαβητική κετοξέωση, γαλακτική οξέωση, εξωγενής λήψη οξέων κ.ά), οπότε η υποκαπνία που προκαλεί ο υπεραερισμός παρέχει άμεση και αποτελεσματική προστασία, έναντι της μείωσης του $pH^{(18)}$.

Πρέπει να σημειωθεί ότι σε περίπτωση που συμβεί γρήγορη μεταβολή του pH του αίματος από προσθήκη μη πτητικού οξέος ή σε μεταβολή των HCO_3^- του αίματος, το αναπνευστικό κέντρο αντιδρά βραδύτερα, αφού οι κεντρικοί του χημειούποδοχείς είναι σχετικά απομονωμένοι από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έτσι, οι γρήγορες μεταβολές των HCO_3^- του αίματος δεν επηρεάζουν γρήγορα το pH του διαμέσου χώρου του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα οι χημειούποδοχείς να μην αντιλαμβάνονται έγκαιρα τη μεταβολή αυτή. Για το λόγο αυτό η μέγιστη αναπνευστική απάντηση (αντιρροπιστική) σε μία μεταβολική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας επιτυγχάνεται μέσα σε 12 - 24 ώρες, οι δε αντιρροπιστικές μεταβολές της αναπνοής στο χρόνο αυτό είναι πολύ περιορισμένες. Η μέγιστη αντιρροπιστική συμβολή του αναπνευστικού είναι συνήθως η μείωση της PaCO_2 στα 10 - 15 mmHg, η οποία όμως μπορεί να μειωθεί ακόμη περισσότερο (λ.χ. σε ηπατική ανεπάρκεια)⁽¹⁶⁾.

Αντίθετα σε περιπτώσεις γρήγορης εγκατάστασης υπεραερισμού, μειώνονται τα επίπεδα των H^+ στο αίμα, γεγονός που μερικά τουλάχιστον αντιμετωπίζεται με τα ρυθμιστικά διαλύματα. Η γρήγορη εγκατάσταση της υποκαπνίας εγκαθιστά μία νέα κατάσταση στην οξεοβασική ισορροπία μέσα σε 10 λεπτά, η οποία δεν μεταβάλλεται μέσα στις επόμενες δύο ώρες. Όσο η υποκαπνία παραμένει, η ικανότητα των νεφρών για επαναρρόφηση HCO_3^- μειώνεται, οπότε το pH επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτή η νεφρική αντιρροπιστική απάντηση είναι βραδεία και απαιτούνται 3 - 5 ημέρες για να φτάσει στο ανώτερό της επίπεδο.

Μεταφορά CO_2 από τους ιστούς Η οξυγονωθείσα Hb αποδίδει O_2 και μετατρέπεται σε αναχθείσα, η οποία είναι τρεις φορές δραστικότερη από την οξυαιμοσφαιρίνη, όσο αφορά τη σύνδεσή της με το CO_2 . Στους ιστούς το CO_2 εισέρχεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου ενυδατώνεται με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης (που υπάρχει σε αφθονία, σε αντίθεση με το πλάσμα, όπου δεν διαπιστώνεται) και μετατρέπεται σε H_2CO_3 , το οποίο διασπάται σε H^+ και HCO_3^- , με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του CO_2 στο αίμα. Τα περισσότερα HCO_3^- που παράγονται, διαχέονται στο πλάσμα, σε ανταλλαγή με Cl^- , το οποίο εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα (**Εικ. 11**) (έξοδος των HCO_3^- δεν συνοδεύεται από έξοδο κάποιου θετικού ιόντος [Na^+ ή K^+], δεδομένου ότι γι' αυτά η κυτταρική μεμβράνη είναι σχετικά αδιαπέραστη)⁽¹⁷⁾.



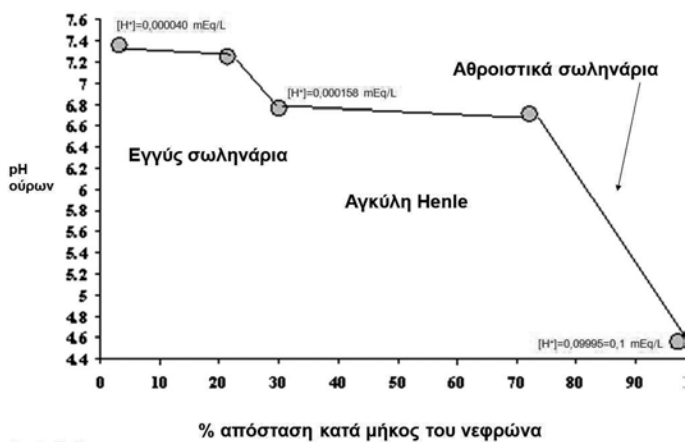
Εικόνα 11: Μεταφορά του CO_2 των ιστών από την Hb. Αρχικά το CO_2 εισέρχεται από τους ιστούς όπου παράγεται στο πλάσμα, όπου αντιδρά με H_2O και παρέχει H_2CO_3 (βραδεία αντίδραση), το οποίο στη συνέχεια διασπάται σε HCO_3^- και H^+ . Στη συνέχεια το HCO_3^- εξέρχεται στο πλάσμα σε ανταλλαγή με Cl^- . Στους ιστούς η Hb αποδίδει εύκολα O_2 και δεσμεύει H^+ (Haldane effect)

5.2. Ο ρόλος των νεφρών

Υπό σταθερές συνθήκες, τα HCO_3^- αναγεννώνται στους νεφρούς με τον ίδιο ρυθμό με τον οποίο καταναλώνονται στη διαδικασία της εξουδετέρωσης των μη πτητικών οξέων που παράγονται κατά το μεταβολισμό. Πράγματι ο ρόλος των νεφρών στη μεταβολική οξέωση είναι να «διατηρούν επαρκή επίπεδα ρυθμιστικών διαλυμάτων στα διαμερίσματα του οργανισμού». Αυτό επιτυγχάνεται:

- με επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO_3^- (συμβαίνει κυρίως στα εγγύς σωληνάκια) και
 - με παραγωγή νέων μορίων HCO_3^- κατά τη διαδικασία οξινοποίησης των ούρων,
- που ολοκληρώνεται με:
- αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας και
 - έκκριση NH_3 .

Τα εγγύς σωληνάκια οξινοποιούν τα ούρα διαμέσου επαναρρόφησης HCO_3^- (και άμεσα με την παραγωγή NH_3 , της οποίας η αποτελεσματικότητα ολοκληρώνεται στα άπω σωληνάκια). Ουσιαστικά όμως η οξινοποίηση των ούρων γίνεται στα άπω σωληνάκια και για το pH τους κυρίως ευθύνονται τα ελεύθερα H^+ που υπάρχουν σ' αυτά σε απειροελάχιστες ποσότητες ($\sim 0,1 \text{ mEq/L}$) (Εικ. 12).



Εικόνα 12: Μεταβολή του pH των ούρων κατά μήκος του ουροφόρου σωληναρίου

5.2.1. Επαναρρόφηση διττανθρακικών

Στους νεφρούς διαμέσου των σπειραμάτων, διηθούνται ελεύθερα τα μόρια που έχουν χαμηλό MB (όπως είναι τα HCO_3^-). Αυτά διέρχονται στο πρόουρο (περίπου 4,5 moles/24ωρο ή 4.500 mEq/24ωρο), ενώ παράλληλα όλη η ποσότητά τους επαναρροφάται στα σωληνάκια, αφού σε φυσιολογικές καταστάσεις δεν διαπιστώνονται στο τελικό ούρο. Το 80 - 90% των HCO_3^- που διηθούνται ελεύθερα στα σπειράματα επαναρροφώνται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, περίπου το 2% στην αγκύλη του Henle (με μηχανισμό αντίστοιχο αυτού που συμβαίνει στα εγγύς σωληνάκια), το 8% στα άπω, ενώ το υπόλοιπο στα αθροιστικά σωληνάκια. Ωστόσο ενώ τα νεφρικά σωληνάκια δεν είναι διαπερατά στα HCO_3^- , διότι είναι μεγάλα και ηλεκτρικά φορτισμένα, μπορεί στην πράξη να επαναρροφηθούν έμμεσα με ειδική διαδικασία (με μεταβολή τους σε CO_2). Με τον τρόπο αυτό τελικά διασώζονται και διατηρούνται τα επίπεδά τους στο αίμα, αφού επιτυγχάνεται επαναρρόφηση της διηθούμενης ποσότητας σε ποσοστό 99,9%. Τονίζεται ότι σε περίπτωση που χάνονταν καθημερινά στα ούρα, ακόμη και μικρή ποσότητα HCO_3^- από αυτά που διηθούνται, πολύ σύντομα θα καταλήγαμε σε εξάντληση της αλκαλικής παρακαταθήκης⁽¹⁹⁾.

Μηχανισμοί σωληναριακής επαναρρόφησης διττανθρακικών Σε φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνονται στα ούρα περίπου 3,50 mEq/min H^+ , ενώ διηθούνται 3,49 mEq/min HCO_3^- . Δηλαδή οι ποσότητες των δύο ιόντων

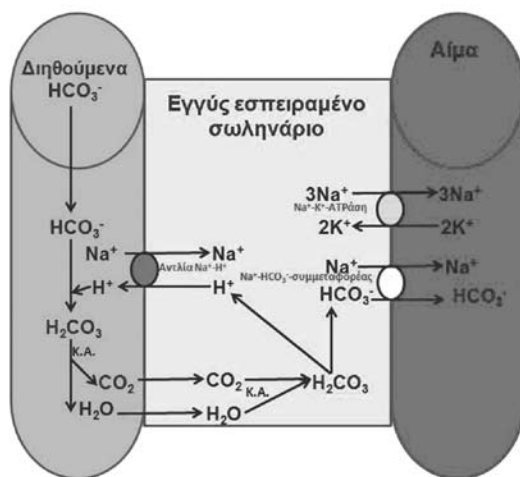
που εισέρχονται στα σωληνάρια είναι σχεδόν ίσες, με αποτέλεσμα να αντιδρούν μεταξύ τους και να αλληλοεξουδετερώνονται, παράγοντας τελικά CO_2 και H_2O . Όταν τα HCO_3^- που διηθούνται στα ούρα ξεπερνούν τις επαναρροφητικές δυνατότητες των νεφρών, τότε διαφεύγουν, συνδεδεμένα με κατιόντα, όπως λ.χ. το Na^+ . Αυτό συμβαίνει διότι οι υγιείς νεφροί μπορούν και επαναρροφούν περίπου 24-26 mEq HCO_3^- ανά L διηθήματος (υπάρχει νεφρικός ουδός επαναρρόφησης για τα HCO_3^- και άρα είναι πεπερασμένη η ικανότητά τους να επαναρροφούν τις ποσότητες που διηθούνται).

Η συνολική ποσότητα της αλκαλικής παρακαταθήκης του οργανισμού είναι περίπου 1.250 mEq. Εάν μετατραπεί όλη σε αλκαλι ή οξύ, από την προσθήκη αλκάλειος ή οξέος, τότε οι νεφροί είναι ικανοί να επαναφέρουν το pH στα υγρά του οργανισμού σε επίπεδα σχεδόν φυσιολογικά, μέσα σε 10-20 ώρες (έχουν τη δυνατότητα να αφαιρούν καθημερινά μέχρι και 500 mEq οξέων ή αλκάλων). Εάν εισέλθουν στον οργανισμό μεγαλύτερες ποσότητες οξέων ή αλκάλων, αυτοί αδυνατούν να τα απομακρύνουν, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οξέωσης ή αλκάλωσης. Έτσι, φαίνεται ότι η πραγματική αξία των νεφρών στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας δεν είναι η ταχύτητα δράσης τους, αλλά η ικανότητά τους να εξουδετερώνουν τα οξέα ή τα αλκάλια που εισέρχονται στον οργανισμό ή που παράγονται κατά το μεταβολισμό σε μεγάλες ποσότητες⁽²⁰⁾.

Πρέπει να τονιστεί ότι από τα 4.500 mEq H^+ που παράγονται καθημερινά, μόνο το 1-2% (70-100 mEq) αποβάλλεται τελικά στα ούρα, διότι το υπόλοιπο 98-99% των H^+ που εκκρίνονται, εμπλέκονται στην επαναρρόφηση των HCO_3^- που διηθήθηκαν. Κάθε φορά δε που εκκρίνεται ένα H^+ στα ούρα, ταυτόχρονα στα σωληναριακά κύτταρα σχηματίζεται μία HCO_3^- , η οποία και επαναρροφάται μαζί με ένα Na^+ . Άρα με τον τρόπο αυτό φαίνεται καθαρά ότι η έκκριση κάθε H^+ συνοδεύεται από επαναρρόφηση ενός μορίου NaHCO_3 και φυσικά δεν υπάρχει με τον τρόπο αυτό κέρδος HCO_3^- . Φαίνεται δηλαδή ότι για κάθε Na^+ που διηθείται, επαναρροφάται και μία HCO_3^- ρίζα, η οποία επιστρέφει στο περισωληναριακό υγρό και στο αίμα, έτσι ώστε να διατηρείται η ηλεκτρική ουδετερότητα).

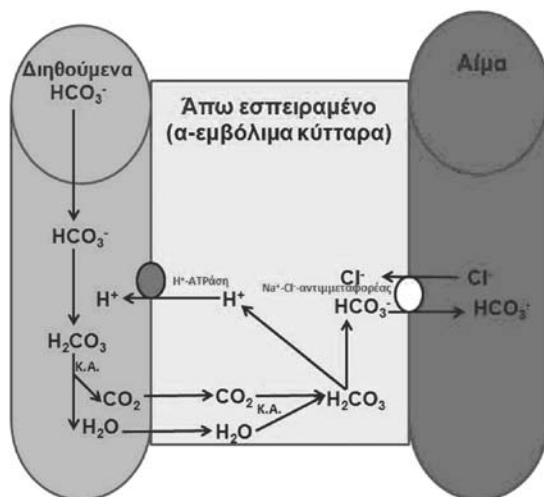
Τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια όπως ήδη αναφέρθηκε επαναρροφούν τουλάχιστον το 80-90% από τα HCO_3^- που διηθούνται καθημερινά. Αυτό συμβαίνει διαμέσου έκκρισης πρωτονίων, από την ελεύθερη (ενδοκυτταρική) επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων σε ανταλλαγή με Na^+ (με την $\text{Na}^+-\text{H}^+-\text{ATPάση}$ κατά τα 2/3) ή διαμέσου της αντλίας $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$ (κατά

το 1/3), όπως επίσης και δια συµµεταφοράς $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$. Αυτό αποτελεί τµήµα της διαδικασίας επαναρρόφησης των Na^+ και συµβάλλει σηµαντικά στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, επειδή το ενδιαφέρον του οργανισµού για τη διατήρηση του ισοζυγίου του Na^+ είναι εντονότερο από το ενδιαφέρον του για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, µε αποτέλεσµα κάθε παράγοντας που επηρεάζει το ισοζύγιο του Na^+ , να επηρεάζει και την οξεοβασική ισορροπία. Αυτό που επίσης πρέπει να τονιστεί είναι ότι στη µη ελεύθερη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων, µε τη βοήθεια της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$, η διαρκής αντιµεταφορά 2Cl^- µε 3Na^+ , διατηρεί σταθερά χαµηλά επίπεδα Na^+ στον ενδοκυττάριο χώρο, σε σχέση µε τον σωληναριακό αυλό. Αποτέλεσµα να εισρέει στα κύτταρα διαρκώς Na^+ και να υπάρχει µία διαρκής ηλεκτρική δυναµική του σωληναριακού χώρου (αφού από εκεί Na^+ διαρκώς διαχέονται προς τον ενδοκυττάριο χώρο), η οποία ευνοεί τελικά την έκκριση H^+ στο σωληναριακό αυλό (Εικ. 13).



Εικόνα 13: Η επαναρρόφηση των HCO_3^- γίνεται περίπου κατά 85% στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Η καθαρή επίδραση της επαναρρόφησης των HCO_3^- είναι ότι επαναρροφάται όλη η ποσότητά τους (µε τη µορφή CO_2) και όλα τα Na^+ . Το H_2O και το CO_2 παράγονται από τη δράση της καρβονικής ανυδράσης στον αυλό των σωληναρίων και στη συνέχεια επαναρροφώνται από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Μέσα σ' αυτά ξαναπαράγεται H_2CO_3 (µε τη δράση της κυτταροπλασµατικής καρβονικής ανυδράσης, το οποίο διασπώµενο παρέχει H^+ (το οποίο εκκρίνεται στον αυλό) και HCO_3^- (το οποίο µε συµµεταφορά επιστρέφει στο αίµα)

Στα αθροιστικά σωληνάκια η ποσότητα των H^+ που εκκρίνεται (στη διαδικασία επαναρρόφησης των HCO_3^-) επιτυγχάνεται με τη βοήθεια μιας H^+ -ΑΤΡάσης (βρίσκεται στην ελεύθερη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων), η οποία παίζει επικουρικό ρόλο σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας. Ειδικότερα η αλδοστερόνη παίζει ρόλο κλειδί στην έκκριση H^+ στα σημεία αυτά των σωληναρίων, αφού διεγείρει άμεσα την H^+ -ΑΤΡάση, όπως και την επαναρρόφηση των Na^+ από τα θεμέλια κύτταρα των σωληναρίων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται έτσι η ηλεκτραρνητικότητα του αυλού των τελευταίων, γεγονός που ευνοεί την έκκριση H^+ (**Εικ. 14**)⁽⁶⁾. Άλλοι μηχανισμοί έκκρισης H^+ στα αθροιστικά σωληνάκια είναι η H^+ - K^+ -ΑΤΡάση. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι η μετακίνηση των Na^+ που είναι θετικά φορτισμένα ιόντα από το σωληναριακό αυλό προς τα κύτταρα κάνει τον αυλό πιο ηλεκτραρνητικό και έτσι προάγεται η απέκκριση των H^+ .



Εικόνα 14: Η επαναρρόφηση των HCO_3^- στα α-εμβόλιμα κύτταρα γίνεται περίπου κατά 15%. Εδώ η διαδικασία στηρίζεται στην έκκριση H^+ (με τη βοήθεια της H^+ -ΑΤΡάσης), τα οποία αντιδρούν με τα διηθούμενα HCO_3^- . Σχηματίζεται στο σωληνάριο H_2CO_3 , το οποίο διασπάται σε CO_2 και H_2O , το οποίο εισέρχεται στο σωληναριακό κύτταρο (με μπλε χρώμα φαίνεται η πορεία των επαναρροφούμενων HCO_3^- του διηθήματος). Εκεί σχηματίζεται και πάλι H_2CO_3 , το οποίο διασπάται σε HCO_3^- (που επαναρροφάται με αντιμεταφορά με Cl^-) και H^+ που και πάλι εκκρίνεται στο σωληναριακό αυλό

Τελικά φαίνεται ότι ενώ στα εγγύς σωληνάρια (αλλά και στην αγκύλη του Henle) η διαδικασία επαναρρόφησης των HCO_3^- γίνεται με έκκριση H^+ (που παράγονται από τη διάσπαση του H_2CO_3), στα άπω σωληνάρια η επαναρρόφηση των HCO_3^- γίνεται με τη βοήθεια της H^+ -ΑΤΡάσης, αν και η H^+ - K^+ -ΑΤΡάση πρέπει να παίζει ένα μικρό ρόλο, ιδιαίτερα σε καλιοπενικές καταστάσεις. Στη διαδικασία αυτή τα HCO_3^- που επαναρροφώνται ανταλλάσσονται με Cl^- και η επαναρρόφηση αυτή δεν σχετίζεται άμεσα με την επαναρρόφηση των Na^+ .

Όσο αφορά την καρβονική ανυδράση των σωληναριακών κυττάρων, αυτή δρα σε τρία διαφορετικά σημεία και με τον τρόπο αυτό εξυπηρετεί την επαναρρόφηση των HCO_3^- . Έτσι:

- η κυτταροπλασματική καρβονική ανυδράση σχηματίζει H_2CO_3 από το H_2O και το CO_2 ,
- η καρβονική ανυδράση της ελεύθερης επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων (σωληναριακή), η οποία επιταχύνει τη μετατροπή των H_2CO_3 σε CO_2 και H_2O και στη συνέχεια την επαναρρόφηση του CO_2 και
- η καρβονική ανυδράση που βρίσκεται στην περισωληναριακή μεμβράνη των σωληναριακών κυττάρων (μη ελεύθερη επιφάνεια), διευκολύνει την έξοδο των HCO_3^- .

Η αναστολή δράσης του ενζύμου αυτού σε οποιοδήποτε σημείο κι αν βρίσκεται, μειώνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- . Εκτός από τα σωληναριακά κύτταρα των νεφρών η καρβονική ανυδράση βρίσκεται σε πολύ μεγάλες πυκνότητες στα ερυθροκύτταρα και στους πνεύμονες.

Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση των διπτανθρακικών Ποικίλοι παράγοντες επιδρούν στα εγγύς σωληνάρια και επηρεάζουν την επαναρρόφηση των HCO_3^- , όπως:

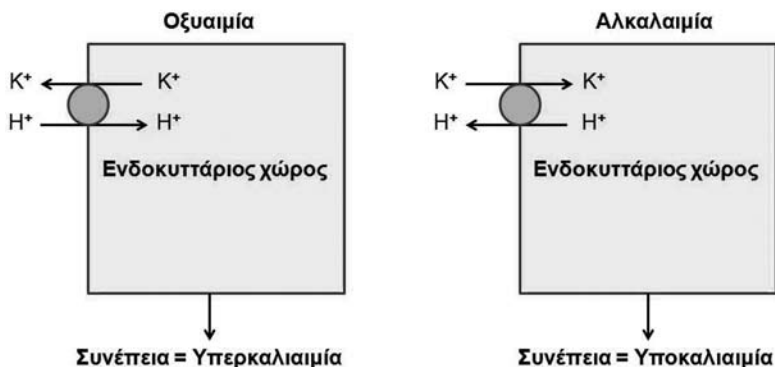
- η διηθούμενη ποσότητά τους,
- το ενδοκυττάριο pH,
- ο εξωκυττάριος όγκος υγρών,
- η PaCO_2 ,
- η συγκέντρωση των Cl^- στον ορό και
- διάφορες ορμόνες.

Όταν η *συγκέντρωση των HCO_3^-* στο αίμα μεταβάλλεται, τότε και το διηθούμενο φορτίο αλλάζει και βέβαια είναι πάντοτε ίσο με το γινόμενο του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR) επί τη συγκέντρωση των

HCO_3^- του αίματος. Αν ο εξωκυττάριος όγκος υγρών και άλλες παράμετροι (λ.χ. το pH του αίματος) είναι σταθεροί, τότε το φορτίο των HCO_3^- που διηθείται επαναρροφάται εξ ολοκλήρου στα σωληναριακά κύτταρα, αυτή δε η επαναρρόφηση συνδέεται στενά με την αντίστοιχη του Na^+ , ειδικά όσο αφορά τα εγγύς σωληνάρια. Αυτό δείχνει ότι η επαναρρόφηση των HCO_3^- στο σημείο αυτό δεν λειτουργεί στο μέγιστο δυνατό επίπεδο και ότι όταν είναι απαραίτητο, μπορεί να αυξηθεί ακόμη περισσότερο, γεγονός που σημαίνει ότι αύξηση του GFR δεν συνοδεύεται από εμφάνιση HCO_3^- στα ούρα.

Παράγοντες που μεταβάλλουν το ενδοκυττάριο pH, μεταβάλλουν και τη σωληναριακή επαναρρόφηση των HCO_3^- . Η μείωση του ενδοκυττάριαου pH αυξάνει τα διαθέσιμα για έκκριση H^+ , οπότε η επαναρρόφηση των Na^+ , τα οποία βρίσκονται στον αυλό των εγγύς σωληναρίων επιτυγχάνεται κυρίως σε ανταλλαγή με H^+ . Αντίθετα σε αλκαλαιμία δεν εκκρίνονται (κατακρατούνται) H^+ , επειδή ο οργανισμός τα έχει ανάγκη, με αποτέλεσμα την εκλεκτική έκκριση K^+ (απώλεια K^+), γεγονός που οδηγεί πιθανότατα σε υποκαλιαιμία.

Η *χρόνια υποκαλιαιμία* αυξάνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- , πιθανά διαμέσου μεταβολής του ενδοκυττάριαου pH (η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από μετακίνηση K^+ από τον ενδοκυττάριαο στον εξωκυττάριαο χώρο, με αντίστοιχη είσοδο H^+ στα κύτταρα). Χαμηλό ενδοκυττάριαο K^+ σχετίζεται με αυξημένη έκκριση H^+ , κατάσταση που αναγνωρίζεται πολύ δύσκολα, επειδή το K^+ του ορού μπορεί να είναι φυσιολογικό, ακόμη κι όταν τα επίπεδά του στον ενδοκυττάριαο χώρο έχουν μειωθεί σημαντικά (**Εικ. 15**). Η υπερκαλιαιμία μειώνει την καθαρή έκκριση οξέων, με αποτέλεσμα την κατακράτηση H^+ , που ευνοεί την εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης. Σε ορισμένους ασθενείς με υπερκαλιαιμία (εξαιτίας υποαλδοστερονισμού), η συνοδός μεταβολική οξέωση μπορεί να διορθωθεί μόνο με τη μείωση του K^+ του ορού. Σε οξέωση από οργανικά οξέα (λ.χ. γαλακτικό, β-υδροξυβουτυρικό) δεν υπάρχει σταθερά η αντίστροφη σχέση μεταξύ pH και K^+ ορού. Οι λόγοι γι' αυτό δεν είναι ξεκάθαροι, ίσως όμως σχετίζονται με το γεγονός ότι τα οργανικά οξέα, παράγονται φυσιολογικά στον ενδοκυττάριαο χώρο.



Εικόνα 15: Σχέση οξέωσης και αλκάλωσης με το K^+ του ορού

Η κατάσταση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου, επίσης επηρεάζει την επαναρρόφηση των HCO_3^- στα εγγύς σωληνάκια. Η μείωση δηλαδή του δραστικού όγκου κυκλοφορίας ασκεί σημαντικές επιδράσεις πάνω στην έκκριση των H^+ από τους νεφρούς και δεν εξαρτάται από την οξεοβασική ισορροπία. Αυτό συμβαίνει διότι κατά την υπογκαιμία ο οργανισμός προσπαθεί να επαναρροφήσει όσο γίνεται περισσότερα Na^+ από το διήθημα, έτσι ώστε τελικά να καταφέρνει να μειώσει την πυκνότητά τους στα ούρα πάρα πολύ (5 mEq/L). Εάν λοιπόν τα Na^+ του διηθήματος φυσιολογικά είναι 145 mEq/L και τα Cl^- 105 mEq/L, τότε μόνο τα 105 mEq/L Na^+ μπορούν να επαναρροφηθούν μαζί με Cl^- . Αφού όμως μόνο τα Cl^- αποτελούν τα ανιόντα του διηθήματος που βρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες, τα επιπλέον Na^+ που περιέχονται σ' αυτό πρέπει να επαναρροφηθούν με παράλληλη έκκριση H^+ ή K^+ (για διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας). Έτσι σε υπογκαιμία φαίνεται ότι όταν επιτυγχάνεται η μέγιστη επαναρρόφηση των Na^+ , εκκρίνονται μεγαλύτερες ποσότητες H^+ . Αυτό σημαίνει ότι παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες HCO_3^- , τα οποία ακολουθούν κατά την επαναρρόφηση τα Na^+ . Δηλαδή σε υπογκαιμία επαναρροφώνται Na^+ σε ανταλλαγή με H^+ , οπότε τα πρώτα διέρχονται στον περισωληνιακό χώρο μαζί με HCO_3^- για διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας, με αποτέλεσμα να εξοικονομούνται HCO_3^- , χωρίς να υπάρχει όριο στη νεφρική έκκριση των H^+ και στην επαναρρόφηση των HCO_3^- και αντίθετα σε υπερογκαιμία συμβαίνει μείωση της επαναρρόφησης των HCO_3^- και των Na^+ .

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η επαναρρόφηση των Na^+ σε περιπτώ-

σεις μεταβολής του ενδαγγειακού όγκου έχει σημαντική κλινική σημασία, αφού η προσπάθεια διατήρησης του όγκου συμβαίνει σε βάρος του pH του αίματος. Η διόρθωση βέβαια της μεταβολικής αλκάλωσης σε περιπτώσεις υπογκαιμίας, απαιτεί τη χορήγηση μόνο των απαραίτητων για επαναρρόφηση Cl^- , με τη μορφή διαλυμάτων NaCl ή HCl ή αν υπάρχει και υποκαλιαιμία με τη μορφή διαλυμάτων KCl .

Όταν η PaCO_2 μειώνεται (υπεραερισμός), η επαναρρόφηση των HCO_3^- του διηθήματος επίσης μειώνεται και αντίθετα, όταν η PaCO_2 αυξάνεται (υποαερισμός), η επαναρρόφηση των HCO_3^- αυξάνεται. Αυτή η επίδραση είναι εντονότερη κυρίως κατά τη χρόνια μεταβολή των επιπέδων της PaCO_2 και όχι κατά την οξεία. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για τις επιδράσεις αυτές δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ορισμένοι θεωρούν ότι η περίσσεια του CO_2 στα κύτταρα σχετίζεται με μεγαλύτερη ενδοκυττάρια παραγωγή HCO_3^- , ενώ άλλοι βρήκαν την εξήγηση αυτή πολύ απλή και θεώρησαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση του CO_2 στο αίμα διεγείρει τη $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-ATPάση}$ ή κάποια άλλη αντλία να εκκρίνει περισσότερα H^+ , αφού στην κατάσταση αυτή υπάρχει μείωση του ενδοκυττάριου pH.

Υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ συγκέντρωσης Cl^- του ορού και ρυθμού επαναρρόφησης των HCO_3^- που διηθούνται στα εγγύς σωληνάκια. Το φαινόμενο αυτό ίσως οφείλεται στην πολύ καλή σχέση που υπάρχει στο αίμα μεταξύ συγκέντρωσης HCO_3^- και Cl^- . Στις περισσότερες περιπτώσεις, όταν η συγκέντρωση των Cl^- του ορού μειώνεται ή αυξάνεται, η συγκέντρωση των HCO_3^- αυξάνεται ή μειώνεται αντίστοιχα και αντίθετα, όταν η συγκέντρωση των HCO_3^- μειώνεται ή αυξάνεται, η συγκέντρωση των Cl^- αυξάνεται ή μειώνεται αντίστοιχα. Θεωρείται ότι αυτή η σχέση έχει την εξήγησή της στην αρχή διατήρησης του εξωκυττάριου όγκου υγρών και άρα στην ισορροπία όσο αφορά τα επίπεδα των Na^+ , γεγονός που είναι πολύ σημαντικό για τη διατήρηση του οργανισμού στη ζωή. Έτσι, αφού τα Na^+ επαναρροφώνται για να διατηρείται ο εξωκυττάριος όγκος, η ηλεκτρική ουδετερότητα εξασφαλίζεται με την επαναρρόφηση Cl^- ή HCO_3^- ως συνοδών ανιόντων.

Εκτός από τα παραπάνω και ορισμένες ορμόνες επηρεάζουν την επαναρρόφηση των HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Αύξηση στον ορό της συγκέντρωσης των κορτικοειδών (νόσος Cushing), οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης των διηθούμενων HCO_3^- , ενώ αντίθετα η μείωσή τους (νόσος Addison), συνοδεύεται από μείωση της επαναρρόφησης των

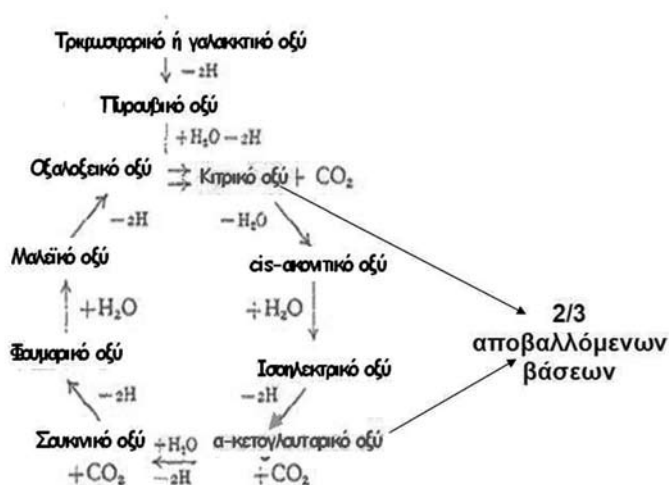
HCO_3^- που διηθήθηκαν. Ίσως η επίδραση αυτή να μη σχετίζεται μόνο με τη σωληναριακή μεταφορά των Na^+ και K^+ , αλλά να οφείλεται και σε αύξηση της μεταφοράς των H^+ , εξαιτίας απ' ευθείας επίδρασης των κορτικοειδών. Επίσης οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές ενεργοποιούν την ανταλλαγή Na^+-H^+ , με αποτέλεσμα την αποβολή μεγαλύτερων ποσοτήτων H^+ . Η αγγειοτενσίνη-II διαπιστώθηκε ότι αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της επαναρρόφησης των HCO_3^- στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Αυτή η επίδραση μπορεί να συντηρήσει μία μεταβολική αλκάλωση, σε περιπτώσεις ασθενών με υπογκαιμία και υποχλωραιμία, όπως λ.χ. μετά από εμέτους. Η παραθορμόνη αναστέλλει την επαναρρόφησή τους στα εγγύς σωληνάρια (αν και η υπερασβεσταιμία αυξάνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- στο σημείο αυτό). Η αλδοστερόνη επιδρά στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων και προάγει την έκκριση των H^+ με τρεις τρόπους:

- διεγείροντας απ' ευθείας την αντλία έκκρισής τους,
- διαμέσου της ανάγκης που υπάρχει για διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας, εξαιτίας της αυξημένης επαναρρόφησης των Na^+ που προκαλεί και
- δια της υποκαλσιμίας που επίσης προκαλεί.

5.2.2. Απομάκρυνση μη πτητικών οξέων

Εκτός από την επαναρρόφηση των HCO_3^- που διηθούνται, οι νεφροί παράγουν και «νέα» μόρια. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει κατά τη διάρκεια έκκρισης (απομάκρυνσης) οξέων δια των νεφρών, των οποιών η ποσότητα που παράγεται και απομακρύνεται καθημερινά είναι ίδια με την παραγόμενη ποσότητα HCO_3^- . Συνήθως παράγεται 1 mEq/kgΣΒ/24ωρο ή περίπου 70 - 100 mEq HCO_3^- /24ωρο (ανάλογα με την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκωμάτων) και αναπληρώνουν αυτά που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής των ενδογενών οξέων. Τονίζεται ότι η καθημερινή παραγωγή H^+ δε μπορεί να μειωθεί κάτω από 30 mEq, ακόμη και σε περιπτώσεις στέρξης τροφής, προφανώς εξαιτίας μεταβολισμού των ενδογενών πρωτεϊνών (άσχετα από την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκωμάτων, ένα φυσιολογικό άτομο συνθέτει υποχρεωτικά καθημερινά 4 gr λευκώματος/kgΣΒ κατά τον κυτταρικό του μεταβολισμό). Αντίστοιχα σε άτομα που τρέφονται κυρίως με λαχανικά συμβαίνουν δύο κύρια χαρακτηριστικά. Πρώτα απ' όλα αν και η προσλαμβανόμενη ποσότητα πρω-

τεϊνών είναι φυσιολογική, αυτή περιέχει μικρότερη ποσότητα θειικών και φωσφορικών, τα οποία και αποτελούν την πηγή αντίστοιχων οξέων, οπότε τα H^+ που παράγονται στον οργανισμό εξαιτίας της τροφής είναι μειωμένα. Δεύτερον, προσλαμβάνονται με τη δίαιτα αυτή περισσότερα HCO_3^- κυρίως επειδή αυτή περιέχει μεγάλες ποσότητες οργανικών οξέων, τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ σε HCO_3^- (Εικ. 16). Έτσι η δίαιτα αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη HCO_3^- , οπότε στους νεφρούς διηθείται μεγαλύτερη ποσότητα από τα ιόντα αυτά, με αποτέλεσμα τα περισσότερα H^+ να αποβάλλονται στα εγγύς σωληνάκια κατά την επαναρρόφηση των HCO_3^- . Τελικά έτσι εξηγείται γιατί οι χορτοφάγοι έχουν HCO_3^- και όχι τιτλοποιήσιμη οξύτητα ή NH_4^+ .



Εικόνα 16: Μεταβολισμός προσλαμβανόμενων βάσεων

Σε περιπτώσεις φόρτισης του οργανισμού με πρόσθετες ποσότητες οξέων, όπως συμβαίνει σε μεταβολική οξέωση, οι νεφροί αυξάνουν την ποσότητα των οξέων που αποβάλλουν και ταυτόχρονα την ποσότητα HCO_3^- που παράγουν και επαναρροφούν.

Οι νεφροί λοιπόν έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν τα μη πτητικά οξέα, γεγονός που φαίνεται από τη διαφορά που υπάρχει στο σύνθετες pH του αίματος ($pH = 7,40$) και των ούρων ($pH = 6$). Η απομάκρυνση των οξέων δια των νεφρών γίνεται όπως ήδη αναφέρθηκε με έκκριση:

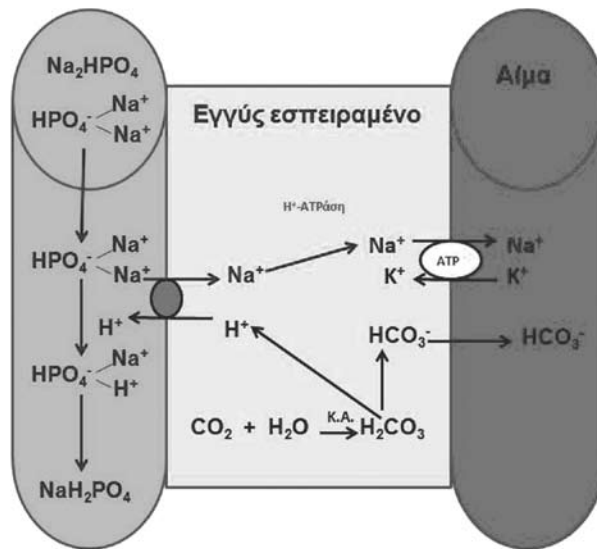
- τιτλοποιήσιμων οξέων και

■ αμμωνίου (NH_4^+)

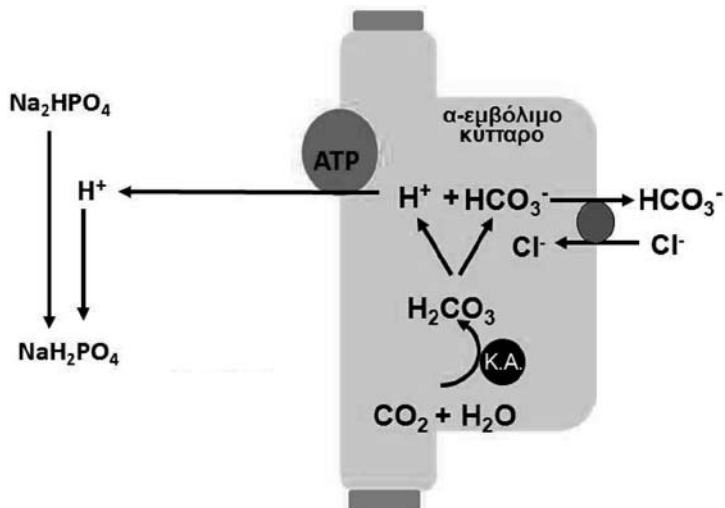
Τα τιτλοποιήσιμα οξέα αποτελούν τα πρωτόνια που απομακρύνονται δια των νεφρών μαζί με ρυθμιστικά διαλύματα. Η ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν *ελεύθερα πρωτόνια* είναι περιορισμένη, γεγονός που φαίνεται και από την πολύ μικρή συγκέντρωσή τους στα ούρα ($< 0,1 \text{ mEq}$), ακόμη κι όταν αυτά είναι πολύ όξινα ($\text{pH} = 4,4$). Όμως τα ρυθμιστικά διαλύματα των ούρων (κυρίως τα φωσφορικά) συμβάλλουν στην απομάκρυνση των οξέων, κατόπιν συνδέσεώς τους με τα H^+ . Σε φυσιολογικές συνθήκες, περίπου το 1/3 των οξέων που απομακρύνονται δια των νεφρών αποβάλλονται ως τιτλοποιήσιμα οξέα, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 διαμέσου έκκρισης NH_4^+ . Η ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν NH_4^+ , σε συνθήκες φόρτισης του οργανισμού με οξέα, είναι ποσοτικά πολύ μεγαλύτερη από την ικανότητα που έχουν να εκκρίνουν τιτλοποιήσιμα οξέα. Η έκκριση του NH_4^+ αποτελεί το μηχανισμό που ευθύνεται για την απέκκριση των πολύ μεγάλων ποσοτήτων μη πτητικών οξέων, τα οποία παράγονται σε μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως είναι η διαβητική κετοξέωση κ.ά.

5.2.2.1. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα

Ο ένας από τους δύο μηχανισμούς παραγωγής νέων μορίων HCO_3^- που στοχεύουν στην αποκατάσταση των ποσοτήτων τους που καταναλώνονται για την εξουδετέρωση των οξέων που παράγονται καθημερινά στον οργανισμό είναι και η διαδικασία έκκρισης τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Ο μηχανισμός σύνθεσης HCO_3^- είναι παρόμοιος με εκείνον που παρατηρείται κατά τη διαδικασία επαναρρόφησης των HCO_3^- , δηλαδή κι εδώ το H_2CO_3 σχηματίζεται στα σωληναριακά κύτταρα και τα μεν H^+ στα οποία διασπάται εκκρίνονται μέσα στο σωληναριακό αυλό, τα δε HCO_3^- επιστρέφουν στο αίμα (**Εικ. 17,18**).



Εικόνα 17: Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας από τους νεφρούς στο εγγύς σωληνάριο



Εικόνα 18: Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας από τους νεφρούς στα άπω σωληνάρια

Τιτλοποιήσιμη οξύτητα είναι η ποσότητα των H^+ που υπάρχει στα ούρα σε συνδυασμό με βασικά ρυθμιστικά διαλύματα που διηθούνται σ' αυτά, εκτός από NH_4^+ . Τα φωσφορικά αποτελούν σε φυσιολογικές καταστάσεις

το κύριο ρυθμιστικό διάλυμα δια του οποίου αποβάλλεται τιτλοποιήσιμη οξύτητα (90%). Ειδικότερα τονίζεται ότι στο φυσιολογικό pH του αρχικού διηθήματος των ούρων που είναι ίσο με 7,4, η αναλογία $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ είναι 1/4, ενώ μετά το εγγύς σωληνάριο (όπου κυρίως επαναρροφώνται τα HCO_3^-) το pH του διηθήματος μειώνεται στα 6,8, οπότε η σχέση $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ γίνεται ίση με 1/1. Όσο λοιπόν στη συνέχεια οξινοποιείται το περιεχόμενο των σωληναρίων (εξαιτίας επαναρρόφησης των HCO_3^- και έκκρισης των H^+), το ουδέτερο μονόξινο φωσφορικό άλας (Na_2HPO_4) μετατρέπεται στο δισόξινο (NaH_2PO_4). Όταν επιτευχθεί το κατώτερο pH των ούρων (περίπου 4,4), όλα τα μόρια του Na_2HPO_4 μετατρέπονται σε NaH_2PO_4 , οπότε η επιπλέον προσθήκη ακόμη και μικρής ποσότητας H^+ , οδηγεί σε γρήγορη μείωση του pH. Η ποσότητα της ισχυρής βάσης (NaOH) που χρειάζεται για να επαναφέρει το pH των ούρων στο 7,4 (που αποτελεί το pH του πρόουρου), είναι ίση με την ποσότητα του τιτλοποιήσιμου οξέος που εκκρίθηκε στα ούρα. Και στις δύο περιπτώσεις (εγγύς και άπω σωληναριακά κύτταρα) τα νεοσχηματιζόμενα HCO_3^- , επαναρροφώνται στον περισωληναριακό χώρο και στη συνέχεια μαζί με Na^+ που επίσης επαναρροφήθηκαν εισέρχονται στο αίμα.

Εκτός από τα ανόργανα οξέα στον οργανισμό παράγονται και πολλά οργανικά. Αυτά μπορεί να μεταβολιστούν σε CO_2 και H_2O ή ακόμη μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη γλυκονογένεση. Βέβαια υπό φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή και η χρήση τους ταυτόχρονα δεν οδηγεί σε αύξηση των H^+ (μεταβολικά H^+). Εξάιρεση αποτελούν το ουρικό οξύ και η κρεατινίνη, τα οποία αποτελούν τελικά προϊόντα του μεταβολισμού, τα οποία προσφέρουν H^+ αν και αυτό δεν συμβάλλει ιδιαίτερα στη μεταβολή της οξεοβασικής ισορροπίας. Άλλα οργανικά οξέα που παράγονται κατά το μεταβολισμό είναι το ισοβαλερικό, το μεθυλγλουταρικό, το μεθυλακετοξικό, το προπιονικό, το μεθυλμαλονικό, το γλουταρικό κ.ά. Όμως οργανικά οξέα μπορούν να παραχθούν σε ορισμένες περιπτώσεις σε ιδιαίτερα αυξημένες ποσότητες, οπότε οι νεφροί αδυνατούν να τα απομακρύνουν με αποτέλεσμα τη μεταβολική οξέωση. Τέτοιες περιπτώσεις είναι η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος κατά την αναερόβια γλυκόλυση και ακετοξικού οξέος κατά τη μη πλήρη οξειδωση των λιπών.

Παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας Υπάρχει διαφορά μεταξύ οξινοποίησης των ούρων και αποβολής H^+ διαμέσου των νεφρών. Η ικανότητα του οργανισμού να μειώνει το pH των

ούρων (οξινοποίηση), δεν εκφράζει υποχρεωτικά και τη συνολική ποσότητα H^+ που αποβάλλεται. Έτσι, αν 10πλασιαστεί η ποσότητα των φωσφορικών στα ούρα, 10πλασιάζεται η ποσότητα των H^+ που απομακρύνονται διαμέσου των νεφρών ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα, όμως δεν παρατηρείται καμία μεταβολή στο pH των ούρων.

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα των τιτλοποιήσιμων οξέων, που απομακρύνονται δια των ούρων είναι:

- τα ρυθμιστικά τους διαλύματα και
- η σταθερά διαστάσεώς τους.

Όσο αφορά την αύξηση των διαθέσιμων ποσοτήτων των ρυθμιστικών διαλυμάτων του διηθήματος των ούρων, που παρατηρείται σε οξυαιμία, αυτή εκδηλώνεται με αυξημένη έκκριση φωσφορικών και συνοδεύεται από αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Φαίνεται δηλαδή ότι κάτω από τις συνθήκες που περιγράφηκαν, μπορούν να εκκριθούν περισσότερα H^+ ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα μόνο σε περίπτωση που διηθούνται περισσότερα μόρια φωσφορικών στα σπειράματα.

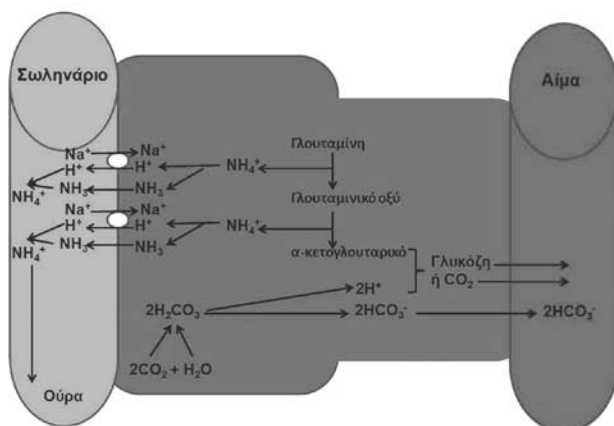
Έχοντας ως δεδομένο ότι το pH του πρόουρου είναι 7,4 και ότι τα φωσφορικά έχουν $pK = 6,8$, τα τελευταία μπορούν και δέχονται πολύ περισσότερα H^+ , απ' ό,τι μπορούν άλλα ρυθμιστικά διαλύματα με χαμηλότερη pK . Έτσι ανά mEq ρυθμιστικού διαλύματος ούρων, εκκρίνεται περισσότερη τιτλοποιήσιμη οξύτητα, όταν πρόκειται για τα φωσφορικά, έναντι της κρεατινίνης, η οποία έχει $pK = 4,97$. Γενικά όταν η pK των ρυθμιστικών διαλυμάτων είναι πολύ κοντά στο κατώτερο pH των ούρων, η συνολική ποσότητα H^+ που μπορούν να δεχτούν, είναι πολύ μικρότερη από την ποσότητα H^+ που μπορεί να δεχτεί η αντίστοιχη ποσότητα φωσφορικών που έχουν υψηλότερη pK .

5.2.2.2. Έκκριση αμμωνίου

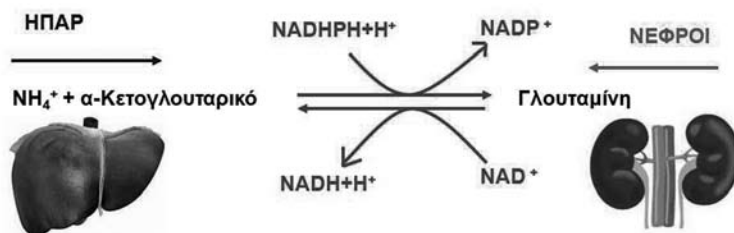
Εάν η τιτλοποιήσιμη οξύτητα ήταν ο μόνος μηχανισμός έκκρισης H^+ , οι ποσότητες που θα μπορούσαν να αποβληθούν, θα ήταν πολύ περιορισμένες. Είναι λοιπόν προφανές ότι υπάρχει και ένας δεύτερος μηχανισμός αποβολής H^+ και παραγωγής νέων μορίων HCO_3^- προς αποκατάσταση αυτών που καταναλώθηκαν κι αυτή είναι η διαδικασία σύνθεσης και έκκρισης NH_4^+ . Όταν δηλαδή οι υπόλοιποι νεφρικοί μηχανισμοί ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας παραμένουν σταθεροί, η αύξηση της παραγωγής

NH_4^+ από τους νεφρούς, οδηγεί σε μεγαλύτερη απέκκριση οξέων. Αντίθετα η αναστολή παραγωγής της περιορίζει την ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν οξέα⁽²¹⁾.

Σήμερα υποστηρίζεται ότι κυρίως στα εγγύς σωληνάρια (αλλά και σ' όλα τα τμήματα του σωληναρίου) η γλουταμίνη μεταβολιζόμενη με τη βοήθεια της γλουταμινάσης (η δραστηριότητά της αυξάνεται σε οξέωση και μειώνεται σε αλκάλωση) σε γλουταμινικό οξύ παρέχει 2NH_4^+ (και όχι NH_3) και στη συνέχεια με τη βοήθεια της γλουταμινικής αφυδρογονάσης παρέχει άλλα 2NH_4^+ μαζί με α-κετογλουταρικό οξύ (**Εικ. 19**), το οποίο μεταβολίζεται σε HCO_3^- (δύο μόρια NH_4^+ και ένα α-κετογλουταρικού μπορούν να σχηματίσουν ένα μόριο γλουταμινικού, ενώ δύο μόρια α-κετογλουταρικού μπορούν να μεταβολιστούν σε δύο μόρια HCO_3^-) (**Εικ. 20**). Η ποσότητα των HCO_3^- που παράγονται κατά την αντίδραση αυτή σημειώνεται ότι δεν αποτελεί κέρδος HCO_3^- αφού αντίστοιχη ποσότητα HCO_3^- χρησιμοποιήθηκε στο ήπαρ για παραγωγή γλουταμίνης από NH_4^+ και α-κετογλουταρικό οξύ (**Εικ. 20**). Η ποσότητα του NH_4^+ που αποβάλλεται στα ούρα καθημερινά, είναι 10-20 φορές μεγαλύτερη από αυτή που υπάρχει στο πρόουρο (διήθημα). Αυτό σημαίνει ότι το NH_4^+ σχηματίζεται στους νεφρούς και εισέρχεται στο σωληναριακό υγρό με κάποιο εκκριτικό μηχανισμό. Ερέθισμα για την παραγωγή NH_4^+ από τους νεφρούς αποτελεί η παρουσία οξέων σε αυξημένες ποσότητες (εκτός από το ανθρακικό και το φωσφορικό), είτε αυτά προέρχονται από εξωγενή λήψη ή από ενδογενή παραγωγή⁽²²⁾.



Εικόνα 19: Παραγωγή NH_4^+ από γλουταμινικό οξύ στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα



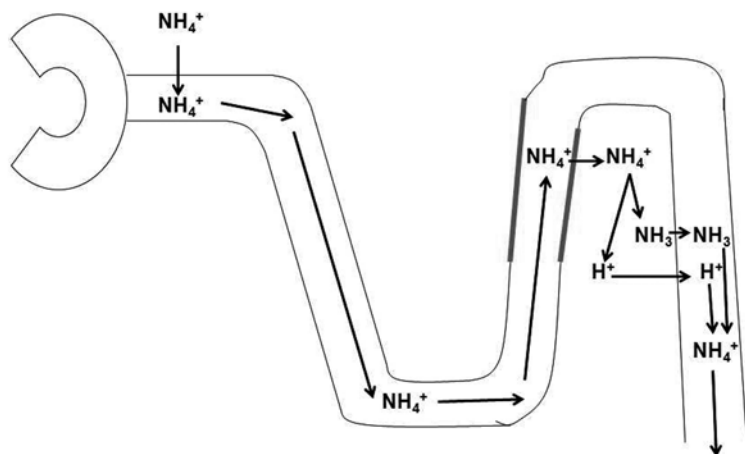
Εικόνα 20: Σχέση γλουταμίνης, NH_4^+ και HCO_3^- (α -κετογλουταρικού)

Πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη διαδικασία έκκρισης του NH_4^+ στο σωληναριακό αυλό. Έτσι το NH_4^+ μπορεί να πάρει τη θέση του H^+ στη διαδικασία ανταλλαγής του με Na^+ στην ελεύθερη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων. Η μεταφορά του NH_4^+ που παράγεται στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα είναι ουσιώδης για το καθαρό κέρδος νέων HCO_3^- . Διαταραχή στη μεταφορά προκαλείται όταν τα NH_4^+ παρακάμπτουν τη νεφρική φλέβα, όπως συμβαίνει στην ηπατική σύνθεση της ουρίας, η οποία μειώνει το καθαρό κέρδος HCO_3^- .

Το NH_4^+ λοιπόν που είναι μη λιποδιαλυτό μόριο και παράγεται κατά το μεταβολισμό της γλουταμίνης κυρίως στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, τα εγκαταλείπει (από την ελεύθερή τους επιφάνεια), με τη βοήθεια του Na^+ - H^+ -αντιμεταφορέα ή του Na^+ - NH_4^+ -αντιμεταφορέα. Αντίθετα η NH_3 των εγγύς σωληναριακών κυττάρων που είναι λιποδιαλυτή και προέρχεται από τη διάσπαση του NH_4^+ σε NH_3 και H^+ , μπορεί και διαχέεται, τόσο προς τη σωληναριακή, όσο και προς την περισωληναριακή επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Το NH_4^+ του σωληναριακού αυλού στη συνέχεια επαναρροφάται με διαδικασία συμμεταφοράς στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (το τμήμα αυτό δεν είναι διαπερατό στην NH_3) (**Εικ. 21**). Τα NH_4^+ που επαναρροφώνται στα κύτταρα αυτά θέτουν σε λειτουργία ένα μηχανισμό πολλαπλασιαστή αντίρροπων ροών, ο οποίος διατηρεί διαρκώς υψηλή τη συγκέντρωση NH_3 στο μυελό (διάμεσο χώρο), διότι η NH_3 εξέρχεται από τα κύτταρα στον περισωληναριακό χώρο. Σε αντίθεση δε με ότι συμβαίνει στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, τα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων είναι διαπερατά στην NH_3 , όπου η υψηλή συγκέντρωσή της στο μυελό του νεφρού (που δημιουργήθηκε προηγούμενα) είναι υπεύθυνη για την κλίση που υπάρχει μεταξύ διαμέσου χώρου (υψηλή) και σωληναριακού αυλού (διαχέεται NH_3 προς τον σωληναριακό

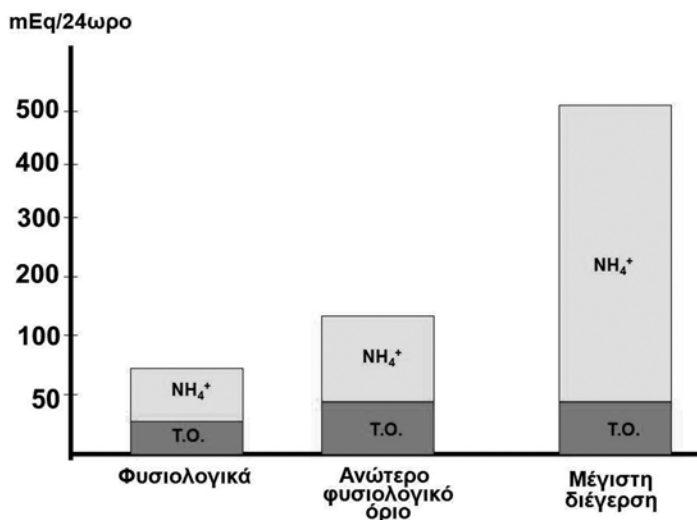
αυλό). Στο pH του σωληναριακού αυλού η NH_3 μετατρέπεται γρήγορα στο μη λιποδιαλυτό NH_4^+ , το οποίο εγκλωβίζεται στο σωληναριακό αυλό και με τον τρόπο αυτό διαρκώς μειώνεται η ποσότητά της, οπότε συνεχίζει να υφίσταται η διαφορά κλίσης γι' αυτή μεταξύ περισωληναριακού χώρου και σωληναριακού αυλού (**Εικ. 21**).

Τελικά μεγάλες ποσότητες του NH_4^+ που παράγονται από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα και εκκρίνονται στο διάμεσο χώρο, συσσωρεύονται στο νεφρικό μυελό, αφού πρώτα σχεδόν ολόκληρη η ποσότητα αυτή μεταφέρεται ενεργητικά στη μυελώδη μοίρα του παχέος τμήματος της αγκύλης του Henle (60-70% της ποσότητας που παρήχθη), κυρίως υπό τη μορφή NH_3 (**Εικ. 21**).



Εικόνα 21: Σύνθεση, έκκριση και επαναρρόφηση NH_4^+

Φυσιολογικά εκκρίνονται στα ούρα 30-50 mEq NH_4^+ /24ωρο. Όμως σε οξέωση σημαντικού βαθμού, η ποσότητα αυτή 10πλασιάζεται (περίπου 500 mEq/24ωρο), χωρίς να μεταβάλλεται το pH των ούρων. Παρατηρήθηκε δηλαδή ότι σε οξέωση εκτός από τη μικρή αύξηση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, υπάρχει κυρίως αύξηση της αποβολής NH_4^+ (**Εικ. 22**). Αντίθετα, όταν υπάρχει ανάγκη αποβολής αλκάλων, τότε η παραγωγή και η αποβολή του NH_4^+ από τους νεφρούς περιορίζονται σημαντικά⁽²³⁾.



Εικόνα 22: Φυσιολογικά τα 2/3 της αποβαλλόμενης ποσότητας οξέων επιτυγχάνεται με την NH_3 και το 1/3 με την βοήθεια της τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Σε οξέωση αυξάνει ελαφρά η δυνατότητα αποβολής οξέων με τιτλοποιήσιμη οξύτητα (διότι αυξάνει ο εξωκυττάριος φωσφόρος λόγω της οξέωσης), αλλά κυρίως αυξάνει η παραγωγή και αποβολή NH_3 (10πλασιάζεται)

Σε περιπτώσεις παρατεταμένης μεταβολικής οξέωσης, οι νεφροί εμφανίζουν κατάλληλες προσαρμοστικές λειτουργίες, έτσι ώστε να αυξάνεται η δυνατότητα παραγωγής NH_4^+ και να φτάνει στο ανώτερο επίπεδο μέσα σε 3-5 24ωρα (με την πρόοδο του χρόνου αυξάνει ουσιαστικά η δραστηριότητα της γλουταμινάσης). Θεωρείται ότι η χρόνια μεταβολική οξέωση προσαρμόζει τους νεφρούς στην αυξημένη παραγωγή NH_4^+ . Ενώ το ίδιο συμβαίνει και στην οξεία αναπνευστική οξέωση, όπου υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη νεφρικής απέκκρισης οξέων (για να αυξηθούν τα HCO_3^- του αίματος και να μετριαστεί η μείωση του pH από την υψηλή PaCO_2), αντίθετα στη χρόνια αναπνευστική οξέωση η ανάγκη αποβολής οξέων από τους νεφρούς, είναι ανάλογη με αυτή που χρειάζεται ο οργανισμός για την απέκκριση του φορτίου των οξέων του.

Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή και έκκριση NH_4^+ Το pH των ούρων, η ποσότητα της γλουταμίνης που είναι διαθέσιμη για μεταβολισμό, η χρονιότητα της οξέωσης, η σχέση μεταξύ περισωληναριακής ροής αίματος και σωληναριακού υγρού (πρόουρου), η μάζα των σωληναριακών κυττάρων που ευθύνονται για την παραγωγή NH_4^+ , ο GFR και η

ποσότητα του Na^+ που προσφέρεται για επαναρρόφηση στα σωληνάρια, επηρεάζουν την έκκριση του NH_4^{+} ⁽⁷⁾.

Ειδικότερα η παραγωγή του NH_4^+ μειώνεται σε περιπτώσεις μείωσης του *GFR*. Ακόμη, σε πιο προχωρημένα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας, όπου διαπιστώνεται και βλάβη της μυελώδους μοίρας των νεφρών, διαταράσσεται και ο σχηματισμός των αντίρροπων ροών, με αποτέλεσμα να μειώνεται η κλίση της NH_4^+ μεταξύ διαμέσου χώρου του μυελού των νεφρών και των αθροιστικών σωληναρίων, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της έκκρισης NH_4^+ .

Σε φυσιολογικές καταστάσεις αλλά και σε *μεταβολική οξέωση*, υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ pH ούρων και συνολικής ποσότητας NH_4^+ που εκκρίνεται σ' αυτά. Όσο πιο όξινα είναι τα ούρα, τόσο πιο μεγάλη ποσότητα NH_4^+ εκκρίνεται.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι είναι πιθανό ο έλεγχος παραγωγής του NH_4^+ να εξαρτάται από το ρυθμό εισόδου της *γλουταμίνης* στα μιτοχόνδρια. Στην περίπτωση της οξέωσης διεγείρεται η διείσδυση της γλουταμίνης μέσα στα μιτοχόνδρια, ώστε η ποσότητα του NH_4^+ που εκκρίνεται στα ούρα να είναι μεγαλύτερη, έναντι αυτής που εκκρίνεται σε φυσιολογικές καταστάσεις, άσχετα από το pH των ούρων. Αν δηλαδή το σωληναριακό υγρό παραμένει πολύ όξινο για μεγάλο χρονικό διάστημα, ο σχηματισμός του NH_4^+ αυξάνεται σταθερά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2-3 24ώρων, οπότε φτάνει η παραγωγή της στο 10πλάσιο. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή του από τα σωληναριακά κύτταρα και αποτελεί ένα πολύ σημαντικό προσαρμοστικό μηχανισμό, ο οποίος καθιστά ικανό τον οργανισμό να αποβάλλει αυξημένες ποσότητες H^+ κατά τη διάρκεια της οξέωσης.

Η νεφρική παραγωγή NH_4^+ δεν ρυθμίζεται μόνο από τις μεταβολές των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας, αλλά και από τις οξείες ή χρόνιες αιτίες αύξησης των *επιπέδων του K^+* του οργανισμού. Έτσι η υπερκαλιαιμία αναστέλλει τη νεφρική παραγωγή NH_4^+ από τη γλουταμίνη, ενώ αντίθετα η υποκαλιαιμία διεγείρει την παραγωγή NH_4^+ από τους νεφρούς. Σε διάφορες υπερκαλιαιμικές καταστάσεις με υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός) η καταστολή παραγωγής NH_4^+ (εξαιτίας υπερκαλιαιμίας), ευθύνεται μερικά τουλάχιστον για τη δημιουργία της οξέωσης.

Όμως και οι μεταβολές της PaCO_2 επηρεάζουν την παραγωγή NH_4^+ . Έτσι σε αναπνευστική οξέωση (αύξηση της PaCO_2), επιτείνεται η αποβολή

H^+ (στα εγγύς και άπω σωληνάρια) με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή και επαναρρόφηση HCO_3^- . Το φαινόμενο αυτό συνοδεύεται και από παροδική αύξηση της παραγωγής και έκκρισης NH_4^+ , με ταυτόχρονη παραγωγή νέων HCO_3^- . Συνέπεια αυτών είναι να διατηρούνται τα HCO_3^- στο αίμα υψηλά, γεγονός που είναι χαρακτηριστικό της μεταβολικής αλκάλωσης ή της αντιρρόπησης της αναπνευστικής οξέωσης.

Ακριβώς τα αντίθετα συμβαίνουν σε αναπνευστική αλκάλωση, όπου η έκκριση H^+ στα εγγύς και άπω σωληνάρια μειώνεται, οπότε μειώνεται και η παραγωγή και επαναρρόφηση των HCO_3^- . Η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από παροδική μείωση της έκκρισης NH_4^+ και της σύνθεσης HCO_3^- . Έτσι τελικά στο πλάσμα διατηρούνται χαμηλά επίπεδα HCO_3^- , γεγονός που διαπιστώνεται σε μεταβολική οξέωση και σε αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης.

5.2.2.3. Σχέση έκκρισης τιτλοποιήσιμης οξύτητας και αμμωνίου

Σε φυσιολογικές καταστάσεις παράγονται καθημερινά 70-100 mEq μη πτητικών οξέων, τα οποία πρέπει να απομακρυνθούν δια των νεφρών ως NH_4^+ ή ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα. Σε περιπτώσεις αρρυθμιστού σακχαρώδη διαβήτη, είναι δυνατό να υπάρχει υπερπαραγωγή μη πτητικών οξέων, κυρίως του β-υδροξυβουτυρικού. Αυτό οδηγεί σε πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη έκκριση NH_4^+ . Η pK του β-υδροξυβουτυρικού οξέος είναι λίγο μικρότερη απ' αυτή της κρεατινίνης, γι' αυτό και είναι λιγότερο αποτελεσματικό ρυθμιστικό διάλυμα από τα φωσφορικά και την κρεατινίνη. Κατά τη διάρκεια όμως της διαβητικής κετοξέωσης η ενδογενής παραγωγή β-υδροξυβουτυρικού οξέος είναι πολύ μεγάλη, όπως επίσης και η ποσότητά του που διηθείται στα σπειράματα. Υπό τις συνθήκες αυτές καθίσταται βασικό ρυθμιστικό διάλυμα των ούρων και στην περίπτωση αυτή η τιτλοποιήσιμη οξύτητα εμφανίζεται κυρίως ως β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Η συμβολή βέβαια του NH_4^+ στην απομάκρυνση των H^+ είναι πολύ μεγάλη και οπωσδήποτε πολύ μεγαλύτερη από αυτή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας⁽²⁴⁾.

Σε χρόνιες νόσους, οι οποίες συνοδεύονται από μείωση της νεφρικής μάζας και λειτουργικότητας, υπάρχει σχετική μείωση της έκκρισης τιτλοποιήσιμης οξύτητας, ενώ η μείωση της παραγωγής NH_4^+ είναι πολύ μεγαλύτερη. Αυτό οφείλεται στο ότι η τιτλοποιήσιμη οξύτητα εξαρτάται από

την έκκριση των ρυθμιστικών διαλυμάτων στα ούρα, τα οποία παραμένουν σχεδόν φυσιολογικά (εκτός κι αν περιορίζονται από τη χρήση φωσφοροδесμευτικών φαρμάκων), ακόμη και σε πολύ προχωρημένες νεφρικές βλάβες. Όμως σε νεφρική ανεπάρκεια και η παραγωγή του NH_4^+ περιορίζεται πάρα πολύ και φυσικά η συμβολή της στην αποβολή των H^+ στην κατάσταση αυτή είναι πολύ μικρή (**Εικ. 23**).

Ποσότητες τιτλοποιήσιμης οξύτητας και αμμωνίου που αποβάλλονται σε διάφορες καταστάσεις	
Κλινική κατάσταση	mEq H^+ ούρων/24ωρο
Υγιείς	
H^+ συνδεδεμένο με NH_4^+	30-50
H^+ ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα	10-30
Διαβητική κετοξέωση	
H^+ συνδεδεμένο με NH_3	300-500
H^+ ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα	75-250
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
H^+ συνδεδεμένο με NH_4^+	0,5-15
H^+ ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα	2-20

Εικόνα 23: Ποσότητες τιτλοποιήσιμης οξύτητας και NH_4^+ που αποβάλλονται σε διάφορες καταστάσεις

5.3. Ο ρόλος του ήπατος στη νεφρική αποβολή του NH_4^+

Το ήπαρ είναι ίσως το σημαντικότερο όργανο που εμπλέκεται στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Καθημερινά από το μεταβολισμό των αμινοξέων παράγονται σ' αυτό HCO_3^- και NH_4^+ . Σε μία φυσιολογική δίαιτα που περιέχει 100 gr λευκώματος/24ωρο, παράγονται από τα ουδέτερα αμινοξέα περίπου 1.000 mEq HCO_3^- και 1.000 mEq NH_4^+ , διότι αυτά περιέχουν από μία καρβοξυλική και μία αμινική ομάδα. Η υψηλή pK του NH_4^+ (9,2), όμως δεν επιτρέπει να διασπαστεί αυτό και να δώσει H^+ , τα οποία θα αδρανοποιούσαν τα HCO_3^- , με αποτέλεσμα ο μεταβολισμός των αμινοξέων τελικά να αλκαλοποιούσε τον οργανισμό. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο οργανισμός έχει δύο προβλήματα προς επίλυση, δηλαδή έχει να απαλλαγεί:

- από το άλκαλι (HCO_3^-) και
- από το πολύ τοξικό NH_4^+ .

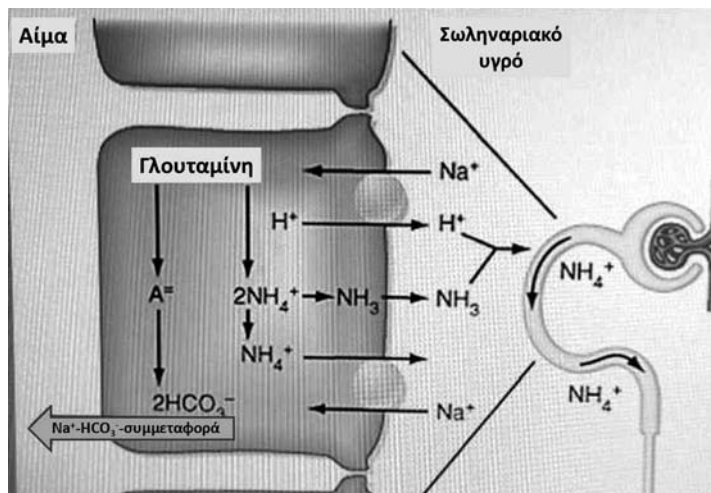
Και τα δύο μπορεί να τα πετύχει ταυτόχρονα με την ηπατική σύνθεση

ουρίας στον κύκλο του Krebs-Henseleit, με κατανάλωση σημαντικών ποσοτήτων ενέργειας. Ειδικότερα σ' αυτό τον κύκλο με τη δράση αντλίας που εξαρτάται από το ATP, μεταφέρεται H^+ από το NH_4^+ στο HCO_3^- κατά την παρακάτω αντίδραση:



Όμως ο οργανισμός έχει κι έναν άλλο τρόπο απαλλαγής από το NH_4^+ , που είναι η νεφρική του αποβολή, η οποία συμβάλλει στην αποκατάσταση της αλκαλικής παρακαταθήκης. Ειδικότερα στο ήπαρ ενώ για κάθε NH_4^+ που μετατρέπεται σε ουρία καταναλώνεται και ένα μόριο HCO_3^- (ευνοείται η διαδικασία αυτή σε αλκαλαιμία), αντίθετα αυτό δεν συμβαίνει για κάθε NH_4^+ που αποβάλλεται από τους νεφρούς (αφού έχει μετατραπεί σε γλουταμίνη), γεγονός που συμβαίνει σε οξυαιμία. Ειδικότερα, η νεφρική αποβολή του NH_4^+ ισοδυναμεί με καθαρό κέρδος HCO_3^- στο ήπαρ. Δηλαδή, ο ακριβής ρόλος της νεφρικής αποβολής NH_4^+ είναι να διατηρεί την εναλλακτική οδό απομάκρυνσης του NH_4^+ , που διαφέρει απ' αυτόν της παραγωγής ουρίας⁽²⁵⁾.

Ο ρόλος λοιπόν της γλουταμίνης στην παραπάνω διαδικασία είναι ότι δρα ως μη τοξικός μεταφορέας του NH_4^+ προς τους νεφρούς. Τα HCO_3^- που καταναλώνονται για την παραγωγή γλουταμίνης στη συνέχεια απελευθερώνονται στους νεφρούς κατά το μεταβολισμό του κετογλουταρικού και δεν παίζουν κανένα ρόλο κέρδους στην καθαρή εξοικονόμηση HCO_3^- (αναπληρώνουν αυτά που καταναλώθηκαν για να παραχθεί η γλουταμίνη). Φαίνεται λοιπόν ότι η νεφρική αποβολή NH_4^+ προκαλεί έμμεσα την διατήρηση στο ήπαρ ίσης ποσότητας HCO_3^- , δηλαδή αυτής που δεν καταναλώθηκε παράλληλα με την NH_4^+ (**Εικ. 23**).



Εικόνα 23: Μεταβολισμός γλουταμίνης

Μία άλλη επίσης σημαντική συμβολή του ήπατος στη ρύθμιση της οξεο-βασικής ισορροπίας είναι και η παραγωγή μορίων με ρυθμιστική ικανότητα (buffers), όπως είναι η λευκωματίνη και το ουρικό.

5.4. Ο ρόλος του γαστρεντερικού σωλήνα

Η συνολική ποσότητα υγρών του γαστρεντερικού σωλήνα που πρέπει να απορροφηθεί καθημερινά είναι ίση με το άθροισμα της ποσότητας που προσλαμβάνεται (περίπου 1,5 L) και εκείνης που εκκρίνεται διαμέσου των διαφόρων γαστρεντερικών εκκρίσεων, δηλαδή περίπου 8-9 L. Περίπου 6,5-7,5 L από την ποσότητα αυτή απορροφώνται από το λεπτό έντερο και μόνο 1,5 L διέρχεται καθημερινά από την ειλεοσυφλική βαλβίδα στο παχύ έντερο. Τα υγρά που φτάνουν στο παχύ έντερο περιέχουν περίπου 135 mEq/L κατιόντων ($\text{Na}^+=125 \text{ mEq/L}$, $\text{K}^+=10 \text{ mEq/L}$) και 135 mEq/L ανιόντων ($\text{HCO}_3^-=75 \text{ mEq/L}$ και $\text{Cl}^-=60 \text{ mEq/L}$). Τόσο ο όγκος, όσο και το περιεχόμενο των υγρών αυτών του παχέος εντέρου όσο προχωρούν κατά μήκος του, συνεχώς μειώνονται και χάνονται περίπου 100 ml $\text{H}_2\text{O}/24\text{ωρο}$. Τελικά, στα κόπρανα περιέχονται 130 mEq/L κατιόντων ($\text{Na}^+=90 \text{ mEq/L}$ και $\text{K}^+=40 \text{ mEq/L}$), ενώ τα ανιόντα είναι περίπου 45 mEq/L ($\text{HCO}_3^-=30 \text{ mEq/L}$ και $\text{Cl}^-=15 \text{ mEq/L}$), όπου η συγκέντρωση των HCO_3^- αυξάνει ακόμη περισσότερο από την έκκρισή τους και από τα τοιχωματικά κύτταρα του παχέος εντέ-

ρου (σε πραγματικούς αριθμούς η απώλεια 100 ml υγρών στο παχύ έντερο περιέχει 115 mEq/L πραγματικών και μη HCO_3^- , δηλαδή περίπου 11,5 mEq). Αυτό συμβαίνει διότι η χολή, τα παγκρεατικά υγρά και τα επιθηλιακά κύτταρα του ειλεού συμπεριφέρονται με τρόπο αντίθετο απ' αυτόν που συμπεριφέρονται τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, δηλαδή εκκρίνουν στον αυλό του εντέρου HCO_3^- και ταυτόχρονα κερδίζονται H^+ που επιστρέφουν στο αίμα⁽²⁶⁾.

Δεν πρέπει όμως να λησμονείται και το χάσμα ανιόντων των κοπράνων ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ > \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$), το οποίο οφείλεται στη δράση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου (ζύμωση) πάνω στους μη απορροφήσιμους υδατάνθρακες, κατά την οποία παράγεται πλήθος οργανικών οξέων, τα οποία εξουδετερώνουν τα HCO_3^- και μετατρέπουν το NaHCO_3 λ.χ. σε βουτυρικό Na^+ (το οποίο στον οργανισμό μετατρέπεται σε HCO_3^-). Βέβαια αυτά τα οργανικά οξέα περιορίζονται πολύ όταν οι υδατάνθρακες που φτάνουν στο παχύ έντερο είναι μειωμένοι (δΐαιτα) ή όταν τα βακτηρίδια του εντέρου είναι μειωμένα εξαιτίας λήψεως αντιβιοτικών. Η απώλεια των οξέων των ζυμώσεων μειώνει το χάσμα ανιόντων των κοπράνων και επιτρέπει περισσότερα HCO_3^- να αποβάλλονται δια των κοπράνων⁽⁴⁾.

Σιέλος Φυσιολογικά παράγονται 800-1.500 ml σιέλου το 24ωρο (0,5 ml/min). Ο σιέλος παράγεται από τις αδενοκυψέλες, ενώ τα HCO_3^- από τους σιελοφόρους πόρους (απ' όπου διέρχεται για να εκκριθεί). Κατά την πορεία του σιέλου διαμέσου των πόρων αυτών γίνεται ενεργητική επαναρρόφηση Na^+ σε ανταλλαγή με K^+ (επαναρροφάται περισσότερο Na^+ σε σχέση με το εκκρινόμενο K^+), οπότε ο ενδοκυττάριος χώρος γίνεται ηλεκτρικώς αρνητικός. Αυτό οδηγεί σε παθητική επαναρρόφηση Cl^- . Όμως στην αρχική μείρα των σιελοφόρων πόρων εκκρίνονται ενεργητικά HCO_3^- και επαναρροφώνται Cl^- . Ο σιέλος τελικά περιέχει 15 mEq/L Cl^- , 30 mEq/L K^+ και 50-70 mEq/L HCO_3^- .

Γαστρικές εκκρίσεις Οι γαστρικοί αδένες εκκρίνουν HCl , διαδικασία κατά την οποία παράγονται HCO_3^- , τα οποία προστίθενται στην αλκαλική παρακαταθήκη. Ο στόμαχος παράγει καθημερινά περίπου 150 mEq NaHCO_3 , ποσότητα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά. Έτσι, αν κάποιος φέρει ρινογαστρικό καθετήρα και διεγερθεί η έκκριση γαστρικού υγρού με πενταγαστρίνη, σε περίπτωση που δεν λαμβάνει αναστολείς των H_2 -υποδοχέων της ισταμίνης, θα αφαιρούνται όλες οι ποσότητες HCl που θα παράγονται και ταυτόχρονα θα κερδίζονται οι αντίστοιχες ποσότητες

HCO_3^- στην κυκλοφορία. Έτσι σε μεταβολική οξέωση η ταυτόχρονη ύπαρξη ρινογαστρικού καθετήρα συμβάλλει στη βελτίωση της οξέωσης (έτσι αποφεύγεται η φόρτιση με Na^+ από την πιθανή ανάγκη για θεραπευτική χορήγηση NaHCO_3)⁽⁶⁾.

Παγκρεατικές εκκρίσεις Καθημερινά εκκρίνονται περίπου 1.000 ml παγκρεατικών υγρών. Οι παγκρεατικές αδενοκυψέλες εκκρίνουν πεπτικά ένζυμα και οι μικροί και μεγαλύτεροι εκφορητικοί πόροι μεγάλες ποσότητες NaHCO_3 . Η συγκέντρωση των HCO_3^- όταν το πάγκρεας διεγερθεί για παραγωγή παγκρεατικού υγρού, μπορεί να φτάσει και στα 150 mEq/L (6πλάσια της συγκέντρωσης του ορού).

Για να εκκριθεί όμως το αλκαλικό παγκρεατικό υγρό πρέπει να εκκριθεί η σεκρετίνη (εκκριματίνη) από το βλεννογόνο του 12/δακτύλου και της νήστιδας, όταν στο λεπτό έντερο φτάνει το πολύ όξινο περιεχόμενο του στομάχου. Η σεκρετίνη λοιπόν διεγείρει κυρίως την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων διαλύματος NaHCO_3 από το επιθήλιο των πόρων και σχεδόν καθόλου την έκκριση ενζύμων. Η συγκέντρωση του Cl^- στα παγκρεατικά υγρά είναι μικρή. Όπως αναφέρθηκε σκοπός της έκκρισης των HCO_3^- από το πάγκρεας είναι η εξουδετέρωση του όξινου περιεχομένου του στομάχου που φτάνει στο 12/δάκτυλο κατά την παρακάτω αντίδραση:



Με τον τρόπο αυτό το όξινο περιεχόμενο του στομάχου εξουδετερώνεται στο 12/δάκτυλο και αναστέλλεται έτσι η δράση του γαστρικού υγρού και εξασφαλίζεται το κατάλληλο pH για τη δράση των παγκρεατικών ενζύμων.

Χολή Η χολή παράγεται συνεχώς από το ήπαρ (600-1.200 ml/24ωρο) και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη (μπορεί και αποθηκεύει 20-60 ml χολής, αν και μπορεί να αποθηκεύσει ακόμη και την ποσότητα χολής που εκκρίνεται σε 12 ώρες, δηλαδή περίπου 450 ml, επειδή το H_2O , το Cl^- , το Na^+ και οι περισσότεροι από τους άλλους ηλεκτρολύτες απορροφώνται συνεχώς ενεργητικά από το βλεννογόνο της, επέρχεται η συμπύκνωση των άλλων συστατικών της, όπως των χολικών αλάτων, της χοληστερόλης και της χολερυθρίνης). Στη χολή κατά τη διαδρομή της μέσα στα χοληφόρα αγγεία προστίθεται δευτερογενώς ένα υδαρές έκκριμα που περιέχει Na^+ και HCO_3^- (αυτό ορισμένες φορές αυξάνει την αρχική ποσότητα της χολής κατά 100%). Η έκκριση αυτή διεγείρεται από τη σεκρετίνη.

Λεπτό έντερο Τα επιθηλιακά κύτταρα των κρυπτών (κρύπτες Lieberkuhn) παράγουν καθημερινά τα εντερικά υγρά (περίπου 1.800 ml 24ωρο), τα οποία έχουν ελαφρά αλκαλικό pH (7,5 - 8), επαναρροφώνται γρήγορα από τις λάχνες και δεν περιέχουν πεπτικά ένζυμα (αυτά βρίσκονται μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, όπως πεπτιδάσες, λακτάση, λιπάση που δρουν στα βασικά θρεπτικά συστατικά μόλις απορροφηθούν). Πιθανότατα τα υγρά αυτά εκκρίνονται διάμεσου:

- ενεργητικής έκκρισης Cl^- από τα κύτταρα των κρυπτών και
- ενεργητικής έκκρισης HCO_3^- .

Η έκκριση των ιόντων αυτών και ιδιαίτερα του Cl^- προκαλεί ηλεκτρική έλξη Na^+ και όλα μαζί προκαλούν ωσμωτική έλξη H_2O .

Στα περισσότερα τμήματα του λεπτού εντέρου το Cl^- μεταφέρεται με παθητική διάχυση. Η μεταφορά του Na^+ διάμεσου του επιθηλίου δημιουργεί ηλεκτραρνητικότητα στο χυμό και ηλεκτροθετικότητα στη βασική πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι κατά μήκος αυτής της ηλεκτρικής κλίσης, κινούνται Cl^- ακολουθώντας τα Na^+ .

Τα επιθηλιακά όμως κύτταρα του περιφερειακού τμήματος του ειλεού και του παχέος εντέρου έχουν ειδική ικανότητα να επανααρροφούν ενεργητικά Cl^- . Η επαναρρόφηση αυτή γίνεται μ' έναν αυστηρά αλληλένδετο μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς, κατά τον οποίο εκκρίνεται ίση ποσότητα HCO_3^- . Το πλεονέκτημα αυτού του μηχανισμού είναι η εξασφάλιση HCO_3^- για την εξουδετέρωση των όξινων προϊόντων της μικροβιακής δραστηριότητας, ιδιαίτερα στο παχύ έντερο.

Παχύ έντερο Ο βλεννογόνος που παχέος εντέρου επενδύεται (όπως εξ άλλου και το λεπτό) από τις κρύπτες του Lieberkuhn (χωρίς την παρουσία λαχνών) και τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία ουσιαστικά δεν περιέχουν ένζυμα. Το κύριο έκκριμα του εντερικού βλεννογόνου είναι η βλέννη, που περιέχει μεγάλες ποσότητες HCO_3^- (ενεργητική μεταφορά).

Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου έχει πολύ μεγάλη ικανότητα ενεργητικής επαναρρόφησης Na^+ και η διαφορά δυναμικού που δημιουργεί η επαναρρόφηση αυτή του Na^+ προκαλεί επαναρρόφηση και του Cl^- . Ακόμη, όπως και στην περιφερική μοίρα του λεπτού εντέρου, στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου γίνεται ενεργητική έκκριση HCO_3^- και ταυτόχρονα ενεργητική επαναρρόφηση μιας μικρής πρόσθετης ποσότητας Cl^- .

6. Βιβλιογραφία

1. Eccles R. Electrolytes body fluids and acid base balance. Edward Arnold, London, 1993.
2. Halpenin ML, Goldstein MB. Acid-base physiology. In: Fluid, electrolyte and acid-base emergencies, eds. Halpenin ML, Goldstein MB, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 2-39.
3. Jamson JL, Loscalzo J. Harrison's's nephrology and acid-base disorders. McGraw Hill, New York, 2nd Edition, 2012.
4. Remer T, Manz F. Dietary protein as a modulator of the renal net acid excretion capacity: evidence that an increased protein intake improves the capability of the kidney to excrete ammonium. J Nutr Biochem 1995; 6: 431-437.
5. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance. Eur J Nutr 2001; 40: 214-220.
6. Lote CJ. Principles of renal physiology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 4th Edition 2000.
7. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th Edition, 2001.
8. Thomson WST, Adams JF, Cowan RA. Clinical acid-base balance. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, 1997.
9. Halperin M, Kamel K, Goldstein M. Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem base approach 4th Edition, 2010.
10. Hamm L, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. Am J Physiol 1987; 253: F595-F605.
11. Fernandez P, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role of body buffers. Kidney Int 1989; 36: 747-752.
12. Bushinsky D, Parker WR, Alexander KM, Krieger NS. Metabolic, but not respiratory, acidosis increases bone PGE(2) levels and calcium release. Am J Physiol 2001; 281: F1058-F1066.
13. Bushinsky D, Parker WR, Alexander KM, Krieger NS. Mechanism of proton-induced bone calcium release: calcium carbonate dissolution. Am J Physiol 1987; 253: F998-F1005.
14. West JB. Gas exchange. In: West JB, eds. Pulmonary Pathophysiology the essentials 3rd edition, Williams and Wilkins 1987: 19-41.

15. Hughes J.M.B. Pulmonary gas exchange. In: Eur. Respir Mon 2005; 31; 106-126.
16. Sue DY, Vintch JRE. Respiratory failure. In: Bogard FS, Sue DY, Vintch JRE Current diagnosis and treatment in critical care, 3rd edition Mc-Graw Hill, 2008: 247-313.
17. Wood LDH. The pathophysiology and differential diagnosis of acute respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH, eds. Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw Hill, 2005: 417-426.
18. Dantzker DR. Pulmonary gas exchange. In: Dantzker DR, eds. Cardiopulmonary Critical Care. 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders 1991: 35-43.
19. Koeppen BM, Stanton BA. Renal physiology. Mosby Physiology Monograph Series, St Luis, 3rd Edition 2001.
20. Reddi AS. Essentials of renal physiology, College Book Publishers, L.L.C., East Hanover, NJ 1999.
21. Gurthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. Ann Rev Nutrition 1995; 15: 133-159
22. McNamara J, Worthley LIG. Acid-base balance: Part I. Physiology. Critical Care Resuscitation 2001; 3: 181-187.
23. Willatts SM. Normal acid base balance. In: Lecture notes on fluid and electrolyte balance, eds. Willatts SM, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1987; p.p. 91-112.
24. Adelman RD, Solhaug MJ. Hydrogen ion (acid-base balance). In: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition, edited by Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p.p. 200-206.
25. Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. J Nutr 1998; 128: 1051-1053.
26. Knepper MA. Ammonium transport in the kidney. Kidney Int 1991; 40 (Suppl 33): 92-102.

Ερωτήσεις

1. Η μεταβολή του pH των ούρων οφείλεται:

- α) Στην NH_3 των ούρων;
- β) Στα Na_2HPO_4 που μετατρέπονται σε NaH_2PO_4 ;
- γ) Στα ελεύθερα H^+ που υπάρχουν τα ούρα;

2. Με ποιο τρόπο οι νεφροί οξινοποιούν τα ούρα;

- α) Με επαναρρόφηση των HCO_3^- και έκκριση H^+ ;
- β) Με επαναρρόφηση των HCO_3^- αλλά και με έκκριση NH_3 και τιτλοποιήσιμη οξύτητα;
- γ) Με έκκριση ελεύθερων H^+ και NH_3 ;

3. Γιατί οι νεφροί καθυστερούν να αποκαταστήσουν μία οξεοβασική διαταραχή ως αντιρροπιστικά όργανα;

- α) Διότι αργεί να αυξηθεί η τιτλοποιήσιμη οξύτητα;
- β) Διότι καθυστερεί η καρβονική ανυδράση να πετύχει το μέγιστο των δυνατοτήτων της;
- γ) Διότι καθυστερεί η γλουταμινάση να πετύχει τη μέγιστη παραγωγή NH_3 ;

4. Γιατί σε μεταβολική αλκάλωση υπάρχει υποξαιμία;

- α) Διότι δεν μπορεί ο πνεύμονας να αυξήσει τη συχνότητα της αναπνοής περισσότερο;
- β) Διότι η αντιρροπιστική παρεμβολή του πνεύμονα επιβάλλει την συγκράτηση της αναπνοής για να αυξηθεί η PaCO_2 ;
- γ) Διότι η αλκάλωση επηρεάζει το κέντρο της αναπνοής;

5. Ποια χαρακτηριστικά έχει η υποξαιμία;

- α) $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ και $\text{SaO}_2 < 90 \text{ mmHg}$;
- β) $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ και $\text{SaO}_2 < 95 \text{ mmHg}$;
- γ) $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ και $\text{SaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. β
- 3. γ
- 4. β
- 5. β

Στρογγυλό Τραπέζι III: Μεταβολική αλκάλωση

Προεδρείο: **Βασίλειος Μαργέλλος, Χρήστος Κατσίνας**

Παθοφυσιολογία της μεταβολικής αλκάλωσης - Γιατί οι νεφροί δεν
αντιροπούν συνήθως τη μεταβολική αλκάλωση;

Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Σύγκριση μεταβολικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης
(κλινική εικόνα - πρόγνωση)

Σπυρίδων Κατσούδας

Ερμηνεία της συμπτωματολογίας της μεταβολικής αλκάλωσης

Μάριος Θεοδωρίδης

Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Ευαγγελία Ντουνούση

Σχόλια - Παραδείγματα: **Ρήγας Καλαϊτζίδης**

Παθοφυσιολογία της μεταβολικής αλκάλωσης

- Γιατί οι νεφροί δεν αντirroπούν συνήθως τη μεταβολική αλκάλωση

Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Νεφρολόγος, Μ.Χ.Α. «Bionephros», Αθήνα

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Στοιχεία φυσιολογίας
3. Παθοφυσιολογία της ΜΑ
 - 3.1. Πρόκληση της ΜΑ
 - 3.2. Διατήρηση της ΜΑ
 - 3.2.1. Η επίδραση της υπογκαιμίας
 - 3.2.2. Η επίδραση της υποχλωραιμίας
 - 3.2.3. Η επίδραση της υποκαλιαιμίας
4. Χλωριοευαίσθητη και χλωριοανθεκτική ΜΑ
 - 4.1. Χλωριοευαίσθητη ΜΑ
 - 4.2. Χλωριοανθεκτική ΜΑ

Κύρια σημεία

- Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί μία συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αλλά και στο γενικό πληθυσμό
- Η μεταβολική αλκάλωση προκαλείται όταν κάποια διαταραχή οδηγεί είτε σε «καθαρή» συσσώρευση βάσης (HCO_3^- ή κάποιου άλλου πρόδρομου μορίου) στον οργανισμό, είτε όταν παρατηρείται «καθαρή» απώλεια οξέος
- Η μεταβολική αλκάλωση διακρίνεται με βάση τον εξωκυττάριο όγκο και την ύπαρξη υποχλωραιμίας, σε χλωριοευαίσθητη και χλωριοανθεκτική
- Η χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από υπογκαιμία και ένδεια Cl^-
- Η χλωριοανθεκτική μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αυξημένο ή φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο υγρών και υποκαλιαιμία
- Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η δυνατότητα των νεφρών να απεκκρίνουν HCO_3^- είναι εξαιρετικά μεγάλη, με αποτέλεσμα να αποβάλλεται όλη η περίσσειά τους και να αποκαθίσταται η οξεοβασική ισορροπία
- Η συνύπαρξη υπογκαιμίας, δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού και κυρίως

της ένδειας Cl^- , είναι υπεύθυνες για την αδυναμία απέκκρισης της περίσσειας των HCO_3^- στις περιπτώσεις της χλωριοευαίσθητης μεταβολικής αλκάλωσης, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της οξεοβασικής διαταραχής

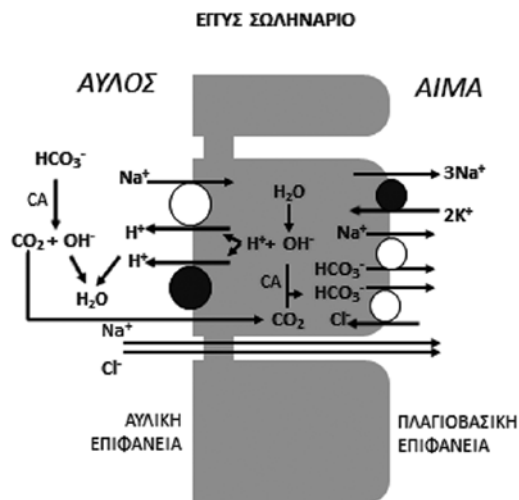
- Η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την υποκαλιαιμία και την αυξημένη απέκκριση H^+ , συνιστούν τον υπεύθυνο μηχανισμό για την εγκατάσταση και την αδυναμία διόρθωσης της χλωριανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης

1. Εισαγωγή

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) αποτελεί συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με συχνότητα που σε ορισμένες μελέτες ξεπερνά το 50% των περιπτώσεων εξέτασης αερίων αίματος⁽¹⁾. Όμως, η επίπτωσή της είναι αυξημένη και στο γενικό πληθυσμό, αν και δεν είναι γνωστή με ακρίβεια η συχνότητά της, καθώς πολλές περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες. Στην πρωτοπαθή της μορφή χαρακτηρίζεται από αύξηση του εξωκυττάριου pH (αλκαλαιμία) και από αύξηση της συγκέντρωση των HCO_3^- πλάσματος. Στη συνέχεια, η αύξηση του εξωκυττάριου pH οδηγεί σε καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και αντιρροπιστικό υποαερισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση του PaCO_2 κατά 0,5-0,7 mmHg για κάθε αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L⁽²⁾.

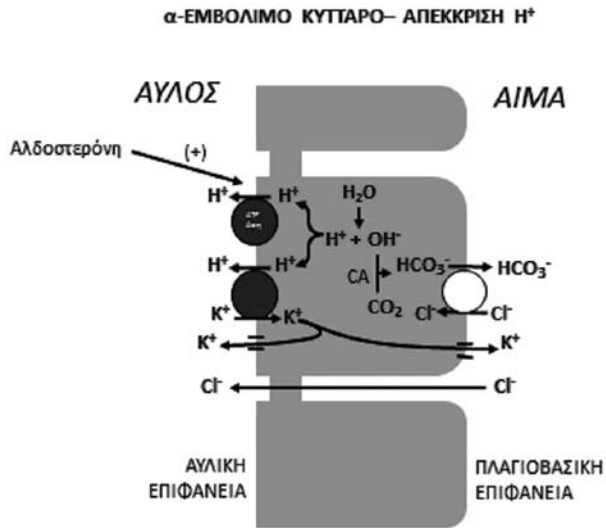
2. Στοιχεία φυσιολογίας

Στο νεφρό η επαναρρόφηση των HCO_3^- πραγματοποιείται διαμέσου της απέκκρισης H^+ στον αυλό του σωληναρίου. Η μεγαλύτερη ποσότητα επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο (περίπου 90%), κυρίως διαμέσου του ανταλλαγέα Na^+-H^+ , ο οποίος απεκκρίνει τα H^+ στον αυλό του εγγύς σωληναρίου σε ανταλλαγή με Na^+ (Εικ. 1).



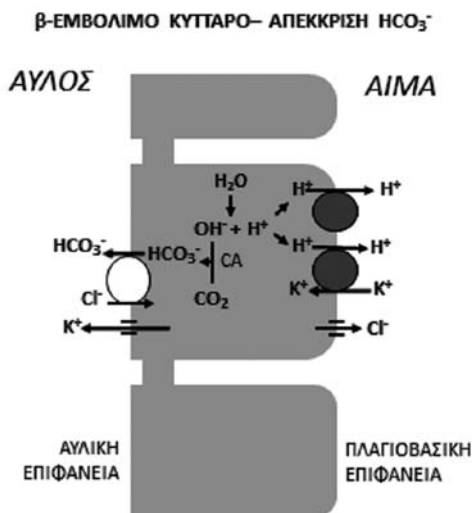
Εικόνα 1: Επαναρρόφηση HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο. Τα H^+ εκκρίνονται στον αυλό του σωληναρίου διαμέσου του ανταλλαγέα Na^+-H^+ . Εκεί με τη συμβολή της CA αντιδρούν με τα HCO_3^- που έχουν διηθηθεί στο σπείραμα οδηγώντας στην παραγωγή CO_2 και OH^- . Το CO_2 εισέρχεται στο κύτταρο, όπου και πάλι με τη βοήθεια της CA, οδηγεί στην παραγωγή HCO_3^- που εκκρίνονται πλέον στην πλαγιοβασική επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου και έτσι περνούν στην κυκλοφορία. Έτσι, κάθε H^+ που εκκρίνεται στον αυλό οδηγεί στην επαναρρόφηση ενός HCO_3^- (CA=καρβονική ανυδράση)

Η υπόλοιπη ποσότητα HCO_3^- επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle (πάλι διαμέσου ενός ανταλλαγέα Na^+-H^+) και στο α-εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου διαμέσου της ενεργητικής απέκκρισης H^+ στον αυλό (μέσω μιας H^+ -ATPάσης) (**Εικ. 2**).



Εικόνα 2: Στο α -εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου, υπό την επίδραση της αλδοστερόνης, εκκρίνονται H^+ στον αυλό του σωληναρίου διαμέσου μιας H^+ -ΑΤΡάσης. Όπως φαίνεται, για κάθε H^+ που εκκρίνεται στον αυλό του σωληναρίου, γεννιέται ένα HCO_3^- που εκκρίνεται πλέον από την πλαγιοβασική επιφάνεια στην κυκλοφορία (CA=καρβονική ανυδράση)

Όσο αφορά την περίσσεια των HCO_3^- , υπό φυσιολογικές συνθήκες αυτή απεκκρίνεται από το β -εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου σε ανταλλαγή με Cl^- (Εικ. 3)⁽³⁾.



Εικόνα 3: Στο β-εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου, απεκκρίνεται η περίσσεια των HCO_3^- σε ανταλλαγή με Cl^- . Για κάθε HCO_3^- που απεκκρίνεται, επαναρροφάται ένα Cl^- . Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να απεκκριθούν εξαιρετικά μεγάλες ποσότητες HCO_3^- στα ούρα διατηρώντας την οξεοβασική ισορροπία (CA=καρβονική ανυδράση)

3. Παθοφυσιολογία της ΜΑ

Η ΜΑ προκαλείται όταν κάποια διαταραχή οδηγεί είτε σε «καθαρή» συσσώρευση βάσης (HCO_3^- ή κάποιου άλλου μορίου που μεταβολίζεται στη συνέχεια σε HCO_3^-) στον οργανισμό, είτε όταν παρατηρείται «καθαρή» απώλεια οξέος. Όμως σε πρώτη φάση, όταν ο όγκος είναι φυσιολογικός και δεν συνυπάρχει άλλη διαταραχή, επειδή η νεφρική ικανότητα απέκκρισης των HCO_3^- είναι εξαιρετικά μεγάλη, το πλεόνασμα των HCO_3^- αποβάλλεται σύντομα στα ούρα (αλκαλικό pH ούρων), οδηγώντας σε αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας⁽⁴⁾. Για να διατηρηθεί λοιπόν η ΜΑ θα πρέπει να συνυπάρχει και κάποια άλλη διαταραχή η οποία παρεμποδίζει την απέκκριση του πλεονάσματος των HCO_3^- . Με βάση αυτά, για να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της ΜΑ, τη διαχωρίζουμε σε δύο φάσεις:

- αυτή της πρόκλησης, που αναφέρεται στη γενεσιουργό αιτία και
- αυτή της διατήρησής της⁽⁵⁾.

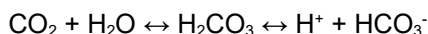
Έτσι αντίστοιχα, στην κλινική πράξη θα πρέπει να τίθενται και να απαντώνται κάθε φορά τα ερωτήματα:

- πως προκλήθηκε η MA και
- τι είναι αυτό που παρεμποδίζει τους νεφρούς να απεκκρίνουν το πλεόνασμα των HCO_3^- ;

Βέβαια, στην πραγματικότητα οι δύο φάσεις δεν διαχωρίζονται σαφώς μεταξύ τους και το πέρασμα από τη μία στην επόμενη είναι συνεχές ή πολλές φορές εμφανίζονται παράλληλα.

3.1. Πρόκληση της MA

Κάθε απώλεια H^+ μπορεί να οδηγήσει σε MA σύμφωνα με την αντίδραση:



Είναι σαφές ότι κάθε απώλεια H^+ , είτε από το γαστρεντερικό (λ.χ. έμετοι ή παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα), είτε από τους νεφρούς (λ.χ. θεραπεία με διουρητικά)⁽⁶⁾, οδηγεί σε πλεόνασμα HCO_3^- . Σύμφωνα με την ίδια αντίδραση, MA μπορεί να προκύψει και από άμεση προσθήκη HCO_3^- στον οργανισμό (λ.χ. χορήγηση διαλυμάτων HCO_3^-) αλλά και από χορήγηση πρόδρομων μορίων που στη συνέχεια μεταβολίζονται και πάλι σε HCO_3^- (λ.χ. χορήγηση κιτρικών στο πλαίσιο πολλαπλών μεταγγίσεων)⁽⁷⁾.

Σε σπανιότερες περιπτώσεις είναι δυνατό να προκληθεί MA στο πλαίσιο σοβαρής υποκαλαιμίας. Στην περίπτωση αυτή, K^+ μετακινείται από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο με βάση την κλίση συγκέντρωσης. Προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα τα H^+ μετακινούνται ενδοκυττάρια, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση εξωκυττάριας MA και ενδοκυττάριας μεταβολικής οξέωσης (εξαιτίας της περίσσειας H^+)⁽⁸⁾.

Όμως, MA μπορεί να προκληθεί και από την απώλεια σημαντικής ποσότητας υγρών που δεν περιέχουν HCO_3^- . Η κατάσταση αυτή περιγράφεται με τον όρο «MA από συστολή του όγκου»). Ουσιαστικά στη συγκεκριμένη περίπτωση, η ήδη υπάρχουσα ποσότητα HCO_3^- κατανέμεται πλέον σε μικρότερο όγκο με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους⁽⁹⁾. Βέβαια, σημαντική προϋπόθεση αποτελεί η ταυτόχρονη απώλεια μεγάλης ποσότητας Cl^- , η οποία (όπως θα αναφερθεί παρακάτω) είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της MA⁽¹⁰⁾. Σε διαφορετική περίπτωση, όπως προαναφέρθηκε, το πλεόνασμα των HCO_3^- αποβάλλεται στα ούρα (προκαλώντας αλκαλικό pH ούρων)⁽⁴⁾.

Σχεδόν πάντοτε, στους ασθενείς με ΜΑ συνυπάρχει ένδεια Cl^- εξαιτίας της ταυτόχρονης απώλειάς του από το γαστρεντερικό ή τους νεφρούς. Με βάση την επικρατούσα διαταραχή, τα σημαντικότερα αίτια της ΜΑ συνίστανται στα παρακάτω (**Εικ. 4**):

Απώλεια H^+
Απώλειες από το γαστρεντερικό σύστημα
Απώλειες από το ανώτερο πεπτικό (έμετοι, ρινογαστρικός σωλήνας)
Διάρροια με απώλεια Cl^-
Απώλειες από τους νεφρούς
Διουρητικά (της αγκύλης ή θειαζιδικά)
Σύνδρομο περίσσειας αλατοκορτικοειδών - Υπεραλδοστερονισμός
Μεταϋπερκαπνική ΜΑ
Υποχλωραιμία
Χορήγηση υψηλών δόσεων πενικιλινών υψηλής περιεκτικότητας σε Na^+
Είσοδος H^+ στα κύτταρα
Σοβαρή υποκαλιαιμία
Κατακράτηση HCO_3^-
Χορήγηση NaHCO_3
Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος (κιτρικά)
Σύνδρομο «γάλακτος-αλκάλεως»
Μεταβολική αλκάλωση από συστολή όγκου
Απώλειες μεγάλης ποσότητας ιδρώτα σε ασθενείς με κυστική ίνωση
Διουρητικά (αγκύλης ή θειαζιδικά)

Εικόνα 4: Σημαντικότερα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης

3.2. Διατήρηση της ΜΑ

Οποιαδήποτε διαταραχή επηρεάζει τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν, όπως:

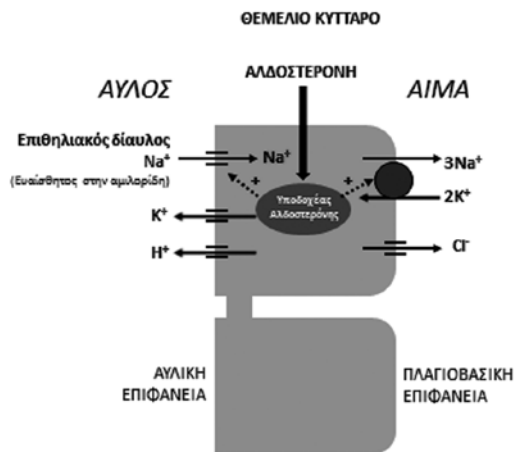
- η υπογκαιμία και η ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), που οδηγούν σε μείωση της ποσότητας των HCO_3^- που διηθούνται στο σπείραμα,
- ο υπεραλδοστερονισμός, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένη σωληναριακή έκκριση H^+ στο άπρω σωληνάριο (άρα σε περίσσεια HCO_3^-),
- η ένδεια Cl^- , η οποία προκαλεί αδυναμία απέκκρισης της περίσσειας των HCO_3^- στο β-εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου,
- η υποκαλιαιμία, η οποία προκαλεί είσοδο των H^+ στα κύτταρα και απέκκριση H^+ στο άπρω σωληνάριο,

- συνδυασμός των παραπάνω, μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των HCO_3^- και αδυναμία των νεφρών να αντιρροπήσουν την κατάσταση.

Παρακάτω θα αναλύσουμε τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους η κάθε μία από τις παραπάνω διαταραχές οδηγούν στην διατήρηση της ΜΑ.

3.2.1. Η επίδραση της υπογκαιμίας

Η ελάττωση του δραστικού όγκου, ως αποτέλεσμα της χρήσης διουρητικών ή των εμέτων, οδηγεί αρχικά σε μείωση του GFR καθώς και της ποσότητας των HCO_3^- που διηθούνται στο σπείραμα. Στη συνέχεια, η υπογκαιμία οδηγεί σε διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Τα αυξημένα πλέον επίπεδα της αγγειοτενσίνης διεγείρουν τη λειτουργία του ανταλλαγέα Na^+-H^+ στο εγγύς σωληνάριο, με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- ⁽¹¹⁾ (**Εικ. 1**). Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης διεγείρουν την λειτουργία της $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$ στο αθροιστικό σωληνάριο με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση H^+ στον αυλό και την επαναρρόφηση επιπλέον HCO_3^- (**Εικ. 2**). Όταν συνυπάρχει ένδεια Cl^- , το Na^+ που επαναρροφάται υπό την επίδραση της αλδοστερόνης, δεν συνοδεύεται από την απαραίτητη ποσότητα Cl^- προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, οπότε προκαλείται μία κλίση δυναμικού προς τον αυλό, η οποία οδηγεί στην επιπλέον έκκριση H^+ και επιδείνωση της ΜΑ⁽¹²⁾ (**Εικ. 5**).



Εικόνα 5: Η δράση της αλδοστερόνης στο θεμέλιο κύτταρο αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ . Η αυξημένη επαναρρόφηση του Na^+ καθιστά τον σωληναριακό αυλό περισσότερο ηλεκτραρνητικό σε σχέση με το εσωτερικό του κυττάρου. Αυτή η κλίση δυναμικού διευκολύνει την έκκριση ιόντων H^+ και την επιδείνωση της ΜΑ

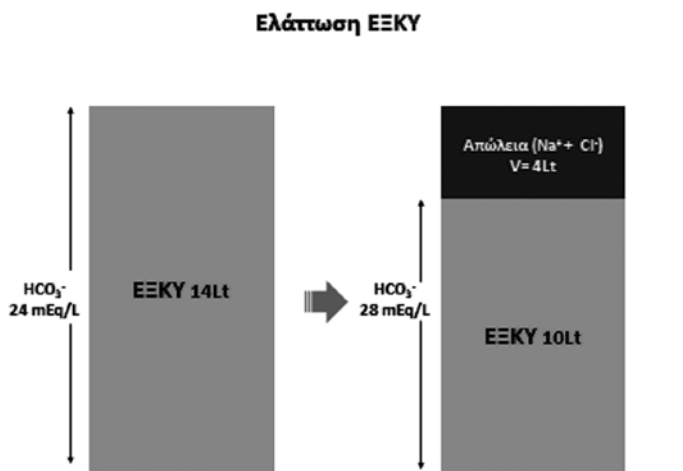
Στη φάση αυτή (σε αντίθεση με την αρχική που προαναφέρθηκε), το τελικό αποτέλεσμα της εκσημασμένης σωληναριακής επαναρρόφησης των HCO_3^- είναι η παράδοση εμφάνιση ούρων με όξινο pH, παρά την ύπαρξη αλκαλαιμίας.

3.2.2. Η επίδραση της υποχλωραιμίας

Φαίνεται ότι η ένδεια Cl^- που προκύπτει ως αποτέλεσμα των εμέτων ή της χρήσης διουρητικών παίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ΜΑ. Πολλές έρευνες απέδειξαν τη σημασία του Cl^- έναντι της υπογκαιμίας στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό εγκατάστασης της ΜΑ⁽¹⁰⁾. Πράγματι, σε υπογκαιμικούς ασθενείς η αποκατάσταση του όγκου με διαλύματα που δεν περιέχουν Cl^- (λ.χ. διαλύματα αλβουμίνης⁽¹³⁾ ή διάλυμα φωσφορικού Na^+ ⁽¹⁴⁾) αδυνατεί να διορθώσει την υποκείμενη ΜΑ. Αντίθετα, η χορήγηση διαλυμάτων πλούσιων σε Cl^- , που όμως δεν περιέχουν Na^+ (λ.χ. διαλύματα KCl), είναι σε θέση να διορθώσουν την ΜΑ χωρίς να αποκαθιστούν τον όγκο του ασθενούς. Η υποχλωραιμία οδηγεί σε μειωμένη συγκέντρωση Cl^- στο σωληναριακό αυλό και μειωμένη προσφορά Cl^- στην πυκνή κηλίδα της παρασπειραματικής συσκευής⁽¹⁵⁾. Ως εκ τούτου διεγείρεται η παρασπειραματική

συσκευή και το ΣΡΑΑ με αποτέλεσμα την πρόκληση δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού και αύξηση της απέκκρισης H^+ στο άπρω σωληνάριο⁽¹²⁾ (**Εικ. 2**). Επίσης όπως προαναφέρθηκε, η απέκκριση HCO_3^- στα ούρα συντελείται στα β-εμβόλιμα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου, σε ανταλλαγή με Cl^- (**Εικ. 3**). Η ενέργεια για τη λειτουργία του ανταλλαγέα $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ εξασφαλίζεται από την κλίση συγκέντρωσης του Cl^- , καθώς η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του είναι πολύ χαμηλή. Ως εκ τούτου, η παρουσία του Cl^- στο σωληναριακό υγρό είναι καθοριστική για την απέκκριση των HCO_3^- ⁽¹⁶⁾.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η απώλεια όγκου είναι ικανή να προκαλέσει ΜΑ μόνο όταν περιέχει σημαντική ποσότητα H^+ ή Cl^- και ελάχιστα ή καθόλου HCO_3^- , ώστε αφενός η συστολή του όγκου να μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- (**Εικ. 6**) και αφετέρου η ένδεια του Cl^- να παρεμποδίζει την απέκκριση της περίσσειας των HCO_3^- .



Εικόνα 6: Ας υποτεθεί ότι μία ποσότητα HCO_3^- κατανέμεται σε 14 L ΕΞΚΥ ώστε να έχουμε τελική συγκέντρωση 24 mEq/L. Στην περίπτωση απώλειας 4 L ΕΞΚΥ (με μεγάλη συγκέντρωση Cl^- και μηδαμινή συγκέντρωση HCO_3^-), η προϋπάρχουσα ποσότητα των HCO_3^- κατανέμεται πλέον σε 10 L ΕΞΚΥ με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους σε 28 mEq/L. Η πρόκληση υποχλωραιμίας είναι απαραίτητη προκειμένου να μη μπορέσει να αποβληθεί η περίσσεια των HCO_3^- . Αν υπάρχει επάρκεια Cl^- , τότε η περίσσεια των HCO_3^- αποβάλλεται από τα β-εμβόλιμα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου (σε ανταλλαγή με Cl^-), με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας

Όταν ο όγκος που χάνεται περιέχει εξίσου σημαντικές ποσότητες και HCO_3^- (λ.χ. αιμορραγία), τότε είναι προφανές ότι η τελική συγκέντρωσή τους δεν μεταβάλλεται όσο κι αν μειωθεί ο $\text{E}\Xi\text{KY}$.

3.2.3. Η επίδραση της υποκαλιαιμίας

Η υποκαλιαιμία αποτελεί ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση H^+ (και άρα για την επαναρρόφηση των HCO_3^-) από τα α-εμβόλιμα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου (**Εικ. 2**). Η χαμηλή συγκέντρωση του K^+ στο $\text{E}\Xi\text{KY}$ οδηγεί στην έξοδο ιόντων K^+ από το εσωτερικό των κυττάρων. Αυτά ανταλλάσσονται με H^+ τα οποία εισέρχονται στα κύτταρα προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, με αποτέλεσμα την πρόκληση ενδοκυττάριας οξέωσης, η οποία στα κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου διευκολύνει την απέκκριση H^+ προς το σωληναριακό αυλό⁽⁸⁾.

Επίσης, οι χαμηλές συγκεντρώσεις K^+ διεγείρουν τον ανταλλαγέα K^+-H^+ στο α-εμβόλιο κύτταρο με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση K^+ και την έκκριση $\text{H}^{+(17)}$. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα της αλδοστερόνης που συνυπάρχουν διεγείρουν την $\text{H}^+-\text{ATPάση}$ στο ίδιο κύτταρο, με αποτέλεσμα την επιπλέον έκκριση H^+ και την επιδείνωση της MA. Παρομοίως, στο θεμέλιο κύτταρο (**Εικ. 5**) η αλδοστερόνη διευκολύνει την έκκριση H^+ με έμμεσο τρόπο, εξαιτίας της κλίσης δυναμικού που προκαλείται από την επαναρρόφηση του $\text{Na}^{+(12)}$.

Ενώ ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να είναι δευτερεύουσας σημασίας στις περιπτώσεις υπογκαιμίας και δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού, αποτελεί τον κυρίαρχο παθοφυσιολογικό μηχανισμό εγκατάστασης και διατήρησης της MA στις περιπτώσεις των συνδρόμων περίσσειας αλατοκορτικοειδών (χλωριοανθεκτικές μορφές MA).

4. Χλωριοευαίσθητη και χλωριοανθεκτική MA

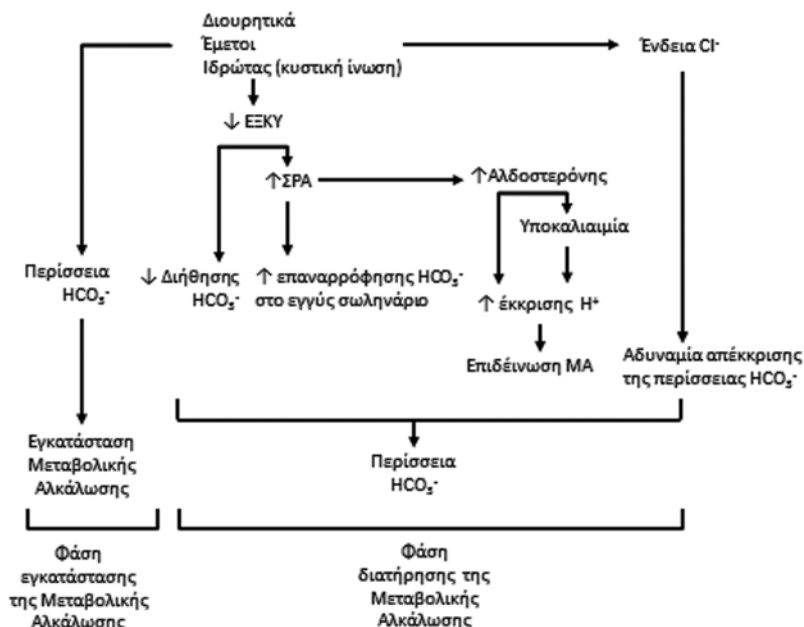
Ανάλογα με τον κυρίαρχο παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης, η MA διαχωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- την χλωριοευαίσθητη MA που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο $\text{E}\Xi\text{KY}$ και ένδεια Cl^- και
- την χλωριοανθεκτική MA με φυσιολογικό ή αυξημένο $\text{E}\Xi\text{KY}$.

4.1. Χλωριοευαίσθητη MA

Οι απώλειες όγκου, H^+ ή/και Cl^- μπορούν να συντελεστούν από το ανώτερο πεπτικό⁽¹⁸⁾, από τους νεφρούς ή από το δέρμα⁽¹⁹⁾ (**Εικ. 4**). Οι απώλειες γαστρικού υγρού (το οποίο περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις H^+ και Cl^-) οδηγούν σε MA, επειδή τα HCO_3^- που δημιουργούνται κατά την παραγωγή του γαστρικού οξέος (HCl), δεν εξουδετερώνονται, αλλά επιστρέφουν στην κυκλοφορία. Τα διουρητικά προκαλούν MA με ποικίλους μηχανισμούς. Η αύξηση της προσφοράς Na^+ στο άπω σωληνάριο διευκολύνει την απέκκριση K^+ και H^+ . Επιπλέον, η ελάττωση του ΕΞΚΥ αφενός οδηγεί σε μείωση του GFR και της διήθησης των HCO_3^- , αφετέρου διεγείρει το ΣΡΑΑ, το οποίο αυξάνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο, ενώ η αλδοστερόνη επιτείνει την απώλεια K^+ και H^+ στο άπω σωληνάριο⁽¹²⁾. Η αναπνευστική οξέωση αντirroπείται με την κατακράτηση HCO_3^- και την αυξημένη απέκκριση Cl^- σε ποικίλα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου. Έτσι ο ασθενής με χρόνια αναπνευστική οξέωση παρουσιάζει σοβαρή ένδεια Cl^- ⁽²⁰⁾. Όταν διορθωθεί η υπερκαπνία, η αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- εξακολουθεί μέχρι να αποκατασταθούν τα επίπεδα Cl^- , προκαλώντας έτσι MA.

Οι μηχανισμοί που προαναφέρθηκαν, σε σχέση με τη γενεσιουργό αιτία, οδηγούν σε περίσσεια HCO_3^- και πρόκληση MA. Όπως προαναφέρθηκε όμως, η περίσσεια αυτή των HCO_3^- θα μπορούσε γρήγορα να απεκκριθεί από τους νεφρούς και να αποκατασταθεί η οξεοβασική ισορροπία. Στην πραγματικότητα όμως, παράλληλα με την πρώτη φάση της εγκατάστασης της MA αναπτύσσεται και μία ακολουθία επιπλέον διαταραχών που εμποδίζουν την απέκκριση των HCO_3^- με αποτέλεσμα την διατήρησή της. Οι διαταραχές αυτές όπως αναφέρθηκε είναι η υπογκαιμία, ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, η μεγάλη ένδεια Cl^- και δευτερευόντως του K^+ (**Εικ. 6**).



Εικόνα 6: Παθοφυσιολογία της χλωριοευσταθούς μεταβολικής αλκάλωσης (ΕΞΚΥ=εξωκυττάριο υγρό, ΣΡΑ=σύστημα ρενίνης-αγγεοτενσίνης, MA=μεταβολική αλκάλωση)

4.2. Χλωριανθεκτική MA

Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή στην κατηγορία αυτή της MA είναι η υποκαλιαιμία. Η ένδεια K^+ συνοδεύεται από μέτριου βαθμού MA και αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων του Na^+ και H^+ . Η MA, όπως προαναφέρθηκε, προκαλείται κυρίως από την είσοδο των H^+ στα κύτταρα⁽⁸⁾. Επίσης, φαίνεται ότι στο νεφρό η υποκαλιαιμία αυξάνει την παραγωγή αμμονίας και την καθαρή απέκκριση οξέος. Επιπλέον, στη συνέχεια είναι υπεύθυνη για μία σειρά γεγονότων που οδηγούν στη διατήρηση της MA. Η ένδεια K^+ προκαλεί αύξηση των α-εμβόλιμων κύτταρων σε αριθμό και σε μέγεθος με στόχο την κατακράτηση K^+ σε αντάλλαγμα με την έκκριση H^+ ⁽²¹⁾ (άρα κατακράτηση HCO_3^-) (**Εικ. 2**).

Η σοβαρή ένδεια K^+ μπορεί να προκύψει, είτε στο πλαίσιο της ελαττωμένης διαιτητικής πρόσληψης, είτε συχνότερα, στο πλαίσιο των συνδρόμων περίσσειας αλατοκορτικοειδών. Η περίσσεια αλατοκορτικοειδών μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, πραγματική ή φαινομενική (**Εικ. 7**).

Περίσσεια αλατοκορτικοειδών Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός Έλλειψη 11β ή 17α- υδροξυλάσης Ρενινοπαραγωγός όγκος
Φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών Έλλειψη 11β-αφυδρογονάσης Γλυκώριζα, καρβενοξολόνη
Υπεραλδοστερονισμός θεραπευόμενος με γλυκοκορτικοειδή
Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών Σύνδρομο Cushing Ιατρογενής
Σύνδρομο Liddle
Σύνδρομο Bartter
Σύνδρομο Gitelman
Σοβαρή υποκαλιαιμία

Εικόνα 7: Αίτια χλωριοανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης

Τα αυξημένα επίπεδα αλατοκορτικοειδών αυξάνουν την επαναρρόφηση Na^+ στο θεμέλιο κύτταρο⁽¹²⁾ (**Εικ. 5**). Ο σωληναριακός αυλός καθίσταται πιο ηλεκτραρνητικός σε σχέση με το εσωτερικό του κυττάρου και έτσι διευκολύνεται η έκκριση H^+ και K^+ . Τον καθοριστικό ρόλο όμως τον παίζει η υποκαλιαιμία, καθώς έχει φανεί ότι η χορήγηση αλδοστερόνης προκαλεί ήπια μόνο MA, αν προηγουμένως έχουν αποκατασταθεί τα επίπεδα K^+ .

Ορισμένα σύνδρομα, όπως το Bartter και το Gitelman, συνοδεύονται τόσο από υποκαλιαιμία, όσο και από υποχλωραιμία. Στις περιπτώσεις αυτές η MA είναι σοβαρότερου βαθμού και συνδυάζει τα χαρακτηριστικά και των δύο κατηγοριών⁽²²⁾.

5. Βιβλιογραφία

1. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. Crit Care Med 1980; 8: 725-728.
2. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1011-1016.
3. Rose BD. Regulation of acid-base balance. In: Rose BD, Post TW, editors. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 325-371.
4. Van Goidsenhoven GM, Gray OV, Price AV, Sanderson PH. The

effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci* 1954; 13: 383-401.

5. Jacobson HR, Seldin DW. On the generation, maintenance, and correction of metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1983; 245: 425-432.

6. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-894.

7. Driscoll DF, Bistrian BR, Jenkins RL, Randall S, Dzik WH, Gerson B, Blackburn GL. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med* 1987; 15: 905-908.

8. Tannen RL. Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis. *Semin Nephrol* 1987; 7: 263-273.

9. Cannon PJ, Heinemann HO, Albert MS, Laragh JH, Winters RW. "Contraction" alkalosis after diuresis of edematous patients with ethacrynic acid. *Ann Intern Med* 1965; 62: 979-990.

10. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 204-207.

11. Liu FY, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1989; 84: 83-91.

12. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 1983; 72: 77-83.

13. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG. Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. Reassessment of the classical hypothesis of the pathogenesis of metabolic alkalosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 41-50.

14. Schwartz WB, Van Ypersele de Strihou, Kassirer JP. Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. *N Engl J Med* 1968; 279: 630-639.

15. Galla JH, Bonduris DN, Sanders PW, Luke RG. Volume-independent reductions in glomerular filtration rate in acute chloride-depletion alkalosis in the rat. Evidence for mediation by tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 1984; 74: 2002-2008.

16. Verlander JW, Madsen KM, Galla JH, Luke RG, Tisher CC. Response of intercalated cells to chloride depletion metabolic alkalosis. *Am J*

Physiol 1992; 262: 309-319.

17. Wingo CS, Smolka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. Am J Physiol 1995; 269: 1-16.

18. Plawker MW, Rabinowitz SS, Etwaru DJ, Glassberg KI. Hypergastrinemia, dysuria-hematuria and metabolic alkalosis: complications associated with gastrocystoplasty. J Urol 1995; 154: 546-549.

19. Pedroli G, Liechti-Gallati S, Mauri S, Birrer P, et al. Chronic metabolic alkalosis: not uncommon in young children with severe cystic fibrosis. Am J Nephrol 1995; 15: 245-250.

20. Levitin H, Branscome W, Epstein FH. The pathogenesis of hypochloremia in respiratory acidosis. J Clin Invest 1958; 37: 1667-1675.

21. Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. Kidney Int 1996; 49: 906-917.

22. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. Kidney Int 1998; 54: 1396-1410.

Ερωτήσεις

1. Ποιο από τα παρακάτω δεν αποτελεί αίτιο μεταβολικής αλκάλωσης:

- α) Τα διουρητικά;
- β) Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός;
- γ) Η αιμορραγία;
- δ) Η κυστική ίνωση;

2. Ένας ασθενής παρουσιάζει υπογκαιμία, σοβαρή υποχλωραιμία και μεταβολική αλκάλωση. Το pH των ούρων του θα είναι πιθανότερα:

- α) Όξινο;
- β) Αλκαλικό;
- γ) Ουδέτερο;
- δ) Εξαρτάται από το pH αίματος;

3. Στην περίπτωση της υπογκαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης, η σημαντικότερη διαταραχή που παρεμποδίζει την απέκκριση της περίσσειας των HCO_3^- είναι:

- α) Η αυξημένη PaCO_2 ;
- β) Η ένδεια Cl^- ;
- γ) Η υποκαλαιμία;
- δ) Η υπογκαιμία;

4. Το ιδανικότερο διάλυμα για την αποκατάσταση του όγκου στην περίπτωση της υπογκαιμικής, χλωριοευαίσθητης μεταβολικής αλκάλωσης, είναι:

- α) Διάλυμα αλβουμίνης;
- β) Διάλυμα φωσφορικού νατρίου;
- γ) Διάλυμα Ringer's Lactate;
- δ) Διάλυμα NaCl ;

5. Στην περίπτωση της χλωριοανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης, η σημαντικότερη διαταραχή που οδηγεί στη διατήρηση της οξεοβασικής διαταραχής είναι:

- α) Η ένδεια K^+ ;
- β) Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης;
- γ) Η υπονατριαιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. α
- 3. δ
- 4. β
- 5. α

Σύγκριση μεταβολικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης (κλινική εικόνα - πρόγνωση)

Σπυρίδων Κατσούδας

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αττικόν»

Περιεχόμενα

1. Ορισμοί
2. Κλινική εικόνα μεταβολικής αλκάλωσης
3. Κλινική εικόνα μεταβολικής οξέωσης
4. Επίδραση της μεταβολικής οξέωσης και αλκάλωσης στα συστήματα του οργανισμού
 - 4.1. Μεταβολική οξέωση
 - 4.2. Μεταβολική αλκάλωση
5. Πρόγνωση
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η ΜΑ απαντάται στο 51% των νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ η ΜΟ στο 12%
- Τα συμπτώματα της ΜΑ είναι πιο ήπια αυτών της ΜΟ αλλά και στις 2 περιπτώσεις κυριαρχεί η συμπτωματολογία των υποκείμενων νοσημάτων
- Σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, ο υποαερισμός που προκαλείται αντιρροπιστικά στη ΜΑ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υποξαιμία
- Η υποκαλιαιμία και η τετανία αποτελούν βαριές επιπλοκές της ΜΑ
- Χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα της οξείας και βαριάς οξέωσης είναι η αναπνοή Kussmaul
- Η θνητότητα της ΜΑ ξεπερνά το 80% για $pH > 7,65$
- Η θνητότητα της ΜΟ σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με $pH < 7,35$ είναι 45%
- Η διαφορά στη θνητότητα μεταξύ ΜΑ και ΜΟ οφείλεται στο ότι για να μετακινηθεί στη ΜΑ το pH από 7,4 στο δυνητικά θανατηφόρο 7,65 απαιτείται ελάττωση των H^+ κατά 15 nEq/L, ενώ αντίθετα στην ΜΟ για να πέσει από 7,4 σε 6,98 απαιτείται αύξηση των H^+ κατά 160 nEq/L

1. Ορισμοί

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) αποτελεί μία από τις διαταραχές της οξεο-οβασικής ισορροπίας και χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του ορού, η οποία με τη σειρά της οφείλεται, είτε σε προσθήκη HCO_3^- , είτε σε απώλεια H^+ από τον ανθρώπινο οργανισμό. Η ΜΑ εκδηλώνεται ως αλκαλαιμία με $\text{pH} > 7,40$ και συνοδεύεται από αντιρροπιστικό υποαερισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση της PaCO_2 του αρτηριακού αίματος.

Η ΜΑ αποτελεί τη συχνότερη οξεοβασική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και απαντάται σε ποσοστό 51%.

Η ΜΟ χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή pH αρτηριακού αίματος, αύξηση της συγκέντρωσης των H^+ , χαμηλή τιμή HCO_3^- πλάσματος και αντιρροπιστικό υπεραερισμό, που με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση της PaCO_2 .

Η ΜΟ αποτελεί την λιγότερο συχνή οξεοβασική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς (12%).

Στην **εικόνα 1**, φαίνονται οι συγκριτικές διαφορές που προκύπτουν από τον ορισμό τους.

	pH	H^+	HCO_3^-	PaCO_2
Μεταβολική αλκάλωση	↑	↓	↑	↑
Μεταβολική οξέωση	↓	↑	↓	↓

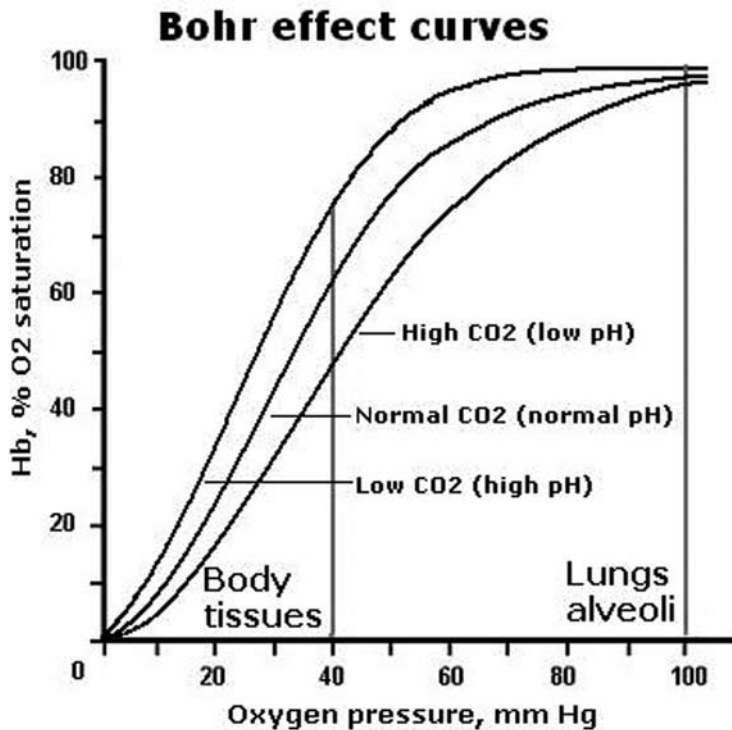
Εικόνα 1: Σύγκριση ΜΑ και ΜΟ

2. Κλινική εικόνα μεταβολικής αλκάλωσης

Είναι δύσκολη η διάκριση των κλινικών εκδηλώσεων της ΜΑ από τις κλινικές εκδηλώσεις των συνοδών νόσων και διαταραχών και ιδιαίτερα της υποκαλαιμίας. Χαρακτηριστική κλινική εικόνα ΜΑ παρουσίαζαν οι ασθενείς που λάμβαναν στο παρελθόν μεγάλες ποσότητες και για μακρύ χρονικό διάστημα, αντιόξινων σκευασμάτων για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Οι ασθενείς αυτοί εκδήλωναν αρχικά ανορεξία, ναυτία και ανώδυνους εμετούς, ενώ στη συνέχεια εμφάνιζαν διανοητική σύγχυση και αστάθεια. Σε μεταγενέστερο στάδιο εμφάνιζαν υπνηλία, λήθαργο και κώμα.

Η ΜΑ είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική, ακόμη και σε ασθενείς με επί-

πεδα HCO_3^- στο πλάσμα έως 40 mEq/L. Τα συμπτώματα που κυριαρχούν σχετίζονται κυρίως με την αιτία πρόκλησης της ΜΑ. Σε περιπτώσεις ΜΑ από υπογκαιμία ο ασθενής θα εμφανίζει αδυναμία, ορθοστατική υπόταση, μυικές κράμπες, ενώ σε ΜΑ από υποκαλιαιμία θα εμφανίζει μυική αδυναμία, πολυουρία, πολυδιψία. Ασθενείς με ΜΑ και υποκαλιαιμία συχνά παρουσιάζουν ανθεκτική καρδιακή αρρυθμία και στηθάγχη εξαιτίας μείωσης της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, καθώς η αλκαλαιμία έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση. Σε πιο σοβαρή ΜΑ με $\text{HCO}_3^- > 45$ mEq/L μπορεί να κυριαρχούν τα συμπτώματα από την πτώση του ιονισμένου ασβεστίου και του υποαερισμού. Σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις $\text{HCO}_3^- > 50$ mEq/L εξαιτίας της διάχυτης και βαριάς αγγειοσύσπασης των αρτηριολίων προκαλείται σοβαρή ιστική υποξία, λόγω της συνδυασμένης δράσης του φαινομένου Bohr (**Εικ. 2**) και της αγγειοσύσπασης, με αποτέλεσμα την ελάττωση της εγκεφαλικής ροής αίματος, που εκδηλώνεται με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, ντελίριο, στούπορ και κώμα.



Εικόνα 2: Φαινόμενο Bohr

Αυτές οι αλλαγές στο επίπεδο της εγκεφαλικής λειτουργίας μπορεί να αντανakλούν και εκδηλώσεις πολλών παραγόντων μαζί, όπως υπασβεστιαϊμία, υποκαλ αιμία, υποξαιμία και αλκαλ αιμία. Η υποκαλ αιμία λόγω MA εκτός απο τις καρδιακές αρρυθμίες και τις νευρομυικές διαταραχές μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής αμμωνίας και να επιδεινώσει την ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, η MA, επιδρώντας στους κεντρικούς και περιφερικούς χημειοϋποδοχείς, μπορεί να προκαλέσει βαριά υποξαιμία εξαιτίας του αντιρροπιστικού υποαερισμού.

Η τετανία αποτελεί μία επικίνδυνη εκδήλωση της MA, ιδιαίτερα όταν το K^+ είναι φυσιολογικό, καθώς απελευθερώνονται H^+ απο την αλβουμίνη και δεσμεύεται ιονισμένο ασβέστιο από αυτές.

Η φυσική εξέταση δεν βοηθά καθώς κυριαρχούν τα σημεία από την υποκείμενη αιτία της MA. Στη μοναδική περίπτωση που μπορεί να έχουμε χρήσιμα διαγνωστικά σημεία είναι της MA που προέρχεται από προκλητούς εμετούς. Τα σημεία αυτά είναι κυρίως το αποτέλεσμα των βλαβών που προκαλεί το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου στους ιστούς με τους οποίους έρχεται σε επαφή, όπως λ.χ. διαβρώσεις και έλκη στη ραχιαία επιφάνεια των χεριών, οδοντικές διαβρώσεις, υπερτροφία των σιαλογόνων αδένων κ.ά. Σε περιπτώσεις τετανίας εμφανίζονται τα σημεία Chvostec και Trousseau. Η ορθοστατική υπόταση και η μειωμένη σπαργή δέρματος υποδηλώνουν συστολή του ενδαγγειακού όγκου. Σημαντική είναι και η ηλικία έναρξης MA καθώς μπορεί να προσανατολίσει προς οικογενείς διαταραχές (σύνδρομο Bartter ή Gitelman).

3. Κλινική εικόνα μεταβολικής οξέωσης

Οι ελαφρές μορφές MO είναι ασυμπτωματικές. Συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται όταν το ολικό CO_2 , πέσει στα 18,2 mEq/L ή χαμηλότερα. Ο ασθενής παραπονείται για αδυναμία, γενική αδιαθεσία και βαθύ πονοκέφαλο. Επιπρόσθετα εμφανίζονται ναυτία, εμετοί και κοιλιακοί πόνοι. Συχνά, υπάρχουν οι χαρακτηριστικές βαθιές αναπνευστικές κινήσεις (αναπνοή Kussmaul, δίψα αέρος). Αυτός ο τύπος αναπνοής παρατηρείται συχνότερα σε οξεία MO παρά σε χρόνια. Η συχνότητα των αναπνοών είναι συνήθως αυξημένη, μπορεί όμως να είναι και ελαττωμένη. Η αύξηση του βάθους των αναπνοών και όχι της συχνότητας είναι χαρακτηριστικό σημείο της οξέωσης.

Οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις κάνουν την εμφάνισή τους, συνήθως όταν το ολικό CO_2 πέσει κάτω από 9,1 mEq/L και το pH στο 7,2 ή και χαμηλότερα. Όταν το pH φτάσει στο 7,0 συνήθως εμφανίζεται καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

Στην περιφερική κυκλοφορία παρατηρείται αγγειοδιαστολή. Αυτή εξηγεί την παρουσία θερμού και υπεραιμικού δέρματος, την αύξηση της διαφορικής πίεσης και την υπερκινητική καρδιακή ώση.

Η κλινική εικόνα εξαρτάται επίσης και από την αιτία της οξέωσης. Οι πάσχοντες από διαβητική οξέωση εμφανίζουν απόπνοια οξόνης και σημεία βαριάς αφυδάτωσης, όπως δίψα και ξηρότητα βλεννογόνων ή σημεία ένδειας Na^+ , όπως ελάττωση της σπαργής του δέρματος και shock. Όταν στη διαβητική οξέωση το pH πέσει κάτω από 7,0 ο καρδιακός όγκος παλμού ελαττώνεται και επίσης παρουσιάζεται βραδυκαρδία, επειδή το κυκλοφορικό σύστημα δεν απαντά στις κατεχολαμίνες. Οι ουραιμικοί ασθενείς εμφανίζουν χαρακτηριστική απόπνοια και σημεία ένδειας H_2O ή Na^+ . Εξαιτίας ελάττωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού, μπορεί να εμφανιστούν μυϊκές συσπάσεις και τετανία.

Εικόνα οστεομαλακίας ή μειωμένη ανάπτυξη μπορεί να παρουσιάζουν κυρίως παιδιά με χρόνια ΜΟ, επειδή τα άλατα ασβεστίου απομακρύνονται από τα οστά και χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση της περίσσειας των H^+ .

4. Επίδραση της μεταβολικής οξέωσης και αλκάλωσης στα συστήματα του οργανισμού

4.1. Μεταβολική οξέωση

Εισαγωγή Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και ευρήματα της μεταβολικής οξέωσης. Ακόμη και ο υπεραερισμός που εκδηλώνεται ως αναπνοή Kussmaul, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1894 από τον Kussmaul (βαθείς και ταχείες αναπνοές), δεν είναι ειδική της εκδήλωση. Ο ασθενής παρουσιάζει αναπνοή Kussmaul όταν το pH του αίματος είναι μικρότερο από 7,20, οπότε ταυτόχρονα αργεί να απαντήσει στις ερωτήσεις μας, έχει περυγοειδή τρόπο και μπορεί να πέσει σε κώμα.

Κυκλοφορικό σύστημα Η σοβαρή μεταβολική οξέωση ασκεί κατασταλτική επίδραση στο μυοκάρδιο και περιφερική αγγειοδιαστολή, με απο-

τέλεσμα την υπόταση (με αύξηση της διαφορικής πίεσης), το θερμό και υπεραιμικό δέρμα (warm shock) και την ταχυκαρδία. Αυτή η επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στη διαιώνιση της γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από το shock, μερική δε διόρθωση της οξυαιμίας ίσως είναι απαραίτητη πριν αποκατασταθεί η αιμάτωση των ιστών.

Η οξέωση, ειδικά όταν το pH είναι $<7,20$, μειώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριών (μείωση περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων) και ευθύνεται για αρρυθμίες επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενή (κοιλιακή μαρμαρυγή κ.ά). Σ' αυτά τα επίπεδα οξυαιμίας διεγείρεται και η έκκριση αδρεναλίνης, πιθανά εξαιτίας του stress και των αιμοδυναμικών επιδράσεων της οξύτητας του αίματος. Αυτή ασκεί αντίθετες επιδράσεις από αυτές της μεταβολικής οξέωσης, που έχουν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση κάποιου βαθμού κυκλοφορίας και ευθύνεται για τις αρρυθμίες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Έτσι, η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου που προκαλείται από την οξέωση, αντισταθμίζεται από τη θετική ινότροπο δράση της αδρεναλίνης, αν και το καθαρό αποτέλεσμα των δύο αυτών επιδράσεων είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Όταν το pH μειωθεί κάτω από το 7,10, υπερτερεί η άμεση ανασταλτική επίδραση της οξέωσης στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, οπότε ενδέχεται να ακολουθήσει καρδιακή ανεπάρκεια και shock. Ασθενείς με οριακή εφεδρική καρδιακή λειτουργία είναι επιρρεπέστεροι στην εμφάνιση της επιπλοκής αυτής. Σ' αυτό το επίπεδο οξέωσης τείνουν να αυξηθούν οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και υπάρχει αγγειοσύσπαση, η οποία προκαλεί ανακατανομή του αίματος μέσα στις μεγάλες φλέβες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η φλεβική του επαναφορά. Ο συνδυασμός των αυξημένων πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και της αυξημένης φλεβικής επαναφοράς, οδηγεί σε αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία και προδιαθέτει σε πνευμονικό οίδημα και υπερφόρτωση της δεξιάς κυκλοφορίας.

Όταν το pH είναι μικρότερο από 7,00 ο όγκος παλμού μειώνεται, μπορεί να εμφανιστεί βραδυκαρδία και το κυκλοφορικό σύστημα (καρδιά, αγγεία) δεν αντιδρά στις κατεχολαμίνες. Αναστέλλεται η δράση της χολινεστεράσης και η καρδιά εμφανίζει αυξημένη παρασυμπαθητικοτονία, γεγονός που έχει αρνητικές επιπτώσεις στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και ευθύνεται για βραδυαρρυθμίες. Το καρδιογενές shock μπορεί να εμφανιστεί σε προχωρημένα στάδια, όταν αναστέλλεται η απελευθέρωση των κατεχολαμινών.

Νευρομυϊκό σύστημα Τα νευρολογικά συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης (τα οποία και κυριαρχούν) αρχίζουν από κόπωση, νωθρότητα, υπνηλία, σπαστικότητα, λήθαργο και φτάνουν στο κώμα. Αυτά φαίνεται να σχετίζονται με τη μείωση του pH του ENY και όχι του αίματος. Γενικά όμως οι νευρολογικές διαταραχές είναι λιγότερο έντονες στη μεταβολική οξέωση σε σχέση με την αναπνευστική. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι το λιποδιαλυτό CO_2 διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ευκολότερα, απ' ό τι το υδατοδιαλυτό HCO_3^- , με αποτέλεσμα στη μεταβολική οξέωση να προκαλείται μικρότερη μείωση του pH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Βέβαια, νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να οφείλονται και σε άλλους παράγοντες εκτός από το pH του ENY ή του αίματος, όπως στην υπερωσμωτικότητα, η οποία οφείλεται στην υπεργλυκαιμία της οξέωσης. Τέλος, όταν τα επίπεδα της PaCO_2 είναι κάτω από 18 mmHg, αρχικά παρουσιάζεται καταβολή των δυνάμεων και κεφαλόπονος και στη συνέχεια κοιλιακοί πόννοι, ναυτία και έμετοι. Εξαιτίας των εμέτων της βαριάς μεταβολικής οξέωσης υπάρχει απώλεια HCl, η οποία προσωρινά τουλάχιστον ενδέχεται να αποδειχτεί σωτήρια για τη ζωή του ασθενή (προκαλεί μεταβολική αλκάλωση).

Οστά Στους ενήλικες τα 2/3 του ξηρού βάρους των οστών αποτελείται από ασβέστιο και φωσφόρο. Τα ιόντα αυτά υπάρχουν στα οστά υπό τη μορφή υδροξυαπατίτη, μπουρσίτη και άμορφου φωσφορικού ασβεστίου. Το ιδανικό pH για την οστεοποίηση των οστών (εναπόθεση αλάτων ασβεστίου) είναι περίπου το 7,60. Η απορρόφηση των οστών αυξάνεται στη μεταβολική οξέωση, γεγονός που οφείλεται στην προσπάθεια του οργανισμού να αποδώσει στην κυκλοφορία HCO_3^- , τα οποία λειτουργούν ως ρυθμιστικά συστήματα. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της οστεοποίησής τους. Αν αυτό συμβεί σε σκελετό που βρίσκεται στην ανάπτυξη του (μικρά παιδιά) προκαλείται ραχίτιδα, αν δε συμβεί σε ενήλικες προκαλείται οστεομαλακία.

Ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές Στη μεταβολική οξέωση διεγείρεται η έκκριση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια, όπως και η έκκριση αλδοστερόνης και κορτικοτροπίνης. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί εκτός των άλλων και σε υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού της περιφέρειας, σε κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και σε γλυκογονόλυση. Αυξάνεται επίσης ο πρωτεϊνικός καταβολισμός, όπως και η έκκριση NH_4^+ και ουρίας στα ούρα.

4.2. Μεταβολική αλκάλωση

Τα κλινικά συμπτώματα της μεταβολικής αλκάλωσης είναι ελάχιστα και σχετίζονται με την ιστική υποξία, την υποκαλιαιμία, την υπογκαιμία και την υπασβεστιαίμια (τετανία) και συχνά είναι πολύ δύσκολο να διαχωριστούν από εκείνα της αιτιολογικής κατάστασης που την προκάλεσε.

Νευρομυικό Είναι δυνατό ο ασθενής να παραπονείται για μυική αδυναμία (εξαιτίας της υπογκαιμίας και της υποκαλιαιμίας), μυικές κράμπες, τετραπληγία και αναπνευστική ανεπάρκεια (εξαιτίας της υποκαλιαιμίας). Άλλα ευρήματα της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνουν τα μειωμένα περιφερικά αντανεκλαστικά στη χρόνια κυρίως μορφή της και λοιπές εκδηλώσεις που απορρέουν, τόσο από την υποκαλιαιμία, όσο και από την υποφωσφαταιμία.

Η τετανία και η νευρομυική ευερεθιστότητα, αποτελούν εκδηλώσεις που διαπιστώνονται συχνά σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση και είναι πολύ σπάνιες στη χρόνια. Οι αισθητικές διαταραχές της τετανίας περιλαμβάνουν τις παραισθήσεις, τις αιμωδίες των δακτύλων, της γλώσσας και των χειλιών, ενώ οι κινητικές διαταραχές περιλαμβάνουν επώδυνες μυικές συσπάσεις (κράμπες) στα άκρα και στο πρόσωπο, γενικευμένους σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις) και λαρυγγόσπασμο.

Η αύξηση της νευρομυικής ερεθισιμότητας στη μεταβολική αλκάλωση είναι αποτέλεσμα:

- της αυξημένης σύνδεσης του ασβεστίου με τα λευκώματα (η λευκωματίνη γίνεται πιο ηλεκτραρνητική όσο μειώνονται τα H^+), οπότε το ελεύθερο και ιονισμένο κλάσμα του ελαττώνεται (το ολικό ασβέστιο είναι φυσιολογικό) και
- της αυξημένης εκλύσεως της ακετυλοχολίνης από τα περιφερικά νεύρα, η οποία στρέφει διάφορα κατιόντα όπως και το ασβέστιο προς τον ενδοκυττάριο χώρο.

Τα θετικά σημεία Chvostek (ο σπασμός των μυών του προσώπου μετά από πλήξη του προσωπικού νεύρου δύο εκατοστά μπροστά από το λοβίο του αυτιού) και Trousseau (σπασμός των μυών της άκρας χειρός μετά από περιόδεση του βραχίονα με περιχειρίδα σφυγμομανομέτρου, όπου ασκείται πίεση λίγο μεγαλύτερη από τη συστολική αρτηριακή πίεση για τρία λεπτά) και οι επαναλαμβανόμενες ακούσιες μυικές συσπάσεις, αποτελούν ενδείξεις βαριάς αλκαλαιμίας ($pH > 7,55$). Πρέπει βέβαια να τονιστεί ότι περίπου

25% των φυσιολογικών ενηλίκων ατόμων έχουν θετικό το σημείο Chvostek, ενώ το σημείο Trousseau είναι ειδικότερο. Μπορεί όμως τα σημεία αυτά να είναι αρνητικά σε υπασβεσταιμία ακόμη και σε ασθενείς με σπασμούς. Ασθενείς με νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και αυτοί με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου είναι πιθανό να επηρεαστούν αρνητικά από τη μεταβολική αλκάλωση.

Η υποξαιμία της μεταβολικής αλκάλωσης είναι μία επικίνδυνη εκδήλωσή της. Εμφανίζεται ανεξάρτητα από την μυική αδυναμία που προκαλεί η υποκαλιαιμία και είναι πιθανότατα υπεύθυνη για τα μη ειδικά ευρήματα της αλκάλωσης, όπως της σύγχυσης, που φτάνει μέχρι τη μέτρια απώλεια της συνείδησης ή και του κώματος (για να υπάρξουν ωστόσο σημαντικές νευρολογικές εκδηλώσεις πρέπει το pH να είναι $>7,55$).

Καρδιαγγειακό Η σοβαρή μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει εξαιτίας της υποκαλιαιμίας και καρδιακές αρρυθμίες. Σε ασθενείς βέβαια όπου συνυπάρχει και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μπορεί να προκληθεί εύκολα τοξικός δακτυλιδισμός και επιδείνωση των καρδιακών αρρυθμιών. Οι αρρυθμίες εμφανίζονται απότομα και αυτόματα, ιδίως κατά την επίδραση ισχυρού stress (λ.χ. γενική αναισθησία, χειρουργικές επεμβάσεις κ.ά).

Άλλες εκδηλώσεις Σε μεταβολική αλκάλωση μειώνεται στους ιστούς και η απόδοση του O_2 , εξαιτίας μειωμένης άρδευσης των ιστών και της μείωσης του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Ακόμη η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί μετακίνηση της καμπύλης διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά. Παράλληλα όμως λόγω της αλκάλωσης διεγείρεται η γλυκόλυση των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα σ' αυτά να αυξάνεται η συγκέντρωση του 2,3-διφωσφορογλυκερινικού οξέος (2,3-DPG), το οποίο μειώνει τη συγγένεια της Hb με το O_2 . Έτσι οι δύο αυτές επιδράσεις αλληλοεξουδετερώνονται, με αποτέλεσμα τελικά στη μεταβολική αλκάλωση η απόδοση του O_2 στους ιστούς να παραμένει φυσιολογική, ενώ κλινικά διαπιστώνεται κυάνωση.

5. Πρόγνωση

Η πρόγνωση, τόσο της MA, όσο και της MO εξαρτάται κυρίως από τον αιτιολογικό παράγοντα που τις προκάλεσε. Γενικά υπάρχει η εντύπωση από πολλούς γιατρούς ότι η MA είναι μία καλοήγησ κατάσταση. Ωστόσο

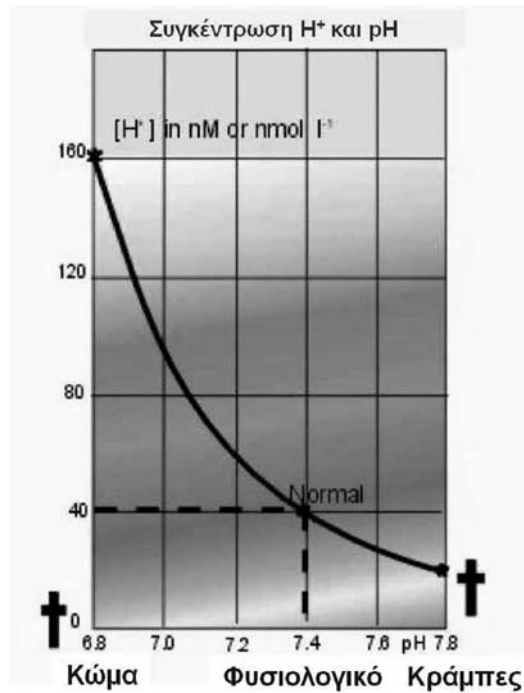
υπάρχουν αρκετά στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η ΜΑ μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη θνητότητα. Από τις λίγες ομολογουμένως μελέτες που υπάρχουν φαίνεται ότι $pH > 7,55$ συνδυάζεται με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα (55%), ενώ η θνητότητα ασθενών με τιμές $pH > 7,65$ είναι πάνω από 80%.

Αντίθετα όσο αφορά τη ΜΟ, σχετικά πρόσφατη μελέτη σε βαριά πάσχοντες ασθενείς έδειξε ότι $pH < 7,35$ (BE-2) συνδυάζονταν με αυξημένη θνητότητα 45%, έναντι 25% αυτών που δεν είχαν ΜΟ.

Παρότι δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες επιβίωσης μεταξύ ΜΑ και ΜΟ από την επιμέρους ανάλυση της κάθε διαταραχής ξεχωριστά, η ΜΑ έχει υψηλότερα ποσοστά θανάτου στις ακραίες τιμές της. Μία πιθανή εξήγηση είναι η ακόλουθη. Η οξύτητα εκφράζεται με τη λογαριθμική κλίμακα του pH , η οποία όμως δεν έχει καλή προγνωστική αξία και μπορεί να αποπροσανατολίσει την κλινική προσέγγιση. Στην οξέωση ($pH < 7,40$) χρειάζονται μεγαλύτερες αλλαγές στη συγκέντρωση των H^+ για να μειώσουν το pH σε αντίστοιχες μονάδες απ' ότι για να αυξήσουν το pH στην αλκάλωση. Για παράδειγμα μία μεταβολή του pH κατά 0,1 από 7,2 σε 7,1 αντιπροσωπεύει αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων H^+ κατά 17 nEq/L, ενώ αύξηση του pH κατά 0,1 από 7,5 σε 7,6 παριστάνει μόνο και μικρή ελάττωση στη συγκέντρωση ιόντων H^+ των 7 nEq/L. Στις **εικόνες 3 και 4** φαίνεται ότι για μεταβολή από φυσιολογικό $pH=7,4$ σε ακραίες θανατηφόρες τιμές απαιτείται για την ΜΑ ($pH=7,6$) ελάττωση των H^+ κατά 15 nEq/L, ενώ για την ΜΟ 160 nEq/L ($pH=7,68$).

pH	H^+ nEq/L
7,6	25
7,5	32
7,4	40
7,3	50
7,2	60
7,1	80
7,0	100
6,9	125
6,8	160

Εικόνα 3: Σύγκριση pH και συγκέντρωσης H^+



Εικόνα 4: Φαίνεται η πολύ μικρή απόσταση μεταξύ φυσιολογικής συγκέντρωσης H^+ και θανάτου στην αλκάλωση και η πολύ μεγαλύτερη μεταξύ φυσιολογικής τιμής H^+ και θανάτου σε οξέωση

6. Βιβλιογραφία

1. Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 1987; 80; 729-733.
2. Bushinsky DA. Metabolic acidosis. In: *The principles and practice of nephrology*, eds. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, BC Decker, Inc. Philadelphia 1992; p.p. 62-70.
3. Eccles R. Acid base disturbances. In: *Electrolytes, body fluids and acid base balance*, eds. Eccles R, Edward Arnold, London 1993; p.p. 71-95.
4. Effros R. Acid base balance. In: *Textbook of respiratory medicine*, eds. Murray Nadel, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 129-149.

5. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad Med* 2000; 107: 253-254, 257-258.
6. Galla HJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
7. Galla JH, Luce RG. Metabolic alkalosis. In: *Textbook of nephrology*, Eds. Massry SG, Glasscock RJ, Williams & Wilkins, Baltimore 1988; p.p. 389-397.
8. Garella S. Clinical acid/base disorders. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*, eds. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. Oxford Medical Press, Oxford 1992; p.p. 917-965.
9. Gunnerson JK, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 2006; 10:R22 doi:10.1186/cc3987)
10. Halperin ML, Goldstein MB. Emergency approach to patients with acid-base, fluid, and electrolyte disturbances. In: *Fluid, electrolyte and acid-base emergencies*, eds. Halperin ML, Goldstein MB, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 306-323.
11. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med* 1980; 8(12): 725-728.
12. Kaklamanos M, Perros P. Milk alkali syndrome without the milk. *BMJ* 2007; 335: 397-398.
13. Krapf R, Cogan ME. Metabolic alkalosis. In: *The principles and practice of nephrology*, eds. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, BC Decer, Philadelphia 1991; p.p. 70-77.
14. Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care* 2009; 24(4): 477-483.
15. Malley WJ. Clinical blood gases, eds. Malley WJ, WB Saunders Company, Philadelphia 1990; p.p. 245-247, 248-249, 249-254, 274-275.
16. Morris CG., Low J. Metabolic acidosis in the critically ill. Part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008; 63: 294-301.
17. Rose B. Clinical physiology of acid base and electrolyte disorders. Fourth Edition 1994. Mc Graw-Hill International Editions.
18. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.

ders. McGraw-Hill Inc, New York 1994; p.p. 515-539, 540-603, 604-628, 629-637.

19. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 74-83.

20. Swagata Tripathy. Extreme metabolic alkalosis in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13(4): 217-220.

21. Willatts SM. Disturbances of acid base balance. In: *Lecture notes on fluid and electrolyte balance*, eds. Willatts SM, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1987; p.p. 211-226.

22. Wilson DM. Clinical approach to acid-base problems. Metabolic acidosis. In: *Textbook of renal pathophysiology*, eds. Knox FG, Medical Department Harper & Row, Publishers, Hagerstown 1983; p.p. 107-110.

Ερωτήσεις

1. Η πιο συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι:

- α) Η μεταβολική οξέωση;
- β) Η μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Η αναπνευστική οξέωση;
- δ) Η αναπνευστική αλκάλωση;

2. Για την εκδήλωση βαριάς μεταβολικής οξέωσης με pH=7,0 απαιτείται η αύξηση της συγκέντρωσης H⁺ στο αίμα κατά:

- α) 15 nmol/L;
- β) 35 nmol/L;
- γ) 100 nmol/L;
- δ) 160 nmol/L;

3. Για την εκδήλωση βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης με pH=7,65 απαιτείται η μείωση της συγκέντρωσης των H⁺ στο αίμα κατά:

- α) 100 nmol/L;
- β) 160 nmol/L;
- γ) 65 nmol/L;
- δ) 25 nmol/L;

4. Μείωση ή αύξηση της συγκέντρωσης H^+ στο αίμα κατά μία συγκεκριμένη τιμή προκαλεί την ίδια αύξηση ή μείωση αντίστοιχα της τιμής του pH αρτηριακού αίματος.

α) Σωστό;

β) Λάθος;

5. Κατά την μεταβολική αλκάλωση συμβαίνουν τα ακόλουθα:

α) Υπεραερισμός και αγγειοδιαστολή;

β) Υπεραερισμός αλλά μετακίνηση της καμπύλης αποδέσμευσης οξυγόνου από τα ερυθρά προς τα δεξιά;

γ) Υποαερισμός και μετακίνηση της καμπύλης αποδέσμευσης O_2 προς τα αριστερά;

δ) Χαρακτηριστική αναπνοή Kussmaul;

Απαντήσεις

1. β

2. γ

3. δ

4. β

5. γ

Ερμηνεία της συμπτωματολογίας της μεταβολικής αλκάλωσης

Μάριος Θεοδωρίδης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογική Κλινική

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, Αλεξανδρούπολη

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Κλινική εικόνα
3. Αιτίες μεταβολικής αλκάλωσης
 - 3.1. Δευτερογενής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο
 - 3.1.1. Έμετοι ή παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα
 - 3.1.2. Χορήγηση διουρητικών
 - 3.1.3. Γενετικές διαταραχές των μεταφορέων Cl^-/Na^+
 - 3.1.4. Ανάρρωση από χρόνια υπερκαπνία
 - 3.1.5. Εκ γενετής αυξημένη απώλεια χλωρίου από το ΓΕΣ
 - 3.1.6. Άλλες αιτίες μεγάλων απωλειών σε χλώριο
 - 3.1.7. Σοβαρή υποκαλιαιμία
 - 3.2. Πρωτοπαθής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο
 - 3.2.1. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών
 - 3.2.2. Λοιπά σύνδρομα συνοδευόμενα από περίσσεια αλατοκορτικοειδών
 - 3.3. Εξωγενής χορήγηση αλκάλων
4. Διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης
5. Συμπεράσματα (από το σύμπτωμα στην αιτία)
 - 5.1. Εκδηλώσεις υπογκαιμίας
 - 5.2. Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με υποξαιμία
 - 5.3. Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με ηλεκτρολυτικές διαταραχές
 - 5.3.1. Υποκαλιαιμία
 - 5.3.2. Υπασβεστιαμία
 - 5.3.3. Υπομαγνησιαμία
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να αναφέρουν συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, η οποία προκάλεσε την οξεοβασική διαταραχή ή να σχετίζονται με τις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές

- Συμπτώματα άμεσα σχετιζόμενα με τη μεταβολική αλκάλωση είναι ασυνήθη επειδή προκαλεί μικρότερη μεταβολή στο ενδοκυττάριο pH και ειδικότερα στα εγκεφαλικά κύτταρα

- Η βαριά μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει αίσθημα ανησυχίας, αποπροσανατολισμό, σπασμούς και κώμα

- Η περίσσεια των HCO_3^- απαιτεί τόσο τη διέγερση του αντιμεταφορέα $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ όσο και την καταστολή της $\text{H}^+/\text{ATPάσης}$ για να απομακρυνθούν

- Οι κυριότερες αιτίες κλινικής έκφρασης μεταβολικής αλκάλωσης σχετίζονται με απώλειες Cl^-

- Η αμιγής έλλειψη Cl^- η οποία προκαλείται από εμετούς ή από την παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα αυξάνει τα επίπεδα των HCO_3^- στο πλάσμα. Η διόρθωση των επιπέδων του Cl^- διορθώνει τη μεταβολική αλκάλωση ακόμη και στις περιπτώσεις εμμένουσας υποκαλιαιμίας

- Τα διουρητικά προκαλούν έλλειμμα Cl^- καθώς επίσης προάγουν την έκκριση K^+ , λόγω της αυξημένης προσφοράς Na^+ στα τμήματα του άπω νεφρώνα, μεταβολές οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν μεταβολική αλκάλωση

- Τα σύνδρομα Bartter και Gitelman είναι δυο κληρονομικές διαταραχές οι οποίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεταβολικής αλκάλωσης και υποκαλιαιμίας χωρίς να υπάρχει υπέρταση

- Η μεταβολική αλκάλωση από πρωτογενή διέγερση των μεταφορέων του αθροιστικού σωληναρίου έχει ως κυριότερη αιτία τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό με χαρακτηριστικά την παρουσία υπέρτασης και την υποκαλιαιμία

- Το σύνδρομο Liddle είναι αποτέλεσμα μιας γενετικής μετάλλαξης η οποία αποτρέπει την απομάκρυνση των ENaC καναλιών από τη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων

- Ο νεφρός ανταποκρίνεται άμεσα στην περίσσεια των αλκάλων αυξάνοντας την αποβολή των HCO_3^- και έτσι δεν αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση εκτός αν χορηγηθούν μεγάλες ποσότητες αλκάλων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μικρότερες ποσότητες χορήγησης αλκάλων δεν αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση εκτός των περιπτώσεων στέρσης Cl^-

- Στις περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής νόσου ακόμα και η μικρή προσθήκη HCO_3^- μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης εξαιτίας μειωμένης ικανότητας έκκρισής τους ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες πρόσληψης Cl^-

- Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη νεφρικής νό-

σου και μεταβολικής αλκάλωσης αρχής γενομένης από τη συγχορήγηση NaHCO_3 και περίσσειας ασβεστίου (στο γάλα ή ως CaCO_3)

- Το χάσμα ανιόντων ($[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$) δεν επηρεάζεται στις ήπιες μορφές μεταβολικής αλκάλωσης

1. Εισαγωγή

Η μεταβολική αλκάλωση προκαλείται από την κατακράτηση περίσσειας βάσεων και χαρακτηρίζεται από φλεβικά επίπεδα συγκέντρωσης ολικού διοξειδίου του άνθρακα (total CO_2) μεγαλύτερα από 30 mEq/L ή από επίπεδα διττανθρακικών (HCO_3^-) στο αρτηριακό αίμα μεγαλύτερα από 28 mEq/L. Η άνοδος του pH από την αύξηση των επιπέδων των HCO_3^- προκαλεί υποαερισμό με αποτέλεσμα τη δευτερογενή αύξηση των επιπέδων της PaCO_2 . Εξ αυτών η μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από συνυπάρχουσα άνοδο στα επίπεδα των HCO_3^- και της PaCO_2 με αποτέλεσμα την άνοδο του pH. Στην παθογένεια της μεταβολικής αλκάλωσης απαιτείται διαδοχικά τόσο η γένεση της αλκάλωσης (σχετιζόμενη με την αιτία αύξησης των HCO_3^-), όσο και η συνθήκη διατήρησής της (σχετιζόμενη με την αιτία της αδυναμίας του νεφρού να αποβάλλει την περίσσεια των HCO_3^-).

Η άνοδος στα επίπεδα των HCO_3^- στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται:

- στην απώλεια των H^+ από τους νεφρούς ή από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ),
- στη μετακίνηση H^+ ενδοκυττάρια,
- στη χορήγηση διττανθρακικού Na^+ ή K^+ ,
- στην ύπαρξη οργανικού ανιόντος το οποίο μεταβολίζεται σε HCO_3^- ή/και
- στη συνύπαρξη μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος (ΔΚΟΑ) (υπογκαιμική αλκάλωση).

Όλες οι προαναφερθείσες αιτίες δημιουργούν τη φάση γένεσης της μεταβολικής αλκάλωσης.

Για τη φάση συντήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης ευθύνονται:

- η αδυναμία αποβολής της περίσσειας των διττανθρακικών εξαιτίας του μειωμένου ΔΚΟΑ (συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης του ήπατος και της καρδιακής ανεπάρκειας),
- το έλλειμμα Cl^- ,
- η υποκαλιαιμία και

- η νεφρική νόσος ή συνδυασμός των παραπάνω¹⁻³.

Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση αρχικά αντιρροπούν αναπνευστικά με υποαερισμό και με άνοδο της PaCO_2 , η οποία αρχικά επαναφέρει το pH προς το φυσιολογικό. Παρόλα αυτά η επωφελής δράση του υποαερισμού στο pH αμβλύνεται εξαιτίας της αύξησης στη νεφρική αποβολή οξέων από την άνοδο της PaCO_2 , γεγονός που οδηγεί σε κατακράτηση διττανθρακικών⁴.

2. Κλινική εικόνα

Κλινικά σημεία Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να αναφέρουν συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, η οποία προκάλεσε την οξεοβασική διαταραχή ή να σχετίζονται με τις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Τα συμπτώματα λ.χ. μπορεί να οφείλονται στην υπογκαιμία (ατονία, εύκολη κόπωση, μυικές κράμπες, ορθοστατική υπόταση) ή στη συνοδό υποκαλαιμία (μυική αδυναμία, καρδιακές αρρυθμίες και σε επίμονη διαταραχή του K^+ πολυουρία/πολυδιψία εξαιτίας διαταραχής στη συμπτικνωτική ικανότητα των νεφρών ή/και σε άμεσο ερεθισμό του κέντρου της δίψας).

Συμπτώματα άμεσα σχετιζόμενα με τη μεταβολική αλκάλωση είναι ασυνήθη. Σε αντίθεση με την οξεία αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζονται συμπτώματα που σχετίζονται μ' αυτή όπως παραισθήσεις, σπασμοί, αίσθημα ζάλης κ.ά. (σύνδρομο υπεραερισμού). Η διαφορά αυτή είναι πολυπαραγοντική. Η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί μικρότερη μεταβολή στο ενδοκυττάριο pH και ειδικότερα στα εγκεφαλικά κύτταρα συγκριτικά με την αναπνευστική αλκάλωση, στην οποία οι ταχείες μεταβολές της PaCO_2 μεταφέρονται άμεσα σ' όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών κυττάρων και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Σε αντίθεση με τις μεταβολές στα επίπεδα των HCO_3^- προκαλούν μικρότερες και βραδύτερες διαταραχές στο ενδοκυττάριο pH ιδιαίτερα όταν παρεμβάλλεται ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Ένα παράδειγμα είναι η «μετά την υπερκαπνία μεταβολική αλκάλωση» (posthypercapnic metabolic alkalosis) η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων σπασμών και κώμα. Παρ' όλες τις ενδείξεις από τα αέρια αίματος ότι η οξεοβασική διαταραχή είναι μεταβολική αλκάλωση, οι κλινικές εκδηλώσεις πιθανότατα οφείλονται στην οξεία μείωση των επιπέδων της

PaCO_2 ενδοεγκεφαλικά, παρά τα υψηλά επίπεδα των HCO_3^- .

Στη βαριά μεταβολική αλκάλωση μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως μυικοί σπασμοί, τετανία και παραισθήσεις, αλλά η πιθανότερη αιτιολογία σ' αυτά είναι η μείωση των επιπέδων του Ca^{2+} και του Mg^{2+5-7} (Bartter syndrome, Gitelman syndrome, χρόνια χρήση διουρητικών). Η βαριά μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει αίσθημα ανησυχίας, αποπροσανατολισμό, σπασμούς και κώμα⁸ ειδικότερα όταν συνυπάρχει και χρόνια ηπατική νόσος. Στους ασθενείς αυτούς η αλκαλοποίηση του pH της συστηματικής κυκλοφορίας αυξάνει τη συγκέντρωση των μη ιοντισμένων αζωτούχων ενώσεων, όπως η αμμωνία, προάγοντας την είσοδό τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όπου και ασκούν τοξική δράση.

Ευρήματα φυσικής εξέτασης Η ανεύρεση παθολογικών σημείων κατά την κλινική εξέταση συνήθως αντανακλά την αιτία της μεταβολικής αλκάλωσης. Υπογκαιμικοί ασθενείς από συνολική μείωση όγκου (λ.χ. παρουσία εμέτων, κατάχρηση διουρητικών κ.ά) συνήθως συνοδεύονται από μειωμένη σπαργή δέρματος, ορθοστατική υπόταση κ.ά. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με μειωμένο ΔΚΟΑ λόγω κίρρωσης ήπατος ή καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι εμφανίζουν μεταβολική αλκάλωση (χρήση διουρητικών) συνοδεύονται από την παρουσία περιφερικών οιδημάτων, ασκίτη κ.ά.

Αέρια αίματος Η μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται από αναπνευστική αντιρρόπηση, η οποία αναμένεται να προκαλέσει άνοδο στα επίπεδα της PaCO_2 κατά 0,7 mmHg για κάθε 1 mEq/L άνοδο στα επίπεδα των HCO_3^- ελαχιστοποιώντας έτσι την άνοδο στα επίπεδα του pH. Η θετική επίδραση της αναπνευστικής αντιρρόπησης είναι αποτελεσματική στην οξεία φάση, δράση η οποία αμβλύνεται με την πάροδο του χρόνου.

Εξαιτίας του άμεσου συσχετισμού ανάμεσα στην αιτία της μεταβολικής αλκάλωσης με την κλινική συμπτωματολογία θα γίνει αναφορά στα αίτια και τη συνοδό κλινική τους εικόνα.

3. Αιτίες μεταβολικής αλκάλωσης

Οι κύριες αιτίες της μεταβολικής αλκάλωσης διαχωρίζονται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό⁹ (**Εικ. 1**). Οι κυριότερες αιτίες σχετίζονται με παθολογικές απώλειες Cl^- διαμέσου των νεφρών ή από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ). Σπανιότερα είναι τα αίτια που σχετίζονται με περίσσεια κορτικοειδών ή από διαταραχές στα αθροιστικά

σωληνάρια, οι οποίες μιμούνται αυξημένη έκφραση αλατοκορτικοειδών. Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει τα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης από εξωγενή χορήγηση. Η νέα ταξινόμηση αντικαθιστά την παλαιότερη, η οποία στηριζόταν στην απάντηση ή όχι στη θεραπεία (χλωριο-ευαίσθητη ή χλωριο-ανθεκτική) προσφέροντας μία καλύτερη ομαδοποίηση των αιτιών βασιζόμενη σε κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (λ.χ. σύνδρομο Bartter ή Gitelman και μεταβολική αλκάλωση από τα διουρητικά).

Παθοφυσιολογική ταξινόμηση των αιτιών της μεταβολικής αλκάλωσης

Πρωτογενής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο:

(κατακράτηση Na^+ , έκκριση K^+ / H^+)

1. Αυξημένη έκκριση αλατοκορτικοειδών
2. Ενεργοποίηση γενετικών μεταλλάξεων του ENaC

Δευτερογενής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο:

(κατακράτηση Na^+ , έκκριση K^+ / H^+)

1. Εξωνεφρικές απώλειες Cl^- και δευτερογενώς K^+
2. Νεφρικές απώλειες Cl^- και δευτερογενώς K^+
 - α) Φάρμακα (λ.χ. διουρητικά)
 - β) Απενεργοποίηση γενετικών μεταλλάξεων συμμεταφορέων $\text{Cl}^- / \text{Na}^+$

Χορήγηση HCO_3^- σε συνθήκες διαταραγμένης ικανότητας αποβολής (λ.χ. ΧΝΝ)

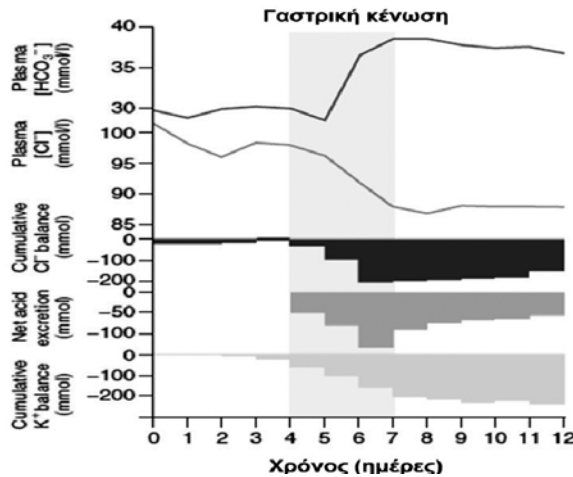
Εικόνα 1: Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης

Η αποβολή της περίσσειας των HCO_3^- διενεργείται διαμέσου της ανταλλαγής τους με Cl^- στη φλοιώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων (πενδρίνη)¹⁰ (**Εικ. 2**). Ο αντιμεταφορέας της πενδρίνης ενεργοποιείται από την αλκαλαιμία και απαιτεί την παρουσία Cl^- για την αποβολή των HCO_3^- . Τα εκκρινόμενα HCO_3^- επαναδεσμεύονται από τα H^+ στα περιφερικότερα τμήματα των αθροιστικών σωληναρίων. Εξ αυτού η περίσσεια των HCO_3^- απαιτεί, τόσο τη διέγερση του αντιμεταφορέα $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$, όσο και την καταστολή της H^+ -ΑΤΡάσης.

3.1. Δευτερογενής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο

Οι κυριότερες αιτίες κλινικής έκφρασης μεταβολικής αλκάλωσης δη-

μιουργείται από τις απώλειες Cl^- . Αν και συχνά χρησιμοποιείται ο όρος «υπογκαιμική αλκάλωση» (contraction alkalosis) ως συνώνυμο της έλλειψης Cl^- αυτός είναι λανθασμένος, επειδή υπονοεί την υπογκαιμία ως αίτιο της οξεοβασικής διαταραχής. Η μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη μεταβολή στα επίπεδα των HCO_3^- .



Εικόνα 2: Η επίδραση της γαστρικής κένωσης (Levine) στους ηλεκτρολύτες

Η αμιγής έλλειψη Cl^- η οποία προκαλείται από εμετούς ή από την παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα (Levine) αυξάνει τα επίπεδα των HCO_3^- στο πλάσμα¹¹, μεταβολή η οποία επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχει επιπρόσθετα και απώλεια H^+ . Παρ' όλα αυτά η μεταβολή στα επίπεδα των HCO_3^- μπορεί να συμβεί και επί απουσίας απώλειας H^+ λ.χ. χορήγηση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων. Η διόρθωση των επιπέδων των HCO_3^- και στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις επιτυγχάνεται με την αποκατάσταση των απωλειών σε Cl^- . Η μεταβολική αλκάλωση από έλλειμμα Cl^- σχεδόν πάντοτε συνοδεύεται από νεφρικές απώλειες K^+ , καθώς επίσης η διόρθωση των επιπέδων του Cl^- διορθώνει την οξεοβασική διαταραχή ακόμη και στις περιπτώσεις εμμένουσας προκλητής υποκαλιαιμίας¹². Παρ' όλα αυτά η δευτερογενείς απώλειες K^+ διαδραματίζουν ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης και στη συνδυασμένη αυτή ηλεκτρολυτική διαταραχή απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες Cl^- για τη διόρθωσή της¹³. Η μεταβολική αλκάλωση η οποία προκαλείται από γαστρεντερικές

απώλειες Cl^- μπορεί να είναι πολύ σοβαρή και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία επίπεδα $\text{HCO}_3^- > 60 \text{ mEq/L}$ ^{14,15}. Μικρότερης βαρύτητας χλωριοεξαρτώμενη μεταβολική αλκάλωση, η οποία συνοδεύεται και από απώλειες K^+ , μπορεί να παρατηρηθεί με τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή θειαζιδικών διουρητικών, καθώς επίσης και στις γενετικές διαταραχές στην επαναρρόφηση του Cl^- (Bartter and Gitelman syndromes).

Όταν η μεταβολική αλκάλωση προκαλείται από έλλειμμα Cl^- οι χαρακτηριστική συχνότητα των μεταβολών στους ηλεκτρολύτες φαίνεται στο κλινικό παράδειγμα της **εικόνας 1**, στο οποίο μελετήθηκε η διακύμανση των HCO_3^- του Cl^- και του K^+ σε υγιείς εθελοντές υπό γαστρική κένωση με ρινογαστρικό καθετήρα¹¹. Η αποβολή του Na^+ και των HCO_3^- αυξάνει καταρχήν παροδικά αλλά σύντομα μειώνεται ραγδαία, συνοδευόμενη από παθολογική αύξηση στην αποβολή K^+ (αυξημένη νεφρική αποβολή κατά τη γαστρική κένωση από το Levine), η οποία σύντομα υποχωρεί προκαλώντας παρ' όλα αυτά σημαντικό έλλειμμα στο ιόν. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η υποκαλιαιμία να αποτελεί βασική συνοδό ηλεκτρολυτική διαταραχή της χλωριοπενικής μεταβολικής αλκάλωσης.

Η υποκαλιαιμία διεγείρει την έκκριση των H^+ στα αθροιστικά σωληνάρια ($\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$) και την επαναρρόφηση HCO_3^- στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle¹⁶. Η υποκαλιαιμία καταστέλλει επίσης τη λειτουργία των συμμεταφορέων $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ και Na^+-Cl^- αυξάνοντας την παροχή του Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια προάγοντας ακόμη περισσότερο την αποβολή του K^+ ¹⁶. Σε συνθήκες ελλείμματος K^+ αυτό έχει ως αποτέλεσμα σημαντική έκκριση Cl^- ακόμη και σε συνθήκες υποχλωραιμίας, συντηρώντας τη μεταβολική αλκάλωση ακόμη και μετά από αναπλήρωση με NaCl ¹⁷. Επίσης η υποκαλιαιμία διεγείρει τη νεφρική παραγωγή NH_4^+ προάγοντας την αποβολή οξέων, συντηρώντας έτσι τη μεταβολική αλκάλωση. Παρόλο το γεγονός ότι η μεταβολική αλκάλωση διεγείρει τον αντιμεταφορέα $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$, αυτός με τη σειρά του προάγει την έκκριση H^+ στα αθροιστικά σωληνάρια γεγονός που οδηγεί σε επαναρρόφηση HCO_3^- ¹⁸. Ο βαθμός συνεισφοράς της υποκαλιαιμίας ή της υποχλωραιμίας στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης είναι μικρής κλινικής σημασίας, επειδή η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται στην ανάγκη αναπλήρωσης των ασθενών με NaCl σε συνθήκες μειωμένου εξωκυττάριου όγκου, ενώ συνήθως συνυπάρχει έλλειμμα K^+ και χορηγείται KCl .

Το αρνητικό ισοζύγιο K^+ μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αλλά σημαντική

άνοδο στα επίπεδα των HCO_3^- στο πλάσμα¹³. Όταν περιορίζεται διαιτητικά και το προσλαμβανόμενο Cl^- η μεταβολική αλκάλωση επιδεινώνεται δραματικά, υπογραμμίζοντας έτσι την αθροιστική επίδραση του K^+ και του Cl^- στην επαναρρόφηση των HCO_3^- . Το έλλειμμα K^+ αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα στη δημιουργία και διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης από περίσσεια αλατοκορτικοειδών.

Οι κυριότερες αιτίες της μεταβολικής αλκάλωσης οφειλόμενη σε δευτεροπαθή διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο αναφέρονται στην **Εικόνα 3**.

Μεταβολική αλκάλωση από δευτερογενή διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο (κατακράτηση Na^+ , έκκριση K^+ / H^+)

Απώλειες χλωρίου από το στομάχι (σύνθετες)

Έμετοι
Ύπαρξης ρινογαστρικού καθετήρα

Απώλειες χλωρίου από εξαντλητικές διάρροιες (σπάνιο)

Συγγενής διαταραχή (συγγενής χλωριοδιάρροια)
Λαχνωτό αδένωμα εντέρου
Αυξημένες απώλειες από ειλεοστομία

Χορήγηση διουρητικών (σύνθετες)

Θειαζίδες
Μετολαζόνη
Διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδα, μπουμετανίδα, τορσεμίδα, αιθακρινικό οξύ)

Διαταραχή στο μεταφορέα Χλωρίου/Νατρίου (σπάνιο)

Σύνδρομο Bartter
Σύνδρομο Gitelman

Σπάνιες Περιπτώσεις

Ανάκαμψη από χρόνια υπερκαπνία
Κυστική ίνωση
Σοβαρή έλλειψη καλίου

Εικόνα 3: Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης οφειλόμενη σε δευτερογενή διέγερση των μεταφορέων ιόντων του αθροιστικού σωληναρίου

3.1.1. Έμετοι ή παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα

Η απώλεια του Cl^- από τα ανώτερα τμήματα του ΓΕΣ, η οποία συνοδεύεται από συνοδό απώλεια H^+ , οδηγεί στην εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης, η οποία εμμένει μέχρι την αναπλήρωση των απωλειών σε Cl^- . Η παρουσία συνεχών εμέτων ή συνεχούς γαστρικής κένωσης με ρινογαστρικό καθετήρα χωρίς αναπλήρωση των απωλειών σε Cl^- μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρής ανόδου στα επίπεδα των HCO_3^- ^{14,15}.

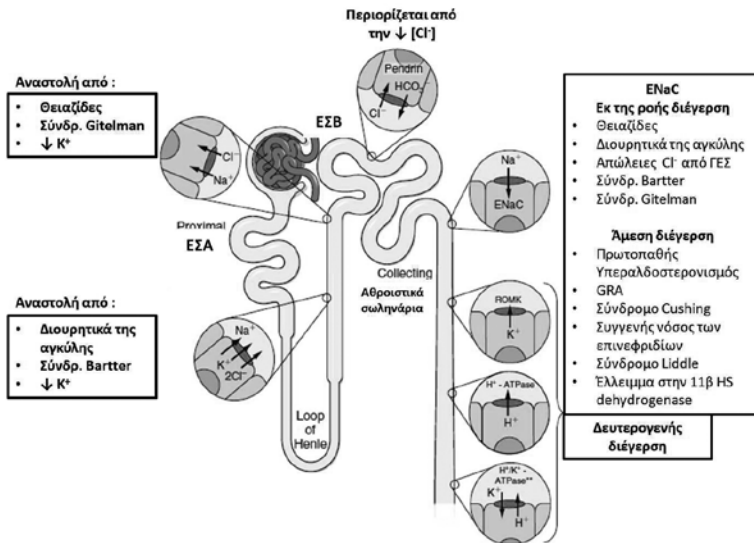
Από αυτό φαίνεται ότι ένας ασθενής με μεταβολική αλκάλωση συχνά εμφανίζει συμπτωματολογία εμέτων με ή χωρίς άλλη συμπτωματολογία

από νοσήματα του ανώτερου γαστρεντερικού ή άλλων παθήσεων που να τους προκαλούν.

3.1.2. Χορήγηση διουρητικών

Τα διουρητικά των οποίων η δράση αναστέλλει πρωτεΐνες μεταφορείς σχετιζόμενες με το Cl^- αποτελούν και τη συνηθέστερη αιτία εμφάνισης μεταβολικής αλκάλωσης (**Εικ. 3**). Οι θειαζίδες και η μετολαζόνη αναστέλλουν τον συµμεταφορέα Na^+-Cl^- στο εγγύς τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (ΑΕΣ) και τα διουρητικά της αγκύλης τον συµμεταφορέα $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle (**Εικ. 4**). Εξ αυτών τα φάρμακα αυτά προκαλούν έλλειμμα Cl^- καθώς επίσης προάγουν την έκκριση K^+ λόγω της αυξημένης προσφοράς Na^+ στα τμήματα του άπω νεφρώνα. Η αλκάλωση στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπια ($\text{HCO}_3^- < 38 \text{ mEq/L}$) εκτός από τις περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες άλατος αυξάνοντας την διηθούμενη ποσότητα του ιόντος. Η υποκαλιαιμία αποτελεί και το κυριότερο θεραπευτικό πρόβλημα από τα φάρμακα αυτά.

Εξ αυτών οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση από τη χορήγηση διουρητικών θα έχουν συνοδά συμπτώματα σχετιζόμενα με τα φάρμακα, όπως η μείωση του ΔΚΟΑ (λ.χ. ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, μειωμένη σπαργή δέρματος) ή με συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας υποκαλιαιμίας μπορεί να υπάρχει μυϊκή αδυναμία, μυϊκές κράμπες, ραβδομυόλυση λόγω ισχαιμίας, αναπνευστική ανεπάρκεια (καταπόνηση αναπνευστικών μυών), καρδιακές αρρυθμίες, διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας των νεφρών, αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- , υποκαλιαιμική νεφροπάθεια καθώς επίσης και διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (thiazide-associated diabetes). Η υποκαλιαιμία η οποία σχετίζεται με τα διουρητικά συνοδεύεται στις περισσότερες περιπτώσεις και από υπομαγνησισαιμία. Ο συνδυασμός των παραπάνω ηλεκτρολυτικών διαταραχών είναι ιδιαίτερα επικίνδυνος γιατί μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes) ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με σύνδρομο παράτασης QT. Επιπλέον η υπομαγνησισαιμία επιδεινώνει την υποκαλιαιμία αυξάνοντας τις νεφρικές απώλειες.



Εικόνα 4: Οι διαταραχές στη σωληναριακή μεταφορά ιόντων οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης

3.1.3. Γενετικές διαταραχές των μεταφορέων Cl^- - Na^+

Τα σύνδρομα Bartter και Gitelman είναι δύο κληρονομικές διαταραχές οι οποίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεταβολικής αλκάλωσης και υποκαλιαιμίας, χωρίς να υπάρχει υπέρταση. Το σύνδρομο Bartter σχετίζεται με αρκετές μεταλλάξεις (στο NKCC2 , ROMK ή στη μπαρτίνη), οι οποίες όλες συνδέονται με διαταραχή στη συνδυασμένη με το Na^+ επαναρρόφηση του Cl^- στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle²⁰ (TAL , Na^+-2Cl^- - K^+ -συμμεταφορέας, **Εικ. 4**). Το σύνδρομο Bartter εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία και οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια μ' αυτά από κατάχρηση διουρητικών της αγκύλης και ειδικότερα υπογκαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Το κλασικό σύνδρομο Bartter χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, αυξημένη αποβολή Cl^- από τα ούρα και υπερασβεστιουρία. Συνήθως εμφανίζεται τα πρώτα 2 με 5 έτη της ζωής με συμπτωματολογία εμετών, πολυουρίας, επανειλημμένων επεισοδίων αφυδάτωσης, αισθήματος κακουχίας και σπασμούς πέλματος και άκρας χειρός. Η αρτηριακή πίεση βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ απουσιάζει η νεφρασβέστωση που παρατηρείται στο σύνδρομο Bartter της νεογνικής ηλικίας.

Το σύνδρομο Gitelman προκαλείται από γενετικές μεταλλάξεις οι οποίες αδρανοποιούν την ευαίσθητη στις θειαζίδες αντλία συμμεταφοράς $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ στο εγγύς τμήμα του άπω εσπειρωμένου σωληναρίου (**Εικ. 4**), γεγονός που οδηγεί σε υποκαλιαιμία (αυξημένη προσφορά Na^+ στον άπω νεφρώνα και απώλεια K^+/H^+) και μεταβολική αλκάλωση, παρόμοια με αυτή που προκαλούν τα θειαζιδικά διουρητικά. Το σύνδρομο Gitelman σε σχέση με το σύνδρομο Bartter εμφανίζεται αργότερα στη ζωή ενώ συνυπάρχουν επίσης υπομαγνησαιμία και υπασβεστιουρία²¹. Οι σοβαρότερα προσβλημένοι ασθενείς εμφανίζουν μυική αδυναμία, ανικανότητα εργασίας, επιθυμία για κατανάλωση άλατος, μυικές κράμπες, ενώ η παρουσία καρδιακών αρρυθμιών και τετανίας είναι πολύ σπάνια. Η παρουσία χονδρασβέστωσης είναι αποτέλεσμα της υπομαγνησαιμίας. Η εργαστηριακή εικόνα συμπεριλαμβάνει επίσης βαριά υποκαλιαιμία και αυξημένη συγκέντρωση Cl^- στα ούρα χωρίς να ανιχνεύονται επίσης καθόλου θειαζίδες στα ούρα. Η αρτηριακή πίεση είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια.

Στη κλινική εικόνα της υπομαγνησαιμίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας περιλαμβάνονται νευρομυικές εκδηλώσεις (λ.χ. νευρομυική υπερδιέγερση, τρόμος, τετανία, αδυναμία, απάθεια, delirium και κώμα), καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (λ.χ. διεύρυνση QRS, οξυκόρυφα T, αρρυθμίες), διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου (λ.χ. υπασβεστιαιμία, υποπαραθυρεοειδισμός, αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης και μειωμένη σύνθεση καλσιτριόλης), καθώς επίσης και εκδηλώσεις σχετιζόμενες με την υποκαλιαιμία.

3.1.4. Ανάρρωση από χρόνια υπερκαπνία

Η νεφρική απάντηση σε συνθήκες χρόνιας υπερκαπνίας χαρακτηρίζεται από αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- και μείωση της επαναρρόφησης του Cl^- , γεγονός που οδηγεί στη μείωση των επιπέδων του στο αίμα όπως και αύξηση των αντίστοιχων επιπέδων των HCO_3^- . Όταν η PaCO_2 επαναφέρεται στα φυσιολογικά η νεφρική αποβολή της περίσσειας των HCO_3^- απαιτεί την αναπλήρωση των απωλειών σε Cl^- η οποία αν δεν γίνει οδηγεί σε επίμονη μεταβολική αλκάλωση.

3.1.5. Εκ γενετής αυξημένη απώλεια χλωρίου από το ΓΕΣ

Είναι μία σπάνια μορφή χρόνιων διαρροϊκών κενώσεων, η οποία οφεί-

λεται σε μετάλλαξη που σχετίζεται με διαταραχή στη λειτουργία του αντι-μεταφορέα $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ στο λεπτό έντερο²², γεγονός που οδηγεί σε μεγάλου όγκου διαρροϊκές κενώσεις πλούσιες σε Cl^- . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τις μεγάλες απώλειες σε Cl^- , H^+ και K^+ . Η εξ αυτών εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης αντιμετωπίζεται με την αναπλήρωση των απωλειών του K^+ και του Cl^- παρόλο που είναι πάρα πολύ δύσκολη εξαιτίας των συνεχών απωλειών. Ενδιαφέρον αποτελεί η δραματική μείωση του όγκου των διαρροϊκών κενώσεων με τη χορήγηση αναστολέα της αντλίας των πρωτονίων, ο οποίος μειώνει την έκκριση του Cl^- από το στομάχι με αποτέλεσμα την ελάττωση της προσφοράς του ιόντος στο λεπτό έντερο²³.

3.1.6. Άλλες αιτίες μεγάλων απωλειών σε χλώριο

Το λαχνωτό αδένωμα του παχέος εντέρου μπορεί να εκκρίνει από 1 έως 3 L υγρών το 24ωρο πλούσια σε Na^+ , Cl^- και K^+ . Επειδή ο εκκρινόμενος όγκος υγρών είναι σχετικά μικρός, σπάνια αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση ηπίου βαθμού²⁴.

Η κυστική ίνωση χαρακτηρίζεται από εκσημασμένη εφίδρωση πλούσια σε Cl^- , η οποία μπορεί να οδηγήσει και σε εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους που συχνά είναι και το πρώτο σύμπτωμα²⁵. Στη λοιπή συμπτωματολογία οι ασθενείς με κυστική ίνωση εμφανίζουν διαταραχές από το αναπνευστικό σύστημα (λ.χ. παραρρινοκολπίτιδα, συνεχής βήχας, εικόνα αποφρακτικής πνευμονοπάθειας), από το ΓΕΣ (λ.χ. παγκρεατίτιδα, παγκρεατική ανεπάρκεια, δευτεροπαθής σακχαρώδης διαβήτης, χολική κίρρωση), στειρότητα, μειωμένη ασβέστωση των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, νεφρολιθίαση και νεφρασβέστωση κ.ά.

Ασθενείς με υψηλού όγκου ειλεοστομία παρουσιάζουν μεγάλες απώλειες Na^+ και Cl^- , με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μεταβολική αλκάλωση²⁶. Η χρήση επίσης γαστρικού ιστού για διεύρυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης εξαιτίας της έκκρισης του Cl^- στα ούρα.

3.1.7. Σοβαρή υποκαλιαιμία

Σε ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία ($\text{K}^+ < 2 \text{ mEq/L}$) η μεταβολική αλκά-

λωση μπορεί να εμμένει παρόλη τη χορήγηση Cl^- εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής επαναρρόφησης Cl^- από την ύπαρξη υποκαλιαιμίας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις προέχουν τα συμπτώματα της υποκαλιαιμίας όπως έχουν ήδη περιγραφεί ή του αιτίου που την προκάλεσε.

3.2. Πρωτοπαθής διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο

Τα κυριότερα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης από πρωτοπαθή διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο φαίνονται στην **εικόνα 5**.

Μεταβολική αλκάλωση από πρωτογενή διέγερση των μεταφορέων ιόντων στο αθροιστικό σωληνάριο

Περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (αδένωμα, υπερπλασία)
Σύνδρομο Cushing
Όγκος που εκκρίνει κορτικοτροπίνη
Όγκος που εκκρίνει ρενίνη
Υπεραλδοστερονισμός θεραπευόμενος με γλυκοκορτικοειδή
Επινεφριδικά σύνδρομα
Θεραπεία με φλουδροκορτιζόνη
Εισπνοές με 9α-φλουροπρεδνιζολόνη

Φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Λήψη γλυκόριζας
Λήψη καρβενοξολόνης
Σύνδρομο Liddle
Ανεπάρκεια 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase

Μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών

Μεθυλπρεδνιζολόνη

Εικόνα 5: Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης οφειλόμενη σε πρωτογενή διέγερση των μεταφορέων ιόντων του αθροιστικού σωληναρίου

Η μεταβολική αλκάλωση από πρωτοπαθή διέγερση των μεταφορέων του αθροιστικού σωληναρίου αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο από το 1% με κυριότερη αίτια τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό²⁷. Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από υψηλή μη ρυθμιζόμενη έκκριση αλδοστερόνης, η οποία ενεργοποιεί τα επιθηλιακά κανάλια Na^+ (ENaC) και την H^+ -ATPάση ανεξαρτήτως οξεοβασικής και υδρικής ισορροπίας του οργανισμού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα άμεσα την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και έκκριση H^+ όπως επίσης και τη δευτερογενή έκκριση K^+ , γεγονός

που οδηγεί σε σημαντική υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμία επίσης προάγει την παραγωγή NH_4^+ και ενεργοποιεί την H^+ - K^+ -ATPάση επιτείνοντας ακόμη περισσότερο την αποβολή οξέων. Η κατακράτηση Na^+ προκαλεί υπέρταση και επιτείνει τη συνεχή παροχή του ιόντος στα αθροιστικά σωληνάρια, γεγονός που αυξάνει την αποβολή του K^+ και του H^+ . Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης παρόλη τη φυσιολογική πρόσληψη Cl^- .

3.2.1. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Η αλδοστερόνη και τα λοιπά αλατοκορτικοειδή προκαλούν μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας άμεσης διέγερσης της H^+ -ATPάσης και των καναλιών Na^+ (ENaC) στα αθροιστικά σωληνάρια προάγοντας την κατακράτηση Na^+ , την αποβολή K^+ και την εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης (Εικ. 4). Η μεταβολική αλκάλωση κατά κύριο λόγο είναι ήπιας μορφής ($\text{HCO}_3^- = 30\text{-}35 \text{ mEq/L}$) και σχετίζεται με σοβαρότερη υποκαλιαιμία ($\text{K}^+ < 3 \text{ mEq/L}$) σε σχέση με τη παρατηρούμενη αλκάλωση από έλλειμμα Cl^- ²⁷. Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι η κυριότερη αιτία αυτής της μορφής μεταβολικής αλκάλωσης, αλλά υπάρχουν επίσης και κληρονομικές διαταραχές σχετιζόμενες με τη σύνθεση κορτιζόλης ή τη ρύθμιση στην έκκριση της αλδοστερόνης (Εικ. 5). Ο θεραπεύσιμος από γλυκοκορτικοειδή αλδοστερονισμός (Glucocorticoid-remediable aldosteronism-GRA) οφείλεται σε μετάλλαξη η οποία προάγει την έκκριση αλδοστερόνης από την ACTH παρά από την αγγειοτενσίνη²⁸. Η από του στόματος χορήγηση αλατοκορτικοειδών λ.χ. φλουοδροκορτιζόνης, είτε η εισπνεόμενη χορήγηση 9α-φλουπρεδνιζολόνη μπορεί να προκαλέσουν μεταβολική αλκάλωση σε ανορθόδοξη χρήση. Τα κορτικοειδή όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν ήπια μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας αύξησης στην έκκριση K^+ .

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό συνήθως προσέρχονται με χαρακτηριστικά δευτεροπαθούς υπέρτασης (λ.χ. πρώιμη εμφάνιση υπέρτασης, η ανάγκη πολλαπλής αγωγής για ρύθμιση της) και με εμφανή ή εύκολα προκαλούμενη υποκαλιαιμία.

3.2.2. Λοιπά σύνδρομα συνοδευόμενα από περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Ορισμένα κληρονομούμενα νοσήματα συνοδεύονται από μεταβολική

αλκάλωση η οποία κλινικά δύσκολα μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, χωρίς τον προσδιορισμό των επιπέδων της αλδοστερόνης. Το σύνδρομο Liddle είναι αποτέλεσμα μιας γενετικής μετάλλαξης, η οποία αποτρέπει την απομάκρυνση των ENaC καναλιών από τη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων²⁹ (**Εικ. 4**). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η επαναρρόφηση του Na^+ να μη μπορεί να ανασταλεί, δημιουργώντας το σύνολο του καταρράκτη των αντιδράσεων που παρατηρείται στον υπεραλδοστερονισμό. Εξαιτίας της συνεχούς επαναρρόφησης Na^+ υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και εξ αυτού τα επίπεδα της αλδοστερόνης είναι χαμηλά. Αυτή η σπάνια διαταραχή αφορά εφήβους με υπέρταση, η οποία σχετίζεται με υποκαλιαμική μεταβολική αλκάλωση, στους οποίους τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης είναι πολύ χαμηλά.

3.3. Εξωγενής χορήγηση αλκάλων

Ο νεφρός ανταποκρίνεται άμεσα στη περίσσεια των αλκάλων αυξάνοντας την αποβολή των HCO_3^- και έτσι δεν αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση, εκτός αν χορηγηθούν μεγάλες ποσότητες αλκάλων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μικρότερες ποσότητες χορήγησης αλκάλων δεν αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση, εκτός των περιπτώσεων στέρσης Cl^- . Στις περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής νόσου ακόμη και η μικρή προσθήκη HCO_3^- μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης εξαιτίας μειωμένης ικανότητας έκκρισης τους ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες πρόσληψης Cl^- . Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπάρχει πλήρης αδυναμία αποβολής αλκάλων και άρα οποιαδήποτε προσθήκη HCO_3^- απαιτεί την παρουσία οξέων για την εξουδετέρωσή τους (ενδογενής παραγωγή, καταβολισμός πρωτεϊνών).

Η εξωγενής χορήγηση αλκάλων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία προκαλεί μεταβολική αλκάλωση μόνο σε συνθήκες έλλειψης K^+ ή Cl^- επειδή σ' αυτές τις συνθήκες διαταράσσεται η έκκριση της περίσσειας των HCO_3^- από τους νεφρούς³⁰. Σε οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο (XNN) η χορήγηση αλκάλων μπορεί να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση ανεξαρτήτως των αποθηκών σε K^+ ή Cl^- ³¹ (**Εικ. 6**). Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλους χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη νεφρικής νόσου και μεταβολικής αλκάλωσης αρχής γενομένης από τη συγχορήγηση NaHCO_3 και περίσσειας

ασβεστίου (στο γάλα ή ως CaCO_3)^{32,33}.

Μεταβολική αλκάλωση από χορήγηση αλκάλων

Νεφρική λειτουργία	Αιτία
Φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μόνο σε συνδυασμό ελλείμματος K^+ ή χαμηλής πρόσληψης NaCl)	Πρόσληψη αλκάλων: NaHCO_3 , κιτρικών, οξικών, γαλακτικών, ανιόντων αμινοξέων
Χρόνια νεφρική νόσος	Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος Πρόσληψη βάσεων Συνδυασμός υδροξειδίου του αλουμινίου και ιονταλλακτικής ρητίνης (Kayexalate)

Εικόνα 6: Αίτιες μεταβολικής αλκάλωσης σχετιζόμενες με τη χορήγηση αλκάλων

Σ' αυτή τη διαταραχή η νεφρική βλάβη δημιουργείται από την εναπόθεση ασβεστίου εξαιτίας της αλκαλοποίησης των ούρων και ακολούθως η νεφρική βλάβη επιτείνει τη μεταβολική αλκάλωση παρεμποδίζοντας την έκκριση της περίσσειας των HCO_3^- στη περίπτωση συνεχιζόμενης πρόσληψης. Η μεταβολική αλκάλωση σ' αυτούς τους ασθενείς είναι σχετικά ήπια εκτός των περιπτώσεων συνύπαρξης εμέτων.

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΧΝΝ ένα ευρύ φάσμα ουσιών δύναται να χορηγηθεί και να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση (**Εικ. 7**).

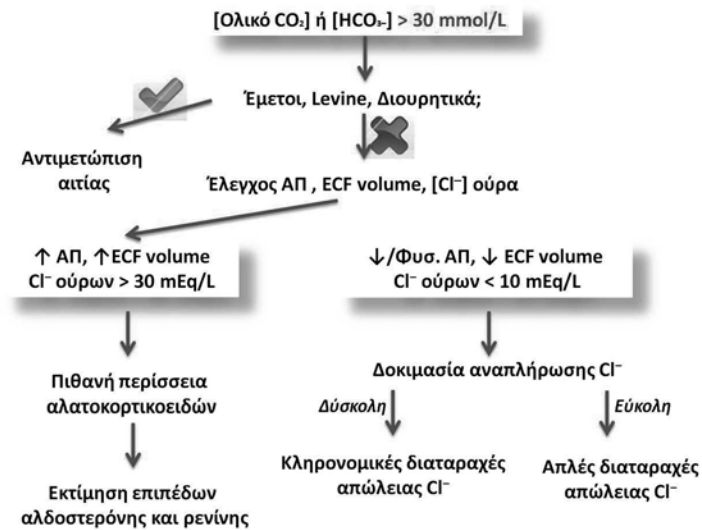
Πιθανές πηγές αλκάλων	
Αλκάλια	Πηγές
HCO_3^-	NaHCO_3 (δισκία, ενδοφλέβια χορήγηση) Σόδα φαγητού KHCO_3 : per os
Γαλακτικά	Διάλυμα Ringer Διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης
Οξικά Γλουταμινικό Προπιονικό	Παρεντερική διατροφή
Κιτρικά	Παράγωγα αίματος Πλασμαφαίρεση Συμπληρώματα καλίου
Συμπλέγματα ασβεστίου	Συμπληρώματα ασβεστίου και φωσφοδεσμευτικά (CaCO_3 , οξικό ασβέστιο, κιτρικό ασβέστιο)

Εικόνα 7: Πιθανές πηγές αλκάλων

Παρόλη τη σπάνια χορήγηση πλέον του υδροξειδίου του αλουμινίου όταν αυτό συνδυάζεται με ιοντοανταλλακτική ρητίνη (kayexalate) μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης, επειδή το αλουμίνιο δεσμεύεται στη ρητίνη σε ανταλλαγή με Na^+ . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα φυσιολογικά εκκρινόμενα HCO_3^- στο 12/δάκτυλο δεν μπορούν να τιτλοποιηθούν από τα H^+ , τα οποία έχουν εξουδετερωθεί από του υδροξειδίου του αλουμινίου, καθώς επίσης δεν μπορούν να σχηματίσουν άλας με το αλουμίνιο, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της εντερικής επαναρρόφησή τους αυξάνοντας τα επίπεδα τους στον ορό³⁴.

4. Διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης

Η διάγνωση της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνει 3 βήματα (**Εικ. 8**). Το πρώτο βήμα (ανίχνευση) στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση αυξημένων φλεβικών επιπέδων ολικού CO_2 (total $\text{CO}_2 > 30 \text{ mEq/L}$). Το δεύτερο βήμα είναι η εκτίμηση της αναμενόμενης αναπνευστικής αντιρρόπησης (υποαερισμός) εξαιρώντας την πιθανότητα μικτής οξεοβασικής διαταραχής. Το τρίτο βήμα αφορά τον καθορισμό της αιτίας.



Εικόνα 8: Διάγνωση της μεταβολικής αλκάλωσης

Όταν το φλεβικό $[\text{total CO}_2] > 30 \text{ mEq/L}$ σχετίζεται με υποκαλιαιμία αυτό αποτελεί σχεδόν παθογνωμονικό στοιχείο ύπαρξης μεταβολικής αλκάλωσης. Η μόνη άλλη αιτία αυξημένου $[\text{total CO}_2]$ είναι η χρόνια αναπνευστική οξέωση και σ' αυτή τη συνθήκη δεν συνυπάρχει υποκαλιαιμία. Ο προσδιορισμός του pH και της PaCO_2 είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όχι μόνο για την επιβεβαίωση της μεταβολικής αλκάλωσης, αλλά και την εκτίμηση αν ο υποαερισμός είναι ο αναμενόμενος για τη μεταβολή των HCO_3^- ή αν πρόκειται για μικτή οξεοβασική διαταραχή. Το χάσμα ανιόντων $([\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]))$ δεν επηρεάζεται στις ήπιες μορφές μεταβολικής αλκάλωσης, στις σοβαρές όμως περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση κατά 3-5 mEq/L. Αν το χάσμα ανιόντων είναι μεγαλύτερο από 20 mEq/L τότε πιθανότερα πρόκειται για μικτή οξεοβασική διαταραχή (συνυπάρχει μεταβολική οξέωση).

Το τρίτο βήμα περιλαμβάνει την διάγνωση της αιτίας που προκάλεσε τη μεταβολική αλκάλωση. Σε πάνω από το 95% των περιπτώσεων μεταβολικής αλκάλωσης οι αιτίες συμπεριλαμβάνουν τη χρήση διουρητικών ή την απώλεια Cl^- από το ΓΕΣ. Η λήψη του ατομικού αναμνηστικού είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ανίχνευση της αιτίας κι αυτό καθορίζει και την αντίστοιχη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις που η αιτία δεν είναι εμφανής η εκτίμηση του Cl^- στα ούρα μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμη. Αν δεν έχει ληφθεί διουρητικό τότε τα επίπεδα του Cl^- πρέπει να είναι κάτω

από 10 mEq/L αν η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται σε έλλειμμα Cl^- . Πρόβλημα προκύπτει στους αυτοπροκαλούμενους εμέτους (βουλιμία) ή στη συγκαλυμμένη χρήση διουρητικών οδηγώντας σε επίπονο διαγνωστικό έλεγχο σπανίων νοσημάτων. Η ανίχνευση στα ούρα συμπλεγμάτων από διουρητικά μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη στη ανίχνευση της διάγνωσης. Στους βουλαιμικούς ασθενείς το Cl^- στα ούρα είναι κάτω από <10 mEq/L, σε αντίθεση με τις κληρονομικές διαταραχές των σωληναρίων όπου είναι μεγαλύτερο των 30 mEq/L.

Στον ασθενή με υπέρταση, με επαρκή πρόσληψη που δεν λαμβάνει διουρητικά, η συνηθέστερη αιτία μεταβολικής αλκάλωσης είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός. Η εκτίμηση των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης στο πλάσμα και στα ούρα μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την πραγματική από την φαινομενική περίσσεια των αλατοκορτικοειδών. Στον νορμοτασικό ασθενή ο οποίος δεν λαμβάνει διουρητικό και έχει μεταβολική αλκάλωση παρόλη την επαρκή πρόσληψη Cl^- τίθεται σοβαρά η πιθανότητα ύπαρξης των συνδρόμων Bartter ή Gitelman.

5. Συμπεράσματα (από το σύμπτωμα στην αιτία)

Συνοψίζοντας, συμπτώματα άμεσα σχετιζόμενα με τη μεταβολική αλκάλωση είναι ασυνήθη. Παρόλα αυτά η βαριά μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει αίσθημα ανησυχίας, αποπροσανατολισμό, σπασμούς μέχρι και κώμα⁸. Η συνηθέστερη συμπτωματολογία των ασθενών περιλαμβάνει συμπτώματα σχετιζόμενα, τόσο με την αιτιολογία, όσο και τις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ομαδοποιώντας τις συχνότερες συνυπάρχουσες διαταραχές αυτές αφορούν:

- Συμπτώματα σχετιζόμενα με υπογκαιμία
- Συμπτώματα σχετιζόμενα με υποξαιμία
- Συμπτώματα σχετιζόμενα με ηλεκτρολυτικές διαταραχές με κυριότερες την υποκαλιαιμία, την υπασβεστιαίαια και την υπομαγνησιαιμία.

5.1. Εκδηλώσεις υπογκαιμίας

Η υπογκαιμία διαχωρίζεται σε δύο κλινικές οντότητες, στους ασθενείς με αληθή έλλειψη H_2O και σ' αυτούς με μειωμένο ΔΚΟΑ. Στη πρώτη περι-

πτώση τα προέχοντα συμπτώματα περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ελαττωμένη σπαργή δέρματος, έντονο αίσθημα της δίψας κ.ά και οι συνηθέστερες αιτίες σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι οι πολλαπλοί έμετοι, η κατάχρηση διουρητικών, το σύνδρομο Bartter και σπάνια το σύνδρομο Gitelman. Οι ασθενείς με μειωμένο ΔΚΟΑ (λ.χ καρδιακή ανεπάρκεια), είτε έμμεσα (διουρητικά), είτε άμεσα (διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης) χαρακτηρίζονται από χαμηλή αρτηριακή πίεση με παρουσία περιφερικών οίδημάτων ασκτικής συλλογής, διάτασης σφαγιτίδων κ.ά.

5.2. Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με υποξαιμία

Η μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται από αναπνευστική αντιρρόπηση η οποία αναμένεται να προκαλέσει άνοδο στα επίπεδα της PaCO_2 κατά 0,7 mmHg για κάθε 1 mEq/L, άνοδο στα επίπεδα των HCO_3^- ελαχιστοποιώντας έτσι την άνοδο στα επίπεδα του pH. Ο υποαερισμός (βραδυπνοία) ως αντιρροπτικός μηχανισμός συνδυαζόμενος με πνευμονικές παθήσεις (λ.χ. μικροατελεκτασίες των πνευμόνων) μπορεί να οδηγήσει σε υποξαιμία, η οποία ενοχοποιείται για τα μη ειδικά συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης και συχνά αποτελεί σοβαρή επιπλοκή. Η υποξαιμία συνδέεται αρκετές φορές με μείωση της περιφερικής αιμάτωσης³⁵ προάγοντας έτσι την εμφάνιση σύγχυσης, απώλειας συνείδησης, στηθαγχικών εκδηλώσεων, αποπληξίας ή και κώματος (ειδικότερα στις σοβαρές μορφές μεταβολικής αλκάλωσης).

5.3. Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με ηλεκτρολυτικές διαταραχές

5.3.1. Υποκαλιαιμία

Αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή με κυριότερες εκδηλώσεις τη μυική αδυναμία, τις μυικές κράμπες, τη ραβδομυόλυση εξαιτίας ισχαιμίας, την αναπνευστική ανεπάρκεια (καταπόνηση αναπνευστικών μυών), καρδιακές αρρυθμίες (σοβαρότερη επιπλοκή: έκτακτες κολπικές και κοιλιακές συστολές, παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή), διαταραχή της συμπτωκτικής ικανότητας των νεφρών, αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- ,

υποκαλιαιμική νεφροπάθεια, καθώς επίσης και διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (thiazide-associated diabetes). Οι συνηθέστερες αιτίες μεταβολικής αλκάλωσης οι οποίες συνδυάζονται με υποκαλιαιμία είναι σχεδόν κάθε αιτία υποχλωραιμικής μεταβολικής αλκάλωσης (Levine, διουρητικά κ.ά), αλλά και στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

5.3.2. Υπασβεσταιμία

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας η μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται από μειωμένο ιονισμένο ασβέστιο εξαιτίας της αυξημένης σύνδεσης του ιόντος με την αλβουμίνη, καθώς επίσης και λόγω της μειωμένης κινητοποίησής του από τα οστά. Από τα κυριότερα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την υπασβεσταιμία είναι τα σημεία Trousseau και Chvostek, η τετανία, σπασμοί, υπόταση, παράταση του QT, κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes), άγχος, κατάθλιψη και συναισθηματική αστάθεια.

5.3.3. Υπομαγνησισαιμία

Η υπομαγνησισαιμία είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία σχετίζεται άμεσα με τη χορήγηση διουρητικών ή με τα σύνδρομα τα οποία προσομοιάζουν με αυτή, όπως τα σύνδρομα Bartter και Gitelman. Η εμφάνιση κλινικής εικόνας υπομαγνησισαιμίας όπως λ.χ. νευρομυικές εκδηλώσεις (λ.χ. νευρομυική υπερδιέγερση, τρόμος, τετανία, αδυναμία, απάθεια, delirium και κώμα), καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (λ.χ. διεύρυνση QRS, οξυκόρυφα T, αρρυθμίες), διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου (λ.χ. υπασβεσταιμία, υποπαραθυρεοειδισμός, αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης και μειωμένη σύνθεση καλσιτριόλης), ανθεκτική υποκαλιαιμία πρέπει να θέτει την υποψία χορήγησης διουρητικών.

6. Βιβλιογραφία

1. Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 369-375.
2. Seldin DW, Rector FC Jr. Symposium on acid-base homeostasis. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int 1972; 1: 306-321.
3. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contrac-

tion alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 204.

4. Madias NE, Adrogué HJ, Cohen JJ. Maladaptive renal response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1980; 238: F283-F289.

5. Mennen M, Slovis CM. Severe metabolic alkalosis in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 354-357.

6. Fitzgibbons LJ, Snoey ER. Severe metabolic alkalosis due to baking soda ingestion: case reports of two patients with unsuspected antacid overdose. *J Emerg Med* 1999; 17: 57-61.

7. Gawarammana IB, Coburn J, Greene S, et al. Severe hypokalaemic metabolic alkalosis following ingestion of gaviscon. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 176-178.

8. Stephani J, Wagner M, Breining T, et al. Metabolic alkalosis, acute renal failure and epileptic seizures as unusual manifestations of an upside-down stomach. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 452-458.

9. Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: A new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 626-636.

10. Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 4221-4226.

11. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 1966; 40: 10-18.

12. Kassirer JP, Schwartz WB. Correction of metabolic alkalosis in man without repair of potassium deficiency: A re-evaluation of the role of potassium. *Am J Med* 1966; 40: 19-26.

13. Hernandez RE, Schambelan M, Cogan MG, et al. Dietary NaCl determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. *Kidney Int.* 1987; 31: 1356-1367.

14. Javaheri S, Nardell EA. Severe metabolic alkalosis: A case report. *BMJ* 1981; 283: 1016-1017.

15. Huber L, Gennari FJ. Severe metabolic alkalosis in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 144-149.

16. Soleimani M. Potassium-depletion metabolic alkalosis. In: Gennari

FJ, Adrogué HJ, Galla JH, et al, eds. Acid-Base Disorders and Their Treatment. Boca Raton, Fla: Taylor & Francis 2005: 553-584.

17. Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or “chloride-wasting nephropathy”: Report of four patients with severe potassium depletion. *Ann Intern Med* 1970; 73: 31-38.

18. Pech V, Pham TD, Hong S, et al. Pendrin modulates ENaC function by changing luminal HCO₃. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1928-1941.

19. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-458.

20. Simon DB, Lifton RP. The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 1996; 271: F961-F966.

21. Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 1998; 105: 151-161.

22. Höglund P, Haila S, Socha J, et al. Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316-319.

23. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, et al. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 1997; 336: 106-109.

24. Babior BM. Villous adenoma of the colon: Study of a patient with severe fluid and electrolyte disturbances. *Am J Med* 1966; 41: 615-621.

25. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 352-355.

26. Weise WJ, Serrano FA, Fought J, et al. Acute electrolyte and acid-base disorders in patients with ileostomies: a case series. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 494-500.

27. Holland OB. Primary hyperaldosteronism. *Semin Nephrol* 1995; 15: 116-125.

28. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265.

29. Tamura H, Schild L, Enomoto N, et al. Liddle disease caused by a missense mutation of β subunit of the epithelial sodium channel gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 1780-1784.

30. Cogan MG, Carneiro AV, Tatsuno J, et al. Normal diet NaCl vari-

ation can affect the renal set-point for plasma pH-[HCO₃⁻] maintenance. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 193-199.

31. Gennari FJ, Rimmer JM. Acid-base disorders in end-stage renal disease. Part II. Semin Dial 1990; 3: 161-165.

32. Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: Current concepts. Ann Intern Med 1982; 97: 242-248.

33. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption: Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 89-96.

34. Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of "nonabsorbable" antacids. Am J Med 1983; 74: 155-158.

35. Jia Y, Li P, Dziennis S, Wang RK. Responses of Peripheral Blood Flow to Acute Hypoxia and Hyperoxia as Measured by Optical Microangiography PLoS ONE | www.plosone.org 1 October 2011 | Volume 6 | Issue 10 | e26802.

Ερωτήσεις

1. Ασθενής φέρων ρινογαστρικό καθετήρα παρουσιάζει μεταβολική αλκάλωση. Πιθανότερη αιτία είναι η:

- α) Υπογκαιμία;
- β) Υπονατριαιμία;
- γ) Υποχλωραιμία;
- δ) Υπομαγνησισαιμία;

2. Ασθενής με μεταβολική αλκάλωση και σχετικά χαμηλή ΑΠ εμφανίζει καρδιακές αρρυθμίες, μυικές κράμπες, διαταραγμένη συμπτωτική ικανότητα των νεφρών. Ποια η πιθανότερη αιτία της μεταβολικής αλκάλωσης;

- α) Υπογκαιμία από εμέτους;
- β) Υποκαλιαιμία από διουρητικά;
- γ) Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός;
- δ) Χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου;

3. Από τι πάσχει πιθανότατα ασθενής με μεταβολική αλκάλωση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή συγκέντρωση ασβεστίου στα ούρα και υποκαλιαιμία;

- α) Σύνδρομο Gitelman;
- β) Σύνδρομο Bartter;
- γ) Σύνδρομο Liddle;
- δ) Κατάχρηση διουρητικών της αγκύλης;

4. Από τι πάσχει πιθανότατα ασθενής με μεταβολική αλκάλωση, υπέρταση και υποκαλιαιμία;

- α) Σύνδρομο Gitelman;
- β) Σύνδρομο Bartter;
- γ) Σύνδρομο Liddle;
- δ) Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός;

5. Στη διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού από το σύνδρομο Liddle χρήσιμη είναι η καταμέτρηση:

- α) Της αρτηριακής πίεσης;
- β) Των επιπέδων του καλίου στον ορό;
- γ) Τον επιπέδων της κορτιζόλης στον ορό;
- δ) Των επιπέδων της αλδοστερόνης στον ορό;

6. Ασθενής με αυξημένη ΑΠ, αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών και Cl^- ούρων $> 30 \text{ mEq/L}$ πάσχει πιθανότατα από:

- α) Πιθανή περίσσεια αλατοκορτικοειδών;
- β) Σύνδρομο Bartter;
- γ) Σύνδρομο Gitelman;
- δ) Απλές διαταραχές απώλειας Cl^- ;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. β
- 3. α
- 4. δ
- 5. δ
- 6. α

Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Ευαγγελία Ντουνούση

Λέκτορας Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Περιεχόμενα

1. Γενικά για τη μεταβολική αλκάλωση
2. Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης
 - 2.1. Χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση
 - 2.2. Χλωριοανθεκτική μεταβολική αλκάλωση
 - 2.2.1. Οιδηματικές καταστάσεις
 - 2.2.2. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών
 - 2.2.3. Σοβαρή υποκαλιαιμία
 - 2.2.4. Νεφρική δυσλειτουργία
 - 2.3. Οξινοποιητικοί παράγοντες
3. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Τα κύρια ευρήματα της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ) είναι η αύξηση του αρτηριακού pH, η αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος και η αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2

- Η ΜΑ είναι συχνή στους νοσηλευόμενους ασθενείς
- Η σοβαρή ΜΑ πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση, όταν το pH του αρτηριακού αίματος υπερβαίνει το 7,6
- Τα συχνότερα αίτια της ΜΑ στην κλινική πράξη είναι οι έμετοι και η χορήγηση διουρητικών

- Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία φόρτιση με HCO_3^- δεν προκαλεί ΜΑ καθώς η περίσσεια των HCO_3^- απεκκρίνεται γρήγορα στα ούρα

- Η αδυναμία αυτή των νεφρών να αποβάλλουν HCO_3^- οφείλεται συνήθως σε υπογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία ή συχνότερα σε συνδυασμούς αυτών των διαταραχών

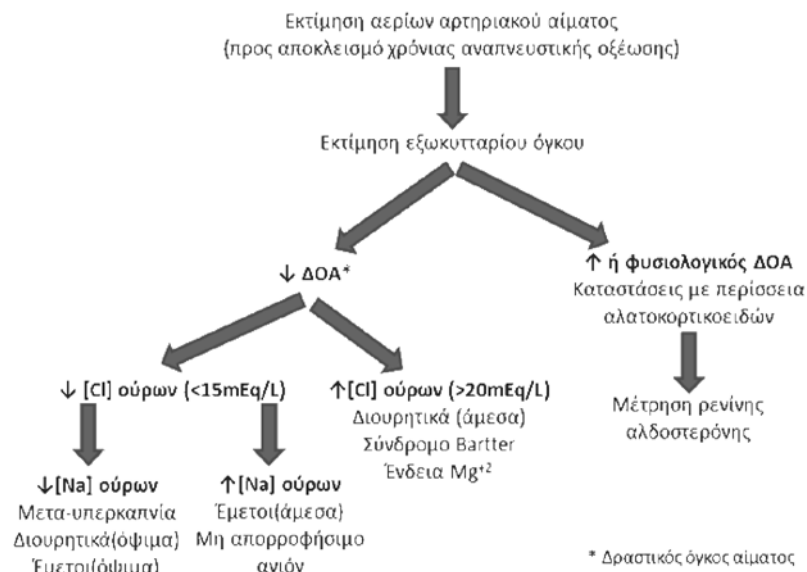
- Ο προσδιορισμός του Cl⁻ των ούρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της ΜΑ και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή

- Η ΜΑ μπορεί να διακριθεί σε χλωριοευαίσθητη (Cl⁻ ούρων <15 mEq/L) και χλωριοανθεκτική (Cl⁻ ούρων >20 mEq/L)

- Η χλωριοευαίσθητη ΜΑ μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση NaCl και H_2O (από το στόμα ή ενδοφλέβια), υπό τη μορφή ισότονου ή ημιοσόνου διαλύματος
- Η χλωριοανθεκτική ΜΑ σε ασθενείς με οιδηματικές καταστάσεις μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση ακεταζολαμίδης ή HCl ή εξωνεφρική κάθαρση
- Η θεραπεία της χλωριοανθεκτικής ΜΑ με περίσσεια αλατοκορτικοειδών έχει ως στόχο τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας ή/και υπομαγνησaiμίας, καθώς και την αποκατάσταση φυσιολογικής δραστηριότητας των αλατοκορτικοειδών
- Η θεραπεία της χλωριοανθεκτικής ΜΑ με σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να γίνει με αναπλήρωση του 50% περίπου του ελλείμματος K^+ ομαλοποιεί την απάντηση στη χορήγηση NaCl ή με χορήγηση KCl
- Στη θεραπεία της χλωριοανθεκτικής ΜΑ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια χρησιμοποιείται HCl ή γίνεται εξωνεφρική κάθαρση

1. Γενικά για τη μεταβολική αλκάλωση

Τα κύρια χαρακτηριστικά ευρήματα της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ) είναι η αύξηση του αρτηριακού pH, που οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος και ο αντιρροπιστικός υποαερισμός που οδηγεί σε αύξηση της PaCO_2 (για κάθε αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L παρατηρείται αύξηση της PaCO_2 κατά 0,7 mmHg). Παρόλα αυτά, μία υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- δεν είναι απαραίτητα διαγνωστική της ΜΑ, καθώς μπορεί να οφείλεται στην προσπάθεια των νεφρών να αντιρροπήσουν την ύπαρξη μιας χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτών των δύο διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να γίνει με την εκτίμηση του εξωκυττάριου pH, το οποίο είναι μειωμένο στη χρόνια αναπνευστική οξέωση (Εικ. 1).



Εικόνα 1: Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ΜΑ

Η ΜΑ είναι συχνή στους νοσηλευόμενους ασθενείς και σύμφωνα με μία μελέτη ο επιπολασμός της ανέρχεται στο ήμισυ του συνόλου των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η θνητότητα που σχετίζεται με σοβαρή ΜΑ είναι επίσης σημαντική. Αναφέρεται ποσοστό θνητότητας 45% σε ασθενείς με pH αρτηριακού αίματος 7,55 και 80%, όταν το pH ήταν πάνω από 7,65. Παρά το γεγονός ότι αυτή η σχέση δεν είναι απαραίτητα σχέση αιτιότητας, σοβαρή αλκάλωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση, όταν το pH του αρτηριακού αίματος υπερβαίνει το 7,6.

Τα αίτια της ΜΑ διακρίνονται στις παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν απώλεια H^+ από το ανώτερο πεπτικό ή τους νεφρούς (αλατοκορτικοειδή, υποκαλιαιμία), σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυτταρίου όγκου, που οφείλεται σε απώλειες που δεν περιέχουν HCO_3^- , είτε σε εξωγενή χορήγηση HCO_3^- ή άλλου οργανικού ανιόντος (λ.χ. κιτρικών) που μεταβολίζεται σε HCO_3^- . Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία φόρτιση με HCO_3^- δεν προκαλεί ΜΑ, εφόσον η περίσσεια των HCO_3^- απεκκρίνεται γρήγορα στα ούρα. Γι' αυτό το λόγο, η διατήρηση της ΜΑ (δηλαδή της αυξημένης συγκέντρωσης HCO_3^-), ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, σχετίζεται με μειωμένη αποβολή HCO_3^- από τους νεφρούς. Η αδυναμία αυτή των νεφρών να

αποβάλλουν HCO_3^- οφείλεται συνήθως σε υπογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία ή συχνότερα σε συνδυασμούς αυτών των διαταραχών.

Η κλινική εικόνα της MA ποικίλλει σημαντικά. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν συμπτώματα που συσχετίζονται με τη συνυπάρχουσα υπογκαιμία και υποκαλιαιμία. Αντίθετα, συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται άμεσα με την αλκαλαιμία (παραισθήσεις, τετανία κ.ά.) παρατηρούνται εξαιρετικά σπάνια.

Στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της MA είναι ιδιαίτερα χρήσιμος ο προσδιορισμός του Cl^- των ούρων, ενώ επίσης βοηθά και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Με βάση αυτό το κριτήριο η MA μπορεί να διακριθεί σε χλωριοευαίσθητη και χλωριοανθεκτική. Οι ασθενείς με Cl^- ούρων $<15 \text{ mEq/L}$ έχουν συνήθως MA που οφείλεται σε εμέτους, ρινογαστρική αναρρόφηση ή χορήγηση διουρητικών, είναι υπογκαιμικοί και η MA διορθώνεται γρήγορα με τη χορήγηση διαλύματος NaCl (χλωριοευαίσθητη) (**Εικ. 1**). Αντίθετα, οι ασθενείς με αυξημένο Cl^- ούρων ($>20 \text{ mEq/L}$) εμφανίζουν έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου εξαίτιας συνήθως περίσσειας αλατοκορτικοειδών και η MA δεν διορθώνεται με τη χορήγηση διαλύματος NaCl (χλωριοανθεκτική). Στη συνέχεια του κειμένου η θεραπεία της MA θα περιγραφεί με βάση αυτή την ταξινόμηση.

2. Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Όπως αναφέρθηκε η σοβαρή MA θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση όταν το pH του αρτηριακού αίματος υπερβαίνει το 7,6. Η ήπια MA είναι συνήθως καλά ανεκτή από τον ασθενή. Θεωρητικά η διόρθωση της MA μπορεί να γίνει εύκολα με την αποβολή της περίσσειας των HCO_3^- στα ούρα. Η διαδικασία αυτή δεν είναι αυτόματη, επειδή στους ασθενείς με σχετικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συστολή του όγκου και η ένδεια Cl^- ή/και K^+ οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- . Κατά συνέπεια, πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διόρθωση των παραγόντων που συμβάλλουν στη διατήρηση της MA (υπογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία) και συγχρόνως της γενεσιουργού διαταραχής. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με συνεχή ρινογαστρική αναρρόφηση ή εμέτους, η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων μειώνει τη γαστρική έκκριση H^+ . Στην περίπτωση αυτή τα αντιεμετικά φάρμακα επίσης μπορεί να αποβούν χρήσιμα.

2.1. Χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση

Στις καταστάσεις οι οποίες προκαλούν χλωριοευαίσθητη ΜΑ (**Εικ. 2**) η αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- που συντηρεί τη ΜΑ μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση NaCl και H_2O (από το στόμα ή ενδοφλέβια), υπό τη μορφή ισότονου ή ημιισότονου διαλύματος.

Χλωριοευαίσθητη	Χλωριανθεκτική
Έμετοι ή ρινογαστρική αναρρόφηση	Οιδηματικές καταστάσεις
Διουρητικά (αγκύλης, θειαζίδες)	Περίσσεια αλατοκορτικοειδών
Μεταϋπερκαπνική	Σοβαρή υποκαλαιμία
Πτωχή πρόσληψη ή απώλεια Cl^-	Νεφρική δυσλειτουργία
Εξωγενής χορήγηση αλκάλων παρουσία συστολής του εξωκυττάριου όγκου υγρών ή νεφρικής ανεπάρκειας	Εξωγενής χορήγηση αλκάλων
Αιμοσυμπύκνωση	Υποπαραθυρεοειδισμός-υπερασβεστιαμία

Εικόνα 2: Τα αίτια της χλωριοευαίσθητης και χλωριανθεκτικής ΜΑ

Η αγωγή αυτή οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο πλάσμα διαμέσου αποκατάστασης της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, κατάργησης του ερεθίσματος νεφρικής κατακράτησης Na^+ , με αποτέλεσμα την αποβολή NaHCO_3 στα ούρα και επίσης αυξημένης άπω απελευθέρωσης Cl^- , διαδικασία που προάγει την έκκριση HCO_3^- στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια.

Η μέτρηση του pH των ούρων χρησιμεύει στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης. Πριν την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης το pH των ούρων είναι συχνά <5,5 εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης H^+ . Όταν η αποκατάσταση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου και της ένδειας Cl^- είναι επαρκής, ώστε να επιτρέπεται η αποβολή της περίσσειας HCO_3^- , το pH των ούρων μπορεί να υπερβεί το 7,0 ή σε σπάνιες περιπτώσεις το 8,0. Ωστόσο, η συγκέντρωση του Cl^- των ούρων μπορεί να παραμείνει <25 mEq/L μέχρι να διορθωθεί το έλλειμμα Cl^- .

Σημείο κλειδί στην αναπλήρωση των υγρών στη διόρθωση της ΜΑ αποτελεί η χορήγηση του Na^+ με το μόνο επαναρροφήσιμο ανιόν, το Cl^- . Το Na^+ το οποίο εισέρχεται στο σπειραματικό διήθημα επαναρροφάται με Cl^- , οδηγεί σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου. Η έκβαση, ωστόσο, είναι διαφορετική αν το Na^+ χορηγηθεί μ' ένα μη διαπερατό ανιόν (λ.χ. SO_4^{2-}). Σ' αυτή την περίπτωση η επαναρρόφηση του Na^+ στον άπω νεφρώνα πρέπει

να συνοδεύεται από έκκριση H^+ (ή K^+) για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας, γεγονός που προκαλεί επιδείνωση της αλκάλωσης, αφού η έκκριση H^+ οδηγεί στη δημιουργία περισσότερων HCO_3^- στο πλάσμα. Η επαρκής αναπλήρωση $NaCl$ επαναφέρει συνήθως στα φυσιολογικά όρια τη συγκέντρωση των HCO_3^- στο πλάσμα δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκαταστήσει το έλλειμμα του K^+ που τυχόν συνυπάρχει. Παρόμοια με το ότι συμβαίνει με το Na^+ , η χορήγηση του K^+ με οποιοδήποτε άλλο ανιόν εκτός του Cl^- οδηγεί σε αυξημένη έκκριση H^+ εμποδίζοντας τη διόρθωση της ΜΑ. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος είναι μεγάλη, λαμβάνοντας υπόψη ότι ορισμένα εμπορικά σκευάσματα K^+ περιέχουν HCO_3^- , οξικά ή κιτρικά ανιόντα γιατί μόνο η χορήγηση KCl είναι αποτελεσματική.

Η κλινική εκτίμηση του ασθενή και η κεντρική φλεβική πίεση προσδιορίζουν την ποσότητα του $NaCl$ που είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου. Η ανεύρεση κλινικών σημείων συμβατών με τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου, όπως υπόταση, κρύα άκρα και ταχυκαρδία σημαίνει ότι χρειάζονται 1-2 L ισότονου διαλύματος $NaCl$ /ώρα ή χορήγηση $NaCl$ μέχρις ότου βελτιωθεί ο ενδαγγειακός όγκος υγρών. Ικανοποιητική αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου επιτυγχάνεται όταν το Cl^- των ούρων ξεπεράσει τα 40 mEq/L. Με εξαίρεση τους ασθενείς που εμφανίζουν υπόταση ή shock, χορηγείται ισότονο ή ημιοστόνο διάλυμα $NaCl$, με στόχο τη βαθμιαία επίτευξη της ευογκαιμίας, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας ή και την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Ένας πρακτικός κανόνας του ρυθμού αναπλήρωσης των υγρών στηρίζεται στη χορήγηση 50-100 ml/ώρα επιπρόσθετα του αθροίσματος της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων, των άδηλων απωλειών (περίπου 30-50 ml/ώρα) και των άλλων απωλειών αν υπάρχουν (λ.χ. έμετοι, διάρροιες).

2.2. Χλωριοανθεκτική μεταβολική αλκάλωση

Στη χλωριοανθεκτική ΜΑ η χορήγηση ισότονου διαλύματος είναι περιστασιακά αναποτελεσματική στη διόρθωση της διαταραχής αυτής. Τα κυριότερα αίτια της χλωριοανθεκτικής ΜΑ αναφέρονται στην **εικόνα 2**.

2.2.1. Οιδηματικές καταστάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική αγωγή (λ.χ. με καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατική κίρρωση με ασκίτη) εμφανίζουν συχνά MA. Ενώ οι διαταραχές αυτές σχετίζονται συνήθως με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, δεν ενδείκνυται η χορήγηση φυσιολογικού NaCl ορού, επειδή μπορεί να επιδεινώσει το οίδημα και να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η διακοπή των διουρητικών (αν είναι εφικτή), η χορήγηση ακεταζολαμίδης ή HCl και η εξωνεφρική κάθαρση, μπορεί να εφαρμοστούν για τη θεραπεία της MA σε οιδηματικές καταστάσεις.

Η ακεταζολαμίδα είναι μία βακτηριδιακή σουλφοναμίδα, η οποία αναστέλλει τη δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης (KA) και αυξάνει τη νεφρική αποβολή NaHCO_3 , με αποτέλεσμα να μειώνει το οίδημα και την αλκάλωση. Η δοσολογία της στην αντιμετώπιση της MA είναι 250-375 mg μία ή δύο φορές την ημέρα από το στόμα ή ενδοφλέβια, ενώ η αποτελεσματικότητά της εκτιμάται με τη μέτρηση του pH των ούρων. Τιμή pH των ούρων $\geq 7,0$ σημαίνει ότι έχει αυξηθεί σημαντικά η αποβολή των HCO_3^- . Συγχρόνως απαιτείται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ επειδή η ακεταζολαμίδα αυξάνει τη νεφρική αποβολή K^+ .

Ένδειξη χορήγησης ακεταζολαμίδης μπορεί επίσης να τεθεί σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και χρόνια υπερκαπνία. Η θεραπεία της MA σ' αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική επειδή η αύξηση του pH καταστέλλει παραπέρα το αναπνευστικό κέντρο. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή αφού υπάρχουν ορισμένα δυνητικά προβλήματα με τη χορήγηση της ακεταζολαμίδης, η οποία μπορεί να προκαλέσει μία παροδική επιπλέον αύξηση της PaCO_2 και σημαντική οξέωση, εάν έχει λάβει χώρα αξιοσημείωτη μείωση στη συγκέντρωση των HCO_3^- του πλάσματος. Η επιδείνωση της υπερκαπνίας (που είναι γενικά κλινικά μη σημαντική), οφείλεται στη μερική αναστολή της KA στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το ένζυμο καταλύει τη μετατροπή του CO_2 σε H_2CO_3 , η οποία είναι σημαντική για τη μεταφορά του CO_2 με τα ερυθρά αιμοσφαίρια και συνεπώς για την αποβολή του CO_2 διαμέσου των πνευμόνων.

2.2.2. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Η περίσσεια αλατοκορτικοειδών με φυσιολογικό ή με ήπια εκπυγμένο εξωκυττάριο όγκο υγρών ανήκει στις χλωριοανθεκτικές ΜΑ, οι οποίες δεν μπορούν να αποκατασταθούν με χορήγηση NaCl. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η διατήρηση της ΜΑ οφείλεται στο συνδυασμό υποκαλιαιμίας και υπερέκκρισης αλδοστερόνης. Με βάση αυτό το γεγονός η θεραπεία της ΜΑ έχει ως στόχο τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας ή/και υπομαγνησισαίμιας, καθώς και την αποκατάσταση φυσιολογικής δραστηριότητας των αλατοκορτικοειδών. Θεραπευτικές επιλογές προς αυτή την κατεύθυνση αποτελούν η χειρουργική αφαίρεση της πηγής προέλευσης των αλατοκορτικοειδών (λ.χ. αφαίρεση αδενώματος επινεφριδίων), η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (λ.χ. αμιλορίδης) ή σπείρονολακτόνης (ανταγωνιστής αλδοστερόνης).

2.2.3. Σοβαρή υποκαλιαιμία

Η σημαντική ένδεια K^+ σε συνδυασμό με τη ΜΑ και την υπογκαιμία παρεμποδίζει την ανταπόκριση στη χορήγηση NaCl. Σ' αυτές τις περιπτώσεις το έλλειμμα K^+ υπερβαίνει συνήθως τα 800-1000 mEq, η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι μικρότερη από 2 mEq/L, ενώ το Cl^- των ούρων είναι πάνω από 15 mEq/L, παρά την ύπαρξη συστολής του όγκου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί την έλλειψη απάντησης στη χορήγηση φυσιολογικού NaCl ορού είναι η μειωμένη άπω επαναρρόφηση Cl^- , η οποία προκαλείται από τη σημαντική υποκαλιαιμία. Εάν η επαναρρόφηση Cl^- είναι διαταραγμένη και η διαθεσιμότητα K^+ για ανταλλαγή με Na^+ είναι μειωμένη (εξαιτίας της ένδειας K^+), τότε η επαναρρόφηση Na^+ ακολουθείται από έκκριση H^+ και επαναρρόφηση HCO_3^- .

Οι επιδράσεις της σοβαρής υποκαλιαιμίας είναι γρήγορα αναστρέψιμες. Η αναπλήρωση του 50% περίπου του ελλείμματος K^+ ομαλοποιεί την επαναρρόφηση Cl^- και την απάντηση στη χορήγηση NaCl με αποτέλεσμα τη διόρθωση της αλκάλωσης. Επιπλέον, η μορφή αυτή της ΜΑ με σοβαρή υποκαλιαιμία απαντά στη χορήγηση KCl.

2.2.4. Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σημαντική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και νεφρική ανεπάρκεια, εμφάνιση ΜΑ μπορεί να οφείλεται στη θεραπεία

τυχόν συνυπάρχουσας υπερκαλιαιμίας ή σε σημαντική απώλεια γαστρικών υγρών, εξαιτίας εμέτων ή διαμέσου ρινογαστρικού σωλήνα αναρρόφησης. Στην πρώτη περίπτωση η χορήγηση αλκάλεος από το στόμα ή ενδοφλέβια καθώς επίσης και η συνδυασμένη χορήγηση με ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υπερκαλιαιμία, μπορεί να αποτελέσουν το αίτιο της MA σ' αυτή την κατηγορία ασθενών. Στη δεύτερη περίπτωση της απώλειας γαστρικών υγρών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η απώλεια είναι υπεύθυνη για την παρεμπόδιση της αποβολής της περίσσειας των HCO_3^- που προκύπτει από την απώλεια των H^+ και του Cl^- .

Στις περιπτώσεις που η αλκάλωση είναι σοβαρή, χρησιμοποιείται HCl ή γίνεται εξωνεφρική κάθαρση. Προσοχή χρειάζεται στη διενέργεια εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρσης, αιμοδιήθησης), όπου το σύνθετο διάλυμα αιμοκάθαρσης περιέχει 35-40 mEq/L HCO_3^- ή οργανικού ανιόντος (λ.χ. οξικό), το οποίο αποδίδει HCO_3^- όταν μεταβολίζεται. Έτσι σε περιπτώσεις MA με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να χρησιμοποιείται ειδικό διάλυμα αιμοκάθαρσης.

2.3. Οξινοποιητικοί παράγοντες

Σε σοβαρές περιπτώσεις MA ($\text{pH} > 7,6$) και σε αποτυχία θεραπευτικής παρέμβασης με ακεταζολαμίδα, επιβάλλεται η χορήγηση οξέων, που στοχεύουν στη μείωση του φορτίου των HCO_3^- . Έτσι, σε συμπτωματικούς ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούνται οξινοποιητικοί παράγοντες, με στόχο τη μείωση στο αίμα των επιπέδων των HCO_3^- (μείωση κατά 10 mEq/24ωρο) και των επιπέδων του pH σε επίπεδα ασφαλή για τον ασθενή.

Η οξινοποίηση του αίματος μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση HCl . Η έγχυση πρέπει να γίνεται σε κεντρική φλέβα, επειδή το HCl προκαλεί έντονο ερεθισμό στις περιφερικές φλέβες. Όταν εκτιμηθεί η περίσσεια των HCO_3^- που πρέπει να εξουδετερωθεί, προσδιορίζεται και η ποσότητα HCl που πρέπει να χορηγηθεί (είναι ίση με τα πλεονάζοντα HCO_3^-).

Στη MA ο χώρος κατανομής των HCO_3^- είναι περίπου το 50% της άλιπης μυϊκής μάζας, οπότε αν θεωρηθεί ότι φυσιολογικά τα επίπεδά τους στο πλάσμα είναι περίπου 24 mEq/L, ο τύπος που δίνει την περίσσεια των HCO_3^- είναι ο εξής:

$$\text{Περίσσεια } \text{HCO}_3^- = 0,5 \times \text{kg}\Sigma\text{B} \times (\text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς} - 24)$$

Σ' έναν ασθενή με σωματικό βάρος 60 kg και συγκέντρωση HCO_3^- στο πλάσμα 40 mEq/L το πλεόνασμα HCO_3^- υπολογίζεται: περίσσεια $\text{HCO}_3^- = 0,5 \times 60 \times (40 - 24) = 480 \text{ mEq}$. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η εξίσωση αυτή υποεκτιμά τις ανάγκες του χορηγούμενου οξέος σε ασθενείς που βρίσκονται σε βαριά κλινική κατάσταση και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν συνεχιζόμενες απώλειες διαμέσου του πεπτικού (λ.χ. ρινογαστρικός σωλήνας).

Το HCl χορηγείται συνήθως με τη μορφή ισότονου διαλύματος (150 mEq H^+ και 150 mEq Cl^- σε 1 L αποσταγμένου H_2O). Η υπολογιζόμενη ποσότητα HCl χορηγείται κατά το ήμισυ μέσα σε 2-3 ώρες και ολοκληρώνεται σε διάστημα 8-24 ωρών, με βάση τις μεταβολές των παραμέτρων τις οξεοβασικής ισορροπίας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι είναι δυνατή η ασφαλής χορήγηση διαλύματος HCl έως και 15-20 mEq/ώρα.

Η υδροχλωρική αργινίνη και το χλωριούχο αμμώνιο (NH_4Cl), τα οποία οδηγούν στη δημιουργία HCl δεν θα πρέπει να χορηγούνται, καθώς υπάρχει σοβαρός κίνδυνος τοξικότητας ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Η υδροχλωρική αργινίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε HCl και ουρία, γεγονός που σημαίνει ότι κατά τη χορήγησή της επιδεινώνεται η αζωθαιμία και υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας που οφείλεται στην έξοδο K^+ από τα κύτταρα, καθώς η κατιονική αργινίνη εισέρχεται σ' αυτά. Το NH_4Cl μεταβολίζεται στο ήπαρ σε HCl και αμμωνία (NH_3). Η σοβαρή ηπατική νόσος, αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγησή του (κίνδυνος υπεραμμωναιμίας). Ωστόσο, εγκεφαλοπάθεια που αποδίδεται στην NH_4^+ μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία.

3. Βιβλιογραφία

1. Rose BD and Post WP. Metabolic Alkalosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, eds. Rose BD and Post WP, Mc Graw-Hill Inc, New York 2001; 551-577.
2. Galla JH, Luke RG, Pathophysiology of metabolic alkalosis. Hosp Practice 1987; 22: 123-146.
3. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. Semin Nephrol 2006; 26(6): 404-421.
4. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride-

depletion alkalosis. Am J Physiol 1991; 261: R771-R781.

5. Galla JH, Rome L, Luke RG. Bicarbonate transport in collecting duct segments during chloride depletion alkalosis. Kidney Int 1995; 48: 52-55.

6. Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. Kidney Int 1975; 8: 279-283.

7. Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or «chloride wasting nephropathy». Ann Intern Med 1970; 73: 31-38.

8. Madias NE, Ayus JC, Adroque HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis. N Engl J Med 1979; 300: 1421-1423.

9. Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of «nonabsorbable» antacids. Am J Med 1983; 74: 155-158.

10. Webster NR, Kulkarni V. Metabolic alkalosis in the critically ill. Crit Rev Clin Lab Sci 1999; 36(5): 497-510.

11. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors, which decrease bicarbonate excretion. Kidney Int 1984; 25(2): 357-361.

Ερωτήσεις

1. Στη μεταβολική αλκάλωση ποια τιμή pH του αρτηριακού αίματος επιβάλλει άμεση θεραπευτική παρέμβαση;

- α) 7,45;
- β) 7,5;
- γ) 7,6;
- δ) 7,7;
- ε) Καμία;

2. Ποιες από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις προκαλούν χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση ανταποκρινόμενη στη χορήγηση NaCl;

- α) Έμετοι ή ρινογαστρική αναρρόφηση;
- β) Διουρητικά;
- γ) Μεταϋπερκαπνική;
- δ) Πτωχή πρόσληψη ή απώλεια Cl⁻;
- ε) Όλες οι παραπάνω;

3. Ποια από τις παρακάτω τριάδες διαταραχών H_2O και ηλεκτρολυτών συντηρεί τη μεταβολική αλκάλωση;

- α) Υπογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία;
- β) Υπερογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία;
- γ) Υπογκαιμία, υπερκαλιαιμία και υποχλωραιμία;
- δ) Υπογκαιμία, υπερκαλιαιμία και υπερχλωραιμία;
- ε) Υπερογκαιμία, υποκαλιαιμία και υπερχλωραιμία;

4. Με ποιον από τους παρακάτω μηχανισμούς η χορήγηση $NaCl$ στη χλωριοευσταθιτη μεταβολική αλκάλωση οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο πλάσμα;

- α) Αποκατάσταση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου;
- β) Αποβολή $NaHCO_3$ στα ούρα;
- γ) Μείωση της έκκρισης HCO_3^- στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια;
- δ) $A+B$;
- ε) $A+Γ$;

5. Σε σοβαρές περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης ($pH > 7,6$) η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να γίνει αποτελεσματικά και με ασφάλεια με τη χορήγηση;

- α) $NaCl$;
- β) HCl ;
- γ) Υδροχλωρικής αργινίνης;
- δ) Χλωριούχου αμμωνίου (NH_4Cl);
- ε) Καμία;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. ε
- 3. α
- 4. δ
- 5. β

Στρογγυλό Τραπέζι IV: Διάφορες αιτίες οξεοβασικών διαταραχών

Προεδρείο: Νικόλαος Νικολακάκης, Φωτεινή Χριστίδου

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηλικιωμένους
Χρήστος Μπαντής

Φάρμακα που σχετίζονται με οξεοβασικές διαταραχές
όταν χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις
Αναστασία Γεωργουλίδου

Συνήθεις τοξίνες και οξεοβασικές διαταραχές
Χρήστος Πλέρος

Σπάνιες δηλητηριάσεις και οξεοβασικές διαταραχές
Ελένη Φράγκου

Σχόλια - Παραδείγματα: Κωνσταντίνος Χ. Σιαμόπουλος

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηλικιωμένους

Χρήστος Μπαντής

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Πειραματικά δεδομένα
3. Η λανθάνουσα μεταβολική οξέωση των ηλικιωμένων
4. Επίταση της μεταβολικής οξέωσης στους ηλικιωμένους σε περίπτωση νόσου
5. Επίδραση της δίαιτας στην οξεοβασική ισορροπία στους ηλικιωμένους
6. Επιπτώσεις της λανθάνουσας οξέωσης του γήρατος
 - 6.1. Οστική αποδόμηση
 - 6.2. Μυϊκός καταβολισμός
 - 6.3. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας
 - 6.4. Άλλες επιπτώσεις
7. Θεραπεία της λανθάνουσας οξέωσης στους ηλικιωμένους

Κύρια σημεία

- Με την πάροδο της ηλικίας το pH και η συγκέντρωση των HCO_3^- στο αίμα εμφανίζουν προοδευτική πτώση
- Η πτώση αυτή είναι πιο έντονη μετά το 50^ο έτος της ηλικίας
- Υπό συνθήκες φόρτισης με οξέα οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα αποβολής τους στα ούρα σχέση με νεαρότερα άτομα
- Παρόλο που στους ηλικιωμένους οι παράμετροι της οξεοβασικής ισορροπίας παραμένουν εντός των «φυσιολογικών» ορίων σε καθημερινές συνθήκες, εκτιμάται ότι η λανθάνουσα οξέωση του γήρατος έχει σημαντικές επιπτώσεις στον οργανισμό (λ.χ. οστικός και μυϊκός καταβολισμός)
- Η οξέωση στα ηλικιωμένα άτομα επιτείνεται από την πλούσια σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες δίαιτα, που αυξάνει το φορτίο οξέων στον οργανισμό
- Η χορήγηση αλκάλων στους ηλικιωμένους έχει δοκιμαστεί σε προοπτικές μελέτες με θετικά αποτελέσματα, δεν έχει όμως επικρατήσει ακόμη η πρόταση για συστηματική εφαρμογή της

1. Εισαγωγή

Η γήρανση αν και αναπόφευκτη, δεν παύει να είναι μία αργή εξελικτική φλεγμονώδης διαδικασία, η οποία επηρεάζει, τόσο τη δομή, όσο και τη λειτουργικότητα πολλών οργάνων. Οι νεφροί είναι από τα κύρια όργανα-στόχους της και οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας που συντελούνται με την αύξηση της ηλικίας συγκαταλέγονται στις πιο δραματικές μεταξύ των συστημάτων του οργανισμού. Η γήρανση είναι συνυφασμένη με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, συμβατή με την προοδευτική απώλεια νεφρών μέσα από σπειραματική και διαμεσοσωληναριακή ίνωση. Αυτές οι αλλαγές αρχίζουν στην 4^η 10ετία της ζωής, επιταχύνονται μεταξύ της 5^{ης} και 6^{ης} 10ετίας και επηρεάζουν τη σπειραματική και σωληναριακή λειτουργία, τις αιμοδυναμικές συνθήκες στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά και την ομοιοστάση του οργανισμού. Αναμενόμενο είναι λοιπόν, διαταραχές να εμφανίζουν και οι νεφρικοί μηχανισμοί ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας, όσο και σε καταστάσεις φόρτισης ή νόσου. Όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν δυσχέρεια στην αποβολή, τόσο των ενδογενών, όσο και των εξωγενώς χορηγούμενων οξέων.

2. Πειραματικά δεδομένα

Στη Διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα πειραματικά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα αποβολής οξέων μετά από εξωγενή χορήγηση. Σε οξεία φόρτιση με χλωριούχο αμμώνιο, τόσο σε πειραματόζωα⁽¹⁾, όσο και σε υγιείς εθελοντές^(2,3) διαπιστώθηκε μειωμένη αποβολή του. Αλλά και σε μελέτες πιο παρατεταμένης φόρτισης με χλωριούχο αμμώνιο οι ηλικιωμένοι δεν ήταν σε θέση να μειώσουν το pH των ούρων σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά των νέων. Επιπλέον η απέκκριση του αμμωνίου στα ούρα ήταν χαμηλότερη στους ηλικιωμένους, ενώ καθυστερημένη ήταν και η επάνοδος του pH και των επιπέδων των διττανθρακικών στα αρχικά επίπεδα^(4,5). Αξιοσημείωτο είναι ότι μετά από φόρτιση με οξέα η τιτλοποιήσιμη οξύτητα στα ούρα αυξάνεται ικανοποιητικά ανεξαρτήτως ηλικίας, όμως η απέκκριση αμμωνίου στα ούρα υπολείπεται σημαντικά σε ηλικιωμένα πειραματόζωα⁽¹⁾ ή εθελοντές προχωρημένης ηλικίας^(2,5). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι και η φόρτιση με αλκά-

λεα να οδηγή σε καθυστερημένη εξισορρόπηση στους ηλικιωμένους⁽⁵⁾.

Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες όταν λαμβάνονται υπ' όψιν οι μειωμένες τιμές του GFR, τότε η ανταπόκριση των ηλικιωμένων στη φόρτιση με οξέα ήταν συγκρίσιμη με αυτή των νεαρότερων^(1,2), γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια νεφρώνων είναι κυρίως υπεύθυνη γι' αυτή την υστέρηση και όχι η λειτουργικότητα των εναπομεινάντων νεφρώνων. Σε άλλες μελέτες ωστόσο, η διαφορά παρέμενε και μετά τη διόρθωση για τις μειωμένες τιμές GFR στους ηλικιωμένους⁽⁴⁾, που σημαίνει ότι η υστέρηση στην ικανότητα αποβολής οξέων στους ηλικιωμένους θα έπρεπε να αποδοθεί κατά κύριο λόγο στη μειωμένη σωληναριακή λειτουργία. Υπάρχουν πράγματι πειραματικά δεδομένα που ενισχύουν αυτή την άποψη: Μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές δεν παρατηρήθηκε η αναμενόμενη πτώση του pH των ούρων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ ελαττωμένης σωληναριακής λειτουργικότητας⁽⁶⁾. Ηλικιωμένα πειραματόζωα εμφανίζουν μειωμένη έκφραση του NHE3 αντιμεταφορέα Na^+/H^+ ⁽⁷⁾, μειωμένο ρυθμό ανταλλαγής Na^+/H^+ ^(7,8) και μειωμένη ικανότητα οξυνοποίησης στο εγγύς σωληνάριο⁽⁷⁾. Ωστόσο, αν εξαιρεθούν τα ηλικιωμένα πειραματόζωα με επηρεασμένο GFR, τότε ο ρυθμός ανταλλαγής Na^+/H^+ αυξάνεται αντίστοιχα όπως και σε νεαρά πειραματόζωα⁽¹⁾. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι η δραστηριότητα του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας^(8,9,1), γεγονός που μεταφράζεται σε μεγαλύτερη νεφρική αποβολή φωσφόρου και αυξημένη αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός κινητοποιείται μάλιστα αρκετά πριν γίνει ορατή η μειωμένη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ ⁽⁸⁾.

3. Η λανθάνουσα μεταβολική οξέωση των ηλικιωμένων

Φαινομενικά οι υγιείς ηλικιωμένοι έχουν την ικανότητα να διατηρούν φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία υπό καθημερινές συνθήκες. Ωστόσο στην πραγματικότητα παρατηρείται μία ήπια μείωση του pH και των επιπέδων των HCO_3^- στο αίμα, που παραμένουν όμως εντός των «φυσιολογικών» ορίων, χάρη στην κινητοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών.

Ήδη το 1950 περιγράφηκε σε 152 άτομα ηλικίας 40-89 ετών ότι όσο αυξάνει η ηλικία, τόσο ελαττώνονται το pH και τα επίπεδα των HCO_3^- ⁽¹⁰⁾. Σχεδόν μισό αιώνα μετά, η μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκε σε μία μετα-ανάλυση με 971 υγιή άτομα σε όλο το ηλικιακό φάσμα όπου και διαπίστωσε

και αυτή με τη σειρά της μία σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης των υδρογονοκατιόντων και μία αντίστοιχη μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο αίμα με την πρόοδο της ηλικίας. Συγκεκριμένα η αύξηση της ηλικίας από 20 στα 80 έτη, συνεπάγεται μία αύξηση της συγκέντρωσης των υδρογονοκατιόντων κατά 6-7% ($\text{pH}=7,40 \rightarrow 7,38$) και μία αντίστοιχη πτώση της συγκέντρωσης των HCO_3^- κατά 12-16% ($25,2 \rightarrow 22,2 \text{ mEq/L}$). Το μεγαλύτερο τμήμα αυτής της μεταβολής εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών. Παρατηρείται επίσης πτώση της PaCO_2 της τάξεως του 7-10% ($41,8 \rightarrow 38,8 \text{ mmHg}$), που είναι στα αναμενόμενα όρια, με βάση την προσπάθεια του οργανισμού να αντιρροπήσει τη μεταβολική οξέωση⁽¹¹⁾. Η μετα-ανάλυση αυτή συμπεριέλαβε διάσπαρτες αναφορές σε μελέτες που ως επί το πλείστον είχαν άλλο αντικείμενο. Γι' αυτό η ίδια ομάδα ερευνητών συνέταξε μία μελέτη ειδικά για την επιβεβαίωση των ευρημάτων της. Σ' αυτή διαπιστώθηκε πράγματι ότι με την πρόοδο της ηλικίας ελαττώνονται το pH και τα επίπεδα των HCO_3^- ($n=64$, εύρος ηλικιών 14-74 έτη). Να σημειωθεί, ότι παρόλο που το pH και η συγκέντρωση των HCO_3^- μειώνονται με την ηλικία, παραμένουν ωστόσο μέσα στα «φυσιολογικά» όρια. Αυτή η πτώση συμβαδίζει με την αντίστοιχη πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Από την άλλη μεριά η ηλικία και ο GFR εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους. Πάντως η μείωση του pH σχετίζεται ισχυρότερα με την ηλικία παρά με τον GFR (και άρα η μείωση του pH δε φαίνεται να είναι απλώς απότοκος της ελάττωσης του GFR). Η πρόοδος της ηλικίας από τα 15 στα 75 έτη συνεπάγεται μία πτώση των HCO_3^- κατά 8% ή περίπου 2 mEq/L (ή 0,38 mEq/L ανά 10ετία). Άξιο λόγου είναι επίσης, ότι σ' αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκε πτώση της PaCO_2 , που ίσως θα περίμενε κανείς ως προσπάθεια του οργανισμού να αντιρροπήσει την υποβόσκουσα μεταβολική οξέωση⁽¹²⁾. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και άλλοι ερευνητές που διαπίστωσαν χαμηλότερο pH αίματος σε εθελοντές μεγαλύτερους των 60 ετών σε σχέση με νεαρότερα άτομα (μέση τιμή 7,37 έναντι 7,40, 95% διακύμανση: 7,31-7,42 έναντι 7,35-7,45)⁽¹³⁾. Επιπλέον, υγιή άτομα ηλικίας 55-75 ετών εμφάνιζαν υπό συνθήκες συνθήκες μειωμένη καθαρή αποβολή οξέων στα ούρα κατά 8 mEq το 24ωρο, σε σχέση με νεαρούς εθελοντές ηλικίας 18-22 ετών⁽¹⁴⁾. Ενδιαφέρον είναι όπως και σε συνθήκες φόρτισης έτσι και σε κατάσταση ηρεμίας στο γήρας απεκκρίνεται αναλογικά μεγαλύτερη ποσότητα οξέος ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα παρά ως αμμώνιο^(1,9).

4. Επίταση της μεταβολικής οξέωσης στους ηλικιωμένους σε περίπτωση νόσου

Όπως προαναφέρθηκε, τα ηλικιωμένα άτομα αδυνατούν να απεκκρίνουν ένα φορτίο οξέος με την ίδια ευκολία όπως τα νεαρότερα. Είναι λοιπόν αναμενόμενο διάφορα αίτια να οδηγούν συχνότερα τους ηλικιωμένους σε βαρύτερες και πιο παρατεταμένες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Κάτι τέτοιο συμβαίνει όταν υπάρχει αυξημένη παραγωγή ενδογενών οξέων, όπως στη σήψη, μετά από ιστική ισχαιμία ή υποξαιμία. Οι μειωμένες εφεδρείες των ηλικιωμένων αποκαλύπτονται και όταν σημειωθεί περαιτέρω μείωση της ικανότητας αποβολής οξέων, όπως στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή μετά από χορήγηση φαρμάκων που παρεμβαίνουν στους μηχανισμούς αυτούς. Δυστυχώς, όμως παρόλο που τα παραπάνω αποτελούν μέρος της καθημερινής ιατρικής πρακτικής, δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα στη βιβλιογραφία.

5. Επίδραση της διαίτας στην οξεοβασική ισορροπία στους ηλικιωμένους

Η διαίτα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή οξέων και να επιδεινώσει τη λανθάνουσα μεταβολική οξέωση στους ηλικιωμένους. Η κατανάλωση κρέατος, γαλακτοκομικών και δημητριακών αυξάνουν το φορτίο οξέων στον οργανισμό. Αντίθετα τα φρούτα και τα λαχανικά οδηγούν σε μείωσή του. Η επίδραση των τροφών στην οξεοβασική ισορροπία καθορίζεται από την αναλογία συστατικών που οδηγούν, είτε στην παραγωγή οξέων, όπως για παράδειγμα θειικό οξύ από τον καταβολισμό της μεθειονίνης και της κυστίνης ή στην παραγωγή βάσεων, όπως τα HCO_3^- που απελευθερώνονται κατά το μεταβολισμό καλιούχων αλάτων οργανικών οξέων από τις φυτικές τροφές⁽¹⁵⁾. Υπολογίζεται ότι ο άνθρωπος πριν αναπτύξει την αγροτική ζωή είχε από τη διατροφή του πλεόνασμα βάσης 88 mEq την ημέρα, ενώ σύμφωνα με τη μελέτη NHANES III ο μέσος Αμερικανός έχει πλεόνασμα οξέος 48 mEq⁽¹⁶⁾. Έτσι ο Δυτικός τρόπος διατροφής προκαλεί μία χρόνια ήπια μεταβολική οξέωση ακόμη και σε νεαρά άτομα⁽¹⁶⁾. Η επίδραση του διαιτητικού φορτίου οξέος πάνω στα επίπεδα HCO_3^- του αίματος είναι πολύ ισχυρότερη στους ηλικιωμένους απ' ό,τι στους νεαρούς⁽¹⁷⁾. Οι ηλικιωμένοι είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο επειδή τείνουν να καταναλώνουν

μειωμένες ποσότητες φρούτων και λαχανικών^(18,19). Πράγματι η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σε ηλικιωμένους οδήγησε σε μείωση του ποσού των αποβαλλόμενων οξέων στα ούρα^(20,21) και αύξηση του pH του αίματος⁽²¹⁾. Μάλιστα η ανταπόκριση του οργανισμού στην αλλαγή της δίαιτας ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους απ' ό τι στους νεαρότερους⁽²¹⁾.

Ενδιαφέρον είναι ότι η επίδραση της ηλικίας (υπό σταθερή διαίτα) πάνω στην οξεοβασική ισορροπία είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της διαίτας για κάθε δεδομένη ηλικία. Συγκεκριμένα η αύξηση της ηλικίας από 15 σε 75 έτη συνεπάγεται 60% μεγαλύτερη πτώση του pH απ' ό τι η αύξηση του φορτίου οξέων από 15 σε 150 mEq το 24ωρο⁽¹²⁾. Οι δύο αυτοί ανεξάρτητοι παράγοντες, ηλικία και διαίτα, δρουν από κοινού καθορίζοντας σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα του pH και των HCO_3^- του αίματος υπό καθημερινές συνθήκες.

6. Επιπτώσεις της λανθάνουσας οξέωσης του γήρατος

Μπορεί οι τιμές των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας να μην αποκλίνουν σημαντικά ή και καθόλου κατά το γήρας, όμως αυτό δεν πρέπει να μας οδηγήσει να υποεκτιμήσουμε τις παθοφυσιολογικές επιπτώσεις που έχει αυτή η λανθάνουσα μεταβολική οξέωση. Αυτή μπορεί να μη γίνεται εύκολα αντιληπτή, γιατί κινητοποιούνται νεφρικοί και εξωνεφρικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που ελαχιστοποιούν τις αποκλίσεις στις τιμές του pH και των HCO_3^- ⁽²²⁾. Όμως το τίμημα αυτής της αντιρρόπησης είναι πολύ σημαντικό. Έχει επιπτώσεις στα οστά, τους μύες και σε άλλα όργανα, που κερδίζουν όλο και περισσότερο την προσοχή της ιατρικής κοινότητας. Αυτές περιλαμβάνουν καταστάσεις όπως η οστική αποδόμηση και ο μυϊκός καταβολισμός που όχι μόνο είναι συχνές στο γήρας, αλλά αποτελούν και ένα σημαντικό υπόστρωμα της νοσηρότητας σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Έτσι παρόλο που η απότοκος του γήρατος οξέωση προκαλεί ήπιες εργαστηριακές αποκλίσεις, δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ήπια, καθόσον οι κλινικές της εκδηλώσεις είναι σημαντικές.

6.1. Οστική αποδόμηση

Ο έσχατος ομοιοστατικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού ενάντια στη χρόνια μεταβολική οξέωση είναι η απελευθέρωση βάσης από τα οστά.

Αυτό επιτυγχάνεται με δύο αλληλένδετες διαδικασίες: η μεταβολική οξέωση επιδρά αφενός άμεσα στον οστικό μεταβολισμό κινητοποιώντας ασβέστιο και αλκάλεια και αφετέρου στα νεφρικά σωληνάρια προάγοντας την αποβολή ασβεστίου στα ούρα. Η χρόνια μεταβολική οξέωση κινητοποιεί αλκάλεια από τα οστά διαμέσου δύο μηχανισμών: προκαλεί άμεσα τη χημική αποδόμηση του οστού και την απελευθέρωση HCO_3^- καθώς και ασβεστίου, Na^+ και $\text{K}^{+(23)}$. Επιπλέον διεγείρει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και μειώνει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών⁽²⁴⁾. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι οστεοκλάστες *in vitro* σε pH μεγαλύτερο του 7,4 είναι πρακτικά ανενεργείς, ενώ αρκεί μία μείωση του pH κατά 0,1 για να 2πλασιαστεί η δραστηριότητά τους⁽²⁵⁾.

Έτσι τελικά στη χρόνια μεταβολική οξέωση διατηρείται το pH και τα επίπεδα των HCO_3^- του αίματος μέσα στα «φυσιολογικά» όρια με αντάλλαγμα όμως την οστική αποδόμηση⁽²⁶⁾.

Και μόνο η απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά θα αρκούσε για να αυξήσει την αποβολή του στα ούρα. Όμως η μεταβολική οξέωση αναστέλλει άμεσα και τη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου επιτείνοντας το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου⁽²⁷⁾. Σε κλινικό επίπεδο, έχει πράγματι διαπιστωθεί σε ηλικιωμένα άτομα ότι το φορτίο οξέων που αποβάλλεται από τους νεφρούς σχετίζεται με το ποσό του ασβεστίου που απεκκρίνεται στα ούρα⁽²⁸⁾. Στο αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου μπορεί να συμβάλλει και η μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο⁽²⁹⁾. Υπάρχουν αναφορές ότι τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ είναι μειωμένα στη χρόνια μεταβολική οξέωση, γεγονός που αποδίδεται στη μειωμένη δραστικότητα της νεφρικής 1α -υδροξυλάσης⁽³⁰⁾.

Σε μία προοπτική μελέτη η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών (που όπως προαναφέρθηκε αυξάνουν το φορτίο οξέων), οδήγησε σε αυξημένη νεφρική αποβολή ασβεστίου, η οποία αντιστράφηκε με τη χορήγηση HCO_3^- από του στόματος. Να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του pH ή της συγκέντρωσης των HCO_3^- σε καμία φάση αυτής της κλινικής μελέτης⁽³¹⁾. Πράγματι, η αντικατάσταση φρούτων και λαχανικών με δημητριακά σε ηλικιωμένους οδήγησε σε αύξηση της ποσότητας των αποβαλλόμενων οξέων στα ούρα. Αυτή η αύξηση συνοδευόταν από αυξημένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα⁽²⁰⁾. Είναι επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου είναι υψηλή στις Δυτικές κοινωνίες και πολύ χαμηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η κατανάλωση πρωτεϊνών είναι

μικρότερη. Αυτά τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης ότι η δίαιτα υψηλή σε λευκώματα σε συνδυασμό με το γήρας οδηγούν σε χρόνια μεταβολική οξέωση, αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και τελικά σε οστεοπόρωση (acidosis-osteoporosis hypothesis)⁽³²⁾. Σε μία μεγάλη μελέτη σε σχεδόν 10.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες τα HCO_3^- του αίματος συσχετιζόταν με την οστική πυκνότητα αν και μόνο στις γυναίκες και όχι στους άντρες και μάλιστα μόνο μετά την εμμηνόπαυση⁽³³⁾. Ωστόσο μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες (n=861) δεν εντόπισε κάποια συσχέτιση του διατροφικού φορτίου οξέος με την οστική πυκνότητα ή τη συχνότητα καταγμάτων⁽³⁴⁾.

6.2. Μυϊκός καταβολισμός

Στη χρόνια μεταβολική οξέωση αποδομούνται σκελετικοί μύες, αυξάνοντας την παραγωγή αζωτούχων ενώσεων που αποβάλλονται με τα ούρα, οδηγώντας σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου⁽³⁵⁾. Ο πρωτεϊνικός καταβολισμός, απότοκος της χρόνιας οξέωσης, φαίνεται να αποτελεί έναν ομοιοστατικό μηχανισμό. Η απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων αμινοξέων και ιδιαίτερα γλουταμίνης, που χρησιμεύουν στη σύνθεση αμμωνίας από τους νεφρούς, παρέχει τη δυνατότητα απέκκρισης μεγαλύτερης ποσότητας οξέων στα ούρα (ως χλωριούχο αμμώνιο) και αντιρρόπησης της οξέωσης. Υπάρχουν δεδομένα που προκρίνουν την άποψη ότι ο μυϊκός καταβολισμός που παρατηρείται στο γήρας είναι απότοκος της υποβόσκουσας οξέωσης⁽³⁶⁾. Πρόσφατα σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης διάρκειας τεσσάρων ετών διαπιστώθηκε ότι ηλικιωμένοι που προσλάμβαναν μικρότερο φορτίο οξέος με τη διατροφή, εμφάνιζαν χαμηλότερο ρυθμό απώλειας μυϊκής μάζας⁽³⁷⁾.

6.3. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η έκπτωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κάτω από 40-50 ml /min/1,73 m² οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα αποβολής οξέων και τελικά σε μεταβολική οξέωση⁽³⁸⁾. Τελευταία υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μεταβολική οξέωση με τη σειρά της επιταχύνει το ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας: τα δεδομένα αυτά προέρχονται τόσο από εργασίες σε πειραματόζωα^(39,40) όσο και από αναδρομικές μελέτες σε ανθρώπους⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Επίσης στο γενι-

κό πληθυσμό το αυξημένο διαιτητικό φορτίο οξέος σχετίζεται με μικρότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (MDRD eGFR)⁽⁴⁵⁾. Αντίστροφα, η βελτίωση της οξέωσης με τη χορήγηση βάσεων μειώνει τη βαρύτητα της νεφρικής προσβολής σε πειραματικά μοντέλα^(39,40,46) και επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε κλινικές μελέτες⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

Έχουν προταθεί τρεις μηχανισμοί για να εξηγηθεί η επίδραση της μεταβολικής οξέωσης πάνω στη νεφρική λειτουργία: Πρώτον, η αυξημένη παραγωγή αμμωνίας (ανά νεφρώνα) οδηγεί σε αυξημένες ενδονεφρικές συγκεντρώσεις της και στην ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και διαμεσοσωληναρική βλάβη⁽⁵²⁾. Δεύτερον, η αυξημένη αναγέννηση HCO_3^- από τους νεφρούς οδηγεί σε αλκαλοποίηση του διαμεσου ιστού που προάγει την τοπική εναπόθεση ασβεστίου⁽⁵³⁾. Τέλος, έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης που οδηγεί και αυτή σε διαμεσοσωληναρική προσβολή^(54,55).

Σε μία αναδρομική μελέτη σε 113 ηλικιωμένους ασθενείς με ικανού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ($\text{eGFR}=25,7\pm14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα HCO_3^- παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, παρόλο που τα επίπεδα των HCO_3^- τους βρισκόταν ακόμη εντός «φυσιολογικών» ορίων ($>22 \text{ mEq/L}$, $23,4\pm1,8 \text{ mEq/L}$)⁽⁵⁶⁾. Αλλά και στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων (ηλικίας 70-79 ετών), άτομα με χαμηλότερα HCO_3^- εμφάνισαν ταχύτερη έκπτωση του eGFR⁽⁵⁷⁾.

6.4. Άλλες επιπτώσεις

Πρόσφατες μελέτες στο γενικό πληθυσμό κατέδειξαν ότι χαμηλές συγκεντρώσεις HCO_3^- σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη⁽⁵⁸⁾, υψηλότερα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και CRP⁽⁵⁹⁾, υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης⁽⁶⁰⁾ και χειρότερη φυσική κατάσταση κατά τη δοκιμασία σε κυκλόμενο διάδρομο⁽⁶¹⁾. Διατροφή που οδηγεί σε αυξημένο φορτίο οξέος στον οργανισμό σχετίστηκε με ανάπτυξη αντίστασης στη ινσουλίνη σε κατά τα άλλα υγιή άτομα (ηλικιακό φάσμα 19-69 έτη)⁽⁶²⁾ και με την εμφάνιση μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας⁽⁶³⁾. Από την άλλη όμως, σε μία ομογενή ομάδα ηλικιωμένων ανδρών ηλικίας 70-71 ετών, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση διαιτητικού φορτίου οξέος με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη⁽⁶⁴⁾ ή αρτηριακής υπέρτασης⁽⁶⁵⁾.

Υπάρχουν και ενδιαφέροντα δεδομένα που συσχετίζουν τη χρόνια μεταβολική οξέωση και με αυξημένη θνητότητα. Σε μία ανάλυση των δεδομένων της NHANES III η παρουσία $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ σχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου στο σύνολο του πληθυσμού (HR 1,75, 95% CI=1,12-2,74). Ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR 2,56, 95% CI=1,49-4,38), ενώ δεν έφτανε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας σε άτομα με $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR 1,56, 95% CI=0,78-3,09). Να σημειωθεί ότι τα άτομα με χαμηλό GFR ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας ($78,9 \pm 11$ έναντι $43,4 \pm 16$ έτη). Ωστόσο κατά τον υπολογισμό του κινδύνου θανάτου είχε γίνει προσαρμογή, τόσο για την ηλικία, όσο και για άλλους παρόντες κινδύνους⁽⁶⁶⁾.

7. Θεραπεία της λανθάνουσας οξέωσης στους ηλικιωμένους

Αν θεωρηθεί ότι το γήρας (ιδιαίτερα αν συνοδεύεται με Δυτικού τύπου δίαιτα) είναι μία κατάσταση υποβόσκουσας μεταβολικής οξέωσης που οδηγεί σε οστικό και μυϊκό καταβολισμό, τότε εύλογα γεννάται το ερώτημα αν θα ήταν σκόπιμο να χορηγούνται αλκάλια ως ρουτίνα σε ηλικιωμένα άτομα⁽⁶⁷⁾. Η θεραπεία με βάσεις θα βελτίωνε το ισοζύγιο ασβεστίου και αζώτου στους ηλικιωμένους, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη μεγάλες κλινικές μελέτες που να δικαιολογούν μία παρέμβαση τέτοιας κλίμακας.

Σε μία προοπτική μελέτη 18 ηλικιωμένων ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η διόρθωση της οξέωσης με HCO_3^- από του στόματος επί ένα 6μηνο είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της αλβουμίνης και την ελάττωση του μυϊκού καταβολισμού⁽⁶⁸⁾. Βέβαια, τα αποτελέσματα αυτά προέρχονται από μία ειδική ομάδα υπερηλίκων και δε μπορούν να αναχθούν άμεσα στο σύνολο των ηλικιωμένων ατόμων. Μελετώντας 18 μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπιστώθηκε ότι βρίσκονται σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Η χορήγηση HCO_3^- από του στόματος για 18 ημέρες μείωσε την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και βελτίωσε το ισοζύγιο του ασβεστίου⁽⁶⁹⁾. Στη ίδια ομάδα γυναικών διαπιστώθηκε ότι η διόρθωση της λανθάνουσας οξέωσης βελτίωσε και το ισοζύγιο αζώτου⁽⁷⁰⁾. Σε μία μεγαλύτερη διπλή τυφλή μελέτη σε 171 άντρες και γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω η χορήγηση HCO_3^- από του στόματος για ένα 3μηνο επίσης μείωσε την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και βελτίωσε τους δείκτες του οστικού μεταβολισμού⁽⁷¹⁾. Μία αντίστοιχη διπλή τυφλή μελέτη σε 161 μετα-εμμηνο-

παυσιακές γυναίκες διάρκειας ενός έτους διαπίστωσε επιπλέον ότι η χορήγηση κιτρικού K^+ αύξησε την οστική πυκνότητα στο ισχίο και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ)⁽⁷²⁾. Δεν υπάρχουν για την ώρα μελέτες παρέμβασης σε ηλικιωμένους όσο αφορά την καλύτερη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση αλκάλων.

8. Βιβλιογραφία

1. Prasad R, Kinsella JL, Sacktor B. Renal adaptation to metabolic acidosis in senescent rats. *Am J Physiol* 1988; 255: F1183-1190.
2. Adler S, Lindeman RD, Yiengst MJ, Beard E, Shock NW. Effect of acute acid loading on urinary acid excretion by the aging human kidney. *J Lab Clin Med* 1968; 72: 278-289.
3. Schüick O, Nádvorníková H, Teplan V. Acidification capacity of the kidneys and aging. *Physiol Bohemoslov* 1989; 38: 117-125.
4. Agarwal BN, Cabebe FG. Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 1980; 26: 291-292.
5. Hilton JG, Goodbody M, Kruesi OR. The effect of prolonged administration of ammonium chloride on the blood acid-base equilibrium of geriatric subjects. *J Am Geriatr Soc* 1955; 3: 697-703.
6. Nakhoul F, Zinger C, Levin M, Green J, Winaver J, Better OS. Urinary acidification capacity in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1995; 5: 149-155.
7. Mac Laughlin M, Damasco MC, Igarreta P, Amorena C. In vitro and in vivo evaluation of proximal tubular acidification in aging rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1627-R1631.
8. Kinsella JL, Sacktor B. Renal brush-border Na^+ - H^+ exchange activity in the aging rat. *Am J Physiol* 1987; 252: R681-R686.
9. Kiebzak GM, Sacktor B. Effect of age on renal conservation of phosphate in the rat. *Am J Physiol* 1986; 251: F399-F407.
10. Shock NW, Yiengst MJ. Age changes in the acid-base equilibrium of the blood of males. *J Gerontol* 1950; 5: 1-4.
11. Frassetto L, Sebastian A. Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: B91-B99.
12. Frassetto LA, Morris JrRC, Sebastian A. Effect of age on blood

acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996; 271: F1114-F1122.

13. Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 1992; 38: 1167-1185.

14. Berkemeyer S, Vorman J, Gunther AL, Rylander R, Frassetto LA, Remer T. Renal net acid excretion capacity is comparable in prepubescence, adolescence, and young adulthood but falls with aging. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1442-1448.

15. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 791-797.

16. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, Merriam RL, Morris RC Jr. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural *Homo sapiens* and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1308-1316.

17. Amodu A, Abramowitz MK. Dietary acid, age, and serum bicarbonate levels among adults in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2034-2042.

18. Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging-the pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr* 2001; 40: 200-213.

19. Slimani N, Fahey M, Welch AA, et al. Diversity of dietary patterns observed in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project. *Public Health Nutr* 2002; 5: 1311-1328.

20. Jajoo R, Song L, Rasmussen H, Harris SS, Dawson-Hughes B. Dietary acid-base balance, bone resorption, and calcium excretion. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 224-230.

21. Hietavala EM, Stout JR, Hulmi JJ, et al. Effect of diet composition on acid-base balance in adolescents, young adults and elderly at rest and during exercise. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 399-404.

22. Alpern RJ. Trade-offs in the adaptation to acidosis. *Kidney Int* 1995 47: 1205-1215.

23. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991; 39: 9-26.

24. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteob-

lastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-F448.

25. Arnett TR. Extracellular pH regulates bone cell function. *J Nutr* 2008; 138: S415- S418.

26. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 369-379.

27. Peraino RA, Suki WN. Urine HCO_3^- augments renal Ca^{2+} absorption independent of systemic acid-base changes. *Am J Physiol* 1980; 238: F394-F398.

28. Rylander R, Remer T, Berkemeyer S, Vormann J. Acid-base status affects renal magnesium losses in healthy, elderly persons. *J Nutr* 2006; 136: 2374-2377.

29. Greenberg AJ, McNamara LT, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: Effect of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69: 610-618.

30. Lee SW, Russel J, Avioli LV. 25-Hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol: Conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science* 1976; 195: 994-996.

31. Lutz J. Calcium balance and acid-base status of women as affected by increased protein intake and by sodium bicarbonate ingestion. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 281-288.

32. Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: A hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 14-18.

33. Chen W, Melamed ML, Abramowitz MK. Serum bicarbonate and bone mineral density in US adults. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 240-248.

34. Jia T, Byberg L, Lindholm B, et al. Dietary acid load, kidney function, osteoporosis, and risk of fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int* 2015; 26: 563-570.

35. Williams B, Layward E, Walls J. Skeletal muscle degradation and nitrogen wasting in rats with chronic metabolic acidosis. *Clin Sci* 1991; 80: 457-462.

36. Mitch WE, Medina R, Griebler S, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994; 93: 2127-2133.

37. Chan R, Leung J, Woo J. Association between estimated net endogenous acid production and subsequent decline in muscle mass over four years in ambulatory older Chinese people in Hong Kong: A prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(7): 905-911. doi: 10.1093/gerona/glu215. Epub 2014 Nov 24.
38. Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 96: S15-S23.
39. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats-Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component-C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.
40. Gadola L, Noboa O, Marquez MN, et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-1230.
41. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.
42. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-1237.
43. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907-914.
44. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79: 356-362.
45. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, et al. Centers for disease control and prevention chronic kidney disease surveillance team. Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. *BMC Nephrol* 2014; 15: 137. doi: 10.1186/1471-2369-15-137.
46. Torres VE, Cowley BDJ, Branden MG, Yoshida I, Gattone VH. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9: 171-180.
47. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-2084.

48. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78: 303-309.
49. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.
50. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE. Shortand long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2012; 35: 540-547.
51. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395-2402.
52. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991;17: 654-657.
53. Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 267-271.
54. Phisitkul S, Khanna A, Simoni A, Broglio K, Rajab MH, Wesson DE. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.
55. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73: 192-199.
56. Kanda E, Ai M, Yoshida M, Kuriyama R, Shiigai T. High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 4.
57. Goldenstein L, Driver TH, Fried LF, et al. Serum bicarbonate concentrations and kidney disease progression in community-living elders: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 542-549.

58. Farwell WR, Taylor EN. Serum bicarbonate, anion gap and insulin resistance in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabet Med* 2008; 25: 798-804.
59. Farwell WR, Taylor EN. Serum anion gap, bicarbonate and biomarkers of inflammation in healthy individuals in a national survey. *CMAJ* 2010; 182: 137-141.
60. Taylor EN, Forman JP, Farwell WR. Serum anion gap and blood pressure in the national health and nutrition examination survey. *Hypertension* 2007; 50: 320-324.
61. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. Association of serum bicarbonate levels with gait speed and quadriceps strength in older adults. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 29-38.
62. Akter S, Eguchi M, Kuwahara K, et al. High dietary acid load is associated with insulin resistance: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Clin Nutr* 2015; doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.008, Epub ahead of print.
63. Chan R, Wong VW, Chu WC, et al. Higher estimated net endogenous Acid production may be associated with increased prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease in chinese adults in Hong Kong. *PLoS One* 2015; 10:e0122406.
64. Xu H, Jia T, Huang X, et al. Dietary acid load, insulin sensitivity and risk of type 2 diabetes in community-dwelling older men. *Diabetologia* 2014; 57: 1561-1568.
65. Luis D, Huang X, Riserus U, et al. Estimated dietary acid load is not associated with blood pressure or hypertension incidence in men who are approximately 70 years old. *J Nutr* 2015; 145: 315-321.
66. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1207-1213.
67. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 291-302.
68. Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A, Boldron A, Azar R. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002; 12: 224-228.
69. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330: 1776-

1781.

70. Frassetto L, Morris RC, Sebastian A. Potassium bicarbonate reduces urinary nitrogen excretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 254-259.

71. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, Castaneda-Sceppa C, Rasmussen HM, Dallal GE. Treatment with potassium bicarbonate lowers calcium excretion and bone resorption in older men and women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 96-102.

72. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3213-3222.

Ερωτήσεις

1. Οι ηλικιωμένοι δεν υπολείπονται σε σχέση με τους νεαρότερους όσο αφορά την αποβολή:

- α) Της ολικής νεφρικής απέκκρισης οξέος;
- β) Της τιτλοποιήσιμης οξύτητας;
- γ) Της απέκκρισης αμμωνίου;
- δ) Όλων των παραπάνω;
- ε) Κανενός από τα παραπάνω;

2. Υπό καθημερινές συνθήκες οι ηλικιωμένοι:

- α) Εμφανίζουν συνήθως $pH < 7,35$;
- β) Παρουσιάζουν κατά κανόνα υπερκαπνία;
- γ) Εμφανίζουν πτώση των επιπέδων των διττανθρακικών, τα οποία παραμένουν όμως εντός των φυσιολογικών ορίων;
- δ) Είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση υποκαλαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης;

3. Η χρόνια λανθάνουσα οξέωση στους ηλικιωμένους μπορεί να οδηγήσει σε:

- α) Οστική αποδόμηση;
- β) Μυϊκό καταβολισμό;
- γ) Αυξημένο ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας;

- δ) Χρόνια φλεγμονή;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι αληθές τους ηλικιωμένους:

- α) Δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο αζώτου;
- β) Δίαιτα πλούσια σε λαχανικά οδηγεί σε μυϊκή αποδόμηση;
- γ) Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες μειώνει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα;
- δ) Δίαιτα πλούσια σε φρούτα προστατεύει από κατάγματα ισχίου;

5. Η χορήγηση αλκάλων στους ηλικιωμένους οδηγεί σε:

- α) Αύξηση της αλβουμίνης του ορού;
- β) Μείωση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου;
- γ) Αύξηση της οστικής πυκνότητας;
- δ) Ελάττωση του μυϊκού καταβολισμού;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. ε
- 4. δ
- 5. ε

Φάρμακα που σχετίζονται με οξεοβασικές διαταραχές όταν χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις

Αναστασία Γεωργουλίδου

*Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»*

Περιεχόμενα

- 1. Εισαγωγή**
- 2. Οξεοβασικές διαταραχές που σχετίζονται με φάρμακα**
 - 2.1. Μεταβολική οξέωση**
 - 2.1.1. Γαλακτική οξέωση**
 - 2.1.2. Διαβητική κετοξέωση**
 - 2.1.3. Οξέωση από πυρογλουταμικό οξύ**
 - 2.1.4. Νεφροσωληναριακή οξέωση**
 - 2.2. Μεταβολική αλκάλωση**
 - 2.3. Αναπνευστική οξέωση**
 - 2.4. Αναπνευστική αλκάλωση**
- 3. Βιβλιογραφία**

Κύρια σημεία

- Οι οξεοβασικές διαταραχές από φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις διακρίνονται σε α) ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, β) υπερχλωραιμική ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, γ) ΜΑ και δ) ΑΟ και ΑΑ
 - Η ΜΟ από φάρμακα είναι, είτε με αυξημένο ΧΑ είτε υπερχλωραιμική με φυσιολογικό ΧΑ, ενώ έχει ιδιαίτερη αξία ο προσδιορισμός του ΧΑ
 - Η ΓΟ από φάρμακα είναι συνήθως τύπου Β
 - Η μετφορμίνη προκαλεί ΓΟ σε ηλικιωμένους με σημαντική έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, σε κύηση, καρδιακή, αναπνευστική, ηπατική ανεπάρκεια και αλκοολισμό
 - Η υπεργαλακτιναιμία είναι η χαρακτηριστικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των ασθενών, που λαμβάνουν NRTIs
 - Οι ΝΣΟ μπορεί να προκληθούν από ποικίλα φάρμακα σε θεραπευτική δόση
 - Τα διουρητικά είναι η συχνότερη αιτία εμφάνισης ΜΑ

1. Εισαγωγή

Διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα, όταν χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις, ενδέχεται να προκαλέσουν ποικίλες οξεοβασικές διαταραχές, οι οποίες ταξινομούνται ανάλογα με την παθοφυσιολογία τους σε διαφορετικές κατηγορίες:

- μεταβολική οξέωση (ΜΟ) με αυξημένο χάσμα ανιόντων (ΧΑ) από αυξημένο φορτίο H^+ , που μπορεί να οφείλεται σε ενδογενή υπερπαραγωγή οργανικών οξέων, είτε γαλακτικό οξύ σε γαλακτική οξέωση (ΓΟ) μετά από λήψη μετορμίνης, λινεζολίδης, είτε β-υδροξυβουτυρικό οξύ σε διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) μετά από χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών, είτε πυρογλουταμικό οξύ μετά από λήψη ακεταμινοφαίνης,
- υπερχλωραιμική ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, όπως είναι η εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) τύπου II από ακεταζολαμίδα, η άπω ΝΣΟ τύπου I από αμφοτερικίνη Β, λίθιο και η υπερκαλιαιμική ΝΣΟ τύπου IV από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και από αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ),
- μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) από διουρητικά και
- αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) και αλκάλωση (ΑΑ) από φάρμακα, που προκαλούν καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (βενζοδιαζεπίνες), νευρομυϊκό αποκλεισμό (αμινογλυκοσίδες) ή διέγερση των περιφερικών χημειοϋποδοχέων και μηχανοϋποδοχέων.

2. Οξεοβασικές διαταραχές που σχετίζονται με φάρμακα

2.1. Μεταβολική οξέωση

Η ΜΟ χαρακτηρίζεται από μείωση του αρτηριακού $pH < 7,36$, μείωση της συγκέντρωσης HCO_3^- του ορού, υπεραερισμό και ελάττωση της $PaCO_2$.

Η ΜΟ που σχετίζεται με φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις οφείλεται σε:

- υπερπαραγωγή H^+ , όπως παρατηρείται σε ΓΟ, ΔΚΟ,
- αδυναμία έκκρισης του ημερήσιου φορτίου οξέων εξαιτίας μειωμένης παραγωγής NH_3 (άπω ΝΣΟ τύπου IV) και μειωμένης έκκριση H^+ (άπω ΝΣΟ τύπου I) και σε
- αυξημένη νεφρική απώλεια HCO_3^- (εγγύς ΝΣΟ τύπου II).

Η αναγνώριση ότι η υπερπαραγωγή οργανικών οξέων αυξάνει το ΧΑ, όχι όμως και η απώλεια HCO_3^- , έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτερα ως διαγνωστικό μέσο¹. Ανάλογα με την παθογένεια της ΜΟ διακρίνονται δύο μεγάλες ομάδες:

- με αυξημένο ΧΑ, στις περισσότερες από τις οποίες υπεύθυνο για την οξέωση είναι ένα οργανικό οξύ και
- με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμικές), όπου η απώλεια HCO_3^- συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του Cl^- του ορού.

Το ΧΑ εκφράζει τη συγκέντρωση των μη μετρήσιμων ανιόντων στην κυκλοφορία και ισούται με τη διαφορά της συγκέντρωσης Cl^- και HCO_3^- από τη συγκέντρωση Na^+ του ορού.

$$\text{ΧΑ} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 10 - 12 \text{ mEq/L}$$

Σε φυσιολογικές καταστάσεις το ΧΑ καθορίζεται από το αρνητικό φορτίο των πρωτεϊνών του πλάσματος και ιδιαίτερα της λευκωματίνης, οπότε θα πρέπει να διορθώνεται με βάση τα επίπεδά της στον ορό. Ειδικότερα σε περιπτώσεις υπολευκωματιναιμίας μειώνεται κατά 2,5 mEq/L για κάθε μείωση της λευκωματίνης κατά 1 gr/dl από τα φυσιολογικά της επίπεδα.

Τα φάρμακα, που προκαλούν ΜΟ με αυξημένο ΧΑ φαίνονται στην **εικόνα 1**.

Φάρμακα που προκαλούν μεταβολική οξέωση	
Με αυξημένο ΧΑ	
Μετορφίνη, λινεζολίδη, ΝRTIs, στατίνες, β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές, προπιοφόλη, ακεταμινοφαίνη, προπυλενογλυκόλη, νιτροπρωσσικό νάτριο, κατεχολαμίνες, άτυπα αντιψυχωσικά	
Με φυσιολογικό ΧΑ	
α) Άπω ΝΣΟ τύπου I	Αμφοτερικίνη Β, λίθιο, αναστολείς της καλσινευρίνης
β) Εγγύς ΝΣΟ τύπου II	Ακεταζολαμίδα, ληξιπρόθεσμη τετρακυκλίνη, γενταμικίνη, σουλφοναμίδες, ιφωσφαμίδα
γ) Άπω ΝΣΟ τύπου IV-υποαλδοστερονισμός	Σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, α-MEA, ηπαρίνη, β-αποκλειστές, αναστολείς καλσινευρίνης, ΜΣΑΦ

Εικόνα 1: Φάρμακα που προκαλούν μεταβολική οξέωση

Η υπερχλωραιμική ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ παρατηρείται σε ΝΣΟ, οι οποίες αποτελούν ομάδα διαταραχών της σωληναριακής μεταφοράς στα εγγύς ή στα άπω σωληνάρια, που αφορούν αντίστοιχα την επαναρρόφηση

των HCO_3^- και την έκκριση των H^+ ή και των δύο, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα απέκκρισης οξέων.

2.1.1. Γαλακτική οξέωση

Από το 1976 στη μονογραφία των Cohen και συν.² η ΓΟ διακρίνεται σε δύο τύπους (**Εικ. 2**).

Ταξινόμηση της γαλακτικής οξέωσης	
Τύπου Α (υποξική γαλακτική οξέωση)	
α)	Καταστάσεις με αυξημένες απαιτήσεις σε O_2 -Γενικευμένοι σπασμοί, βαριά σωματική άσκηση, υποθερμία
β)	Καταστάσεις με μειωμένη προσφορά O_2 -Καρδιογενής, σπηπτική ή υπογκαιμική καταπληξία, οξεία αναιμία σημαντικού βαθμού, σοβαρή υποξαιμία, δηλητηρίαση με CO
Τύπου Β (μη υποξική γαλακτική οξέωση) με τρεις υπότυπους	
B1)	Οφείλεται σε υποκείμενη νόσο: Σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, κακοήθειες, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA), ηπατική ανεπάρκεια, σήψη
B2)	Προκύπτει από φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις ή σε δηλητηρίαση από φάρμακα ή τοξίνες • Φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις - Μετφορμίνη - Λινεζολίδη - NRTIs - Στατίνες - β_2 αδρενεργικοί αγωνιστές - Προποφόλη - Ακεταμινοφαίνη - Προπυλενογλυκόλη (ως έκδοχο ορισμένων φαρμάκων) - Νιτροπρωσσικό νάτριο - Κατεχολαμίνες • Δηλητηρίαση από φάρμακα ή τοξίνες - Αιθυλενογλυκόλη - Μεθανόλη - Σαλικυλικά - Ληξιπρόθεσμη τετρακυκλίνη - Παρακεταμόλη - Κυανικά - Ισονιαζίδη
B3)	Συγγενής - Ανεπάρκεια θειαμίνης - Ανεπάρκεια G-6 PD

Εικόνα 2: Ταξινόμηση της γαλακτικής οξέωσης σε δύο τύπους ανάλογα με την αιτία της

Ακολουθεί η ανάπτυξη ορισμένων φαρμάκων, τα οποία σε θεραπευτική δόση μπορεί να προκαλέσουν ΓΟ³. Για τη διευκόλυνση κατανόησης του μηχανισμού πρόκλησης ΓΟ από τα συγκεκριμένα σκευάσματα, υπενθυμίζεται, ότι το γαλακτικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης, που παράγεται από την αναστρέψιμη αναγωγή του πυροσταφυλικού οξέος και του νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιου (NADH) με ελάτπωση του NAD⁺. Η αντίδραση καταλύεται από τη γαλακτική δεϋδρογενάση. Κατά την αναερόβια γλυκόλυση παράγονται 2 μόρια ATP ανά μόριο γλυκόζης. Σε αερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ, που προκύπτει από τη γλυκόλυση, δεν ανάγεται σε γαλακτικό, αλλά εισέρχεται στο μιτοχόνδριο και οξειδώνεται, αποδίδοντας 36 μόρια ATP ανά μόριο γλυκόζης. Η ΓΟ αναπτύσσεται, όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ παραγωγής και χρήσης του γαλακτικού οξέος. Αύξηση του γαλακτικού διαπιστώνεται σε:

- αυξημένη παραγωγή του εξαιτίας αύξησης της παραγωγής ή μείωσης της χρήσης του πυροσταφυλικού οξέος και
- σε μειωμένο μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος⁴.

Η φυσιολογική συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα είναι 0,5 έως 1,5 mEq/L, ενώ η φυσιολογική σχέση γαλακτικού προς πυροσταφυλικό οξύ είναι 10:1. Η αύξηση του γαλακτικού είναι πρώιμος δείκτης ιστικής υποξίας, όμως πιο αξιόπιστος δείκτης είναι η αύξηση του λόγου γαλακτικού προς πυροσταφυλικό πάνω από 10:1. Σε ήπια ασυμπτωματική υπεργαλακτιναιμία χωρίς οξέωση διαπιστώνονται επίπεδα γαλακτικού μεταξύ 2 και 4 mEq/L, ενώ ΓΟ χαρακτηρίζεται από επίπεδα πάνω από 5 mEq/L σε συνδυασμό με ΜΟ και αυξημένο ΧΑ.

Μετορμίνη Είναι διγουανίδιο και θεωρείται μάλλον ευγλυκαιμικός, παρά υπογλυκαιμικός παράγοντας. Η ΓΟ είναι σπάνια αλλά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των διγουανιδίων. Οφείλεται σε αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας στα μιτοχόνδρια, κυρίως της πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης και σε αναστολή της γλυκονεογένεσης. Ως αποτέλεσμα το πυροσταφυλικό οξύ δεν μεταβολίζεται, αλλά μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ⁵. Η χορήγηση μετορμίνης σε θεραπευτική δόση ενοχοποιείται για την πρόκληση ΓΟ κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αφού μειώνεται η νεφρική απέκκριση του φαρμάκου, σε κύηση, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή, αναπνευστική, ηπατική ανεπάρκεια, μετά από χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών, αλλά και σε

αλκοολικούς⁶.

Σε ένα πρόσφατο ανασκοπικό άρθρο, που αφορούσε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και οι οποίοι λάμβαναν μετφορμίνη σε θεραπευτική δόση, εκτιμήθηκε η ενδεχόμενη εμφάνιση ΓΟ ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR)⁷. Η συχνότητα εμφάνισης ΓΟ από μετφορμίνη κυμαίνεται από 6-9 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς^{8,9}, ενώ σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς η σχετιζόμενη με μετφορμίνη υπεργαλακτιναιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, η οποία είναι μεγαλύτερη από 30%^{10,11}. Το 2010 σε μία προοπτική συγκριτική μελέτη οι Salpeter SR και συν. υποστήριξαν, ότι η μετφορμίνη δεν ενοχοποιείται για συχνότερη εμφάνιση ΓΟ, συγκριτικά με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα¹².

Η μετφορμίνη απομακρύνεται γρήγορα με την αιμοκάθαρση, τόσο in vivo, όσο και in vitro. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η γρήγορη αφαίρεση των τοξικών διγουανιδίων και των μεγάλων ποσοτήτων του γαλακτικού, καθώς και η δυνατότητα χορήγησης Na^+ και HCO_3^- , χωρίς τον κίνδυνο υπερνατριάμιας και υπερογκαιμίας.

Λινεζολίδη Η λινεζολίδη υπάγεται στις οξαζολιδόνες μία κατηγορία αντιβιοτικών με αποτελεσματικότητα κατά των αερόβιων Gram (+) βακτηριδίων (ακόμη και του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου) και των αναερόβιων μικροοργανισμών. Σε αντίθεση με άλλα αντιβιοτικά, τα οποία προκαλούν αναστολή της βακτηριδιακής πρωτεϊνικής σύνθεσης, έχει πρωιμη ανασταλτική δράση στη φάση μεταφράσεως, καθώς δεσμεύεται στην περιοχή του βακτηριδιακού 23S ριβοσωμικού RNA (rRNA) της υπομονάδας 50S, προκαλώντας αναστολή στο σχηματισμό του λειτουργικού 70S συμπλόκου έναρξης του βακτηριδιακού μεταφραστικού μηχανισμού.

Η ΓΟ αποτελεί μία σπάνια αλλά σημαντική παρενέργεια της θεραπείας με λινεζολίδη. Πρώτοι το 2003 οι Arodaca και Rakita περιέγραψαν μία περίπτωση ασθενούς 52 ετών με πνευμονική νοκαρδίωση, στην οποία χορηγήθηκε λινεζολίδη με κλαριθρομυκίνη¹³. Μετά από 11 εβδομάδες εμφάνισε ΓΟ με επίπεδα γαλακτικών μεγαλύτερα από 9,9 mEq/L, ενώ η διακοπή της λινεζολίδης οδήγησε σε σταδιακή βελτίωση των γαλακτικών σε φυσιολογικά επίπεδα. Πιθανολογήθηκε η ενδεχόμενη συσχέτιση της ΓΟ με την αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης των μιτοχονδρίων¹⁴.

Έκτοτε διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τη συσχέτιση της ΓΟ από λινεζολίδη με την αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης των μιτοχονδρίων, είτε με γενετικό πολυμορφισμό στο μιτοχονδριακό 16S

rRNA, ειδικότερα σε μία περιοχή δέσμευσης ανάλογη με την περιοχή δέσμευσης της λινεζολίδης στο βακτηριδιακό 23S rRNA¹⁵, είτε με το χρονικό διάστημα χορήγησής της¹⁶. Πρόσφατα, αναφέρθηκε η εμφάνιση ΓΟ μετά από μακροπρόθεσμη χορήγηση λινεζολίδης σε δύο ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και 16S rRNA γενετικό πολυμορφισμό¹⁷. Η ΓΟ από λινεζολίδα αντιμετωπίζεται με διακοπή του φαρμάκου.

Αναστολείς της αντίστροφης τρανσκριπτάσης των νουκλεοσιδίων (NRTIs) Αποτελούν υποομάδα της αντιρετροϊκής αγωγής (APA), που χρησιμοποιούνται σε λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Πλέον, η τυπική APA περιλαμβάνει μία απαραίτητη βάση από δύο NRTIs σε συνδυασμό, είτε με έναν αναστολέα πρωτεάσης, είτε με έναν μη αναστολέα της αντίστροφης τρανσκριπτάσης των νουκλεοσιδίων (NNRTIs). Διαπιστώθηκε, ότι η χορήγηση NRTIs σε θεραπευτικές δόσεις (ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη) σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως περιφερική νευροπάθεια, μυοπάθεια, παγκρεατίτιδα, ηπατική στεάτωση και ΓΟ¹⁸, οι οποίες έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό, που περιλαμβάνει τη μείωση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης των μιτοχονδρίων, μειωμένη παραγωγή ενέργειας, μειωμένη παραγωγή ATP και αντισταθμιστική αναερόβια γλυκόλυση. Η τοξικότητα οφείλεται σε αναστολή της μιτοχονδριακής DNA-πολυμεράσης γ και κυτταρική δυσλειτουργία¹⁹.

Σε ένα ανασκοπικό άρθρο των Margolis και συν. περιγράφεται η υπεργαλακτιναιμία ως η χαρακτηριστικότερη εκδήλωση μιτοχονδριακής τοξικότητας²⁰, ωστόσο έχει πλέον περιοριστεί με τη χρήση των νεότερων NRTIs, όπως λαμβουδίνη, εμτρισταβίνη, τενοφοβίρη και αμπακαβίρη. Διακρίνεται σε ήπια ασυμπτωματική υπεργαλακτιναιμία χωρίς οξέωση με επίπεδα γαλακτικού οξέος μεταξύ 2,1 και 5 mEq/L, σοβαρή υπεργαλακτιναιμία με επίπεδα γαλακτικού μεγαλύτερα από 5 mEq/L έως ΓΟ⁴. Η πρώτη αναφορά συμπτωματικής υπεργαλακτιναιμίας από APA έγινε το 2000²¹. Διάφοροι ερευνητές εκτίμησαν την επίπτωση ασυμπτωματικής και συμπτωματικής υπεργαλακτιναιμίας και ΓΟ σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν NRTIs και παρατήρησαν, ότι συχνότερη ήταν η ασυμπτωματική υπεργαλακτιναιμία, ενώ η συμπτωματική υπεργαλακτιναιμία και η ΓΟ σχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα²². Η ζιδοβουδίνη είναι ο παλαιότερος εκπρόσωπος των NRTIs και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για οποιοδήποτε συνδυασμό APA. Η παρατεταμένη χορήγησή της σχετίζεται με ΓΟ. Οι νεότεροι NRTIs, αμπακαβίρη, σταβουδίνη και διδανοσίνη έχουν κυρίως ηπατοτοξική δρά-

ση. Μελετώντας *in vitro* τη δραστικότητα αναστολής της μιτοχονδριακής DNA-πολυμεράσης των APA, διαπιστώθηκε, ότι η διδανοσίνη σχετίζεται με μεγαλύτερη μιτοχονδριακή τοξικότητα, ενώ ακολουθούν σε φθίνουσα σειρά η σταβουδίνη, η ζιδοβουδίνη και τελευταίες η λαμβουδίνη, αμπκαβίρη και η τενοφοβίρη²³. Ο συνδυασμός ριμπαβιρίνης με διδανοσίνη και λιγότερο με σταβουδίνη, σε ασθενείς με HIV και συνλοίμωξη από HCV επιπλέκεται με ΓΟ. Δεν έχει ένδειξη ο προληπτικός έλεγχος των επιπέδων γαλακτικού ασυμπτωματικών ασθενών.

Η θεραπεία της συμπτωματικής υπεργαλακτιναιμίας από NRTIs περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν τη χορήγηση ριβοφλαβίνης, καρνιτίνης, θειαμίνης και συνενζύμου Q²⁴. Η πλήρης αποκατάσταση της υπεργαλακτιναιμίας απαιτεί 4-28 εβδομάδες²⁵ και ακολουθεί νέα APA, που περιλαμβάνει ένα συνδυασμό αναστολέα της πρωτεάσης με NNRTIs. Από δημοσιευμένες μελέτες φαίνεται, ότι σε ασθενείς με συμπτωματική υπεργαλακτιναιμία και ΓΟ από σταβουδίνη και αδυναμία χορήγησης εναλλακτικής υποομάδας των APA, είναι ασφαλής η αντικατάσταση της σταβουδίνης από ζιδοβουδίνη, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες²⁶.

Στατίνες Ανήκουν στους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες και είναι αναστολείς της ηπατικής αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρικού συνενζύμου A (HMG-CoA) σε μεβαλονάτη, ένα πρόδρομο μόριο των στερολών, με αποτέλεσμα την αναστολή βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η ταυτόχρονη αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος, μία πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης, προκαλεί μείωση της σύνθεσης των μη στεροειδών ισοπρενοειδών, όπως η ουμπικινόνη (συνένζυμο Q10), που είναι σημαντική για την κυτταρική λειτουργία, συμμετέχοντας στην οξειδωτική φωσφορυλίωση των μιτοχονδρίων. Με τον τρόπο αυτό, εξηγούνται οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η αντιοξειδωτική, η αντιφλεγμονώδης και η αντιθρομβωτική δράση τους. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη μυοπάθεια και τη ραβδομυόλυση, ιδίως σε συγχορήγηση με φιμπράτη, ερυθρομυκίνη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα^{27,28}. Ωστόσο μεμονωμένες αναφορές έχουν ενοχοποιήσει τις στατίνες για πρόκληση ΓΟ. Οι De Pinieux και συν. εκτιμώντας τη συσχέτιση των στατινών με τη μιτοχονδριακή λειτουργία, διαπίστωσαν μειωμένα επίπεδα ουμπικινόνης και αυξημένη αναλογία γαλακτικού προς πυρουβικό οξύ, που σχετίζεται με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία²⁹.

Αναφέρεται στη βιβλιογραφία μία περίπτωση ασθενούς με ανεπάρκεια θειαμίνης, η οποία εμφάνισε ΓΟ μετά από λήψη ατορβαστατίνης³⁰. Τόσο η αγωγή με στατίνη, η οποία μειώνει τα επίπεδα ουμπικινόνης, όσο και η ανεπάρκεια θειαμίνης ελαττώνοντας τη σύνθετη δραστηριότητα της α-κετο-γλουταρικής αφυδρογονάσης, εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η διακοπή της ατορβαστατίνης βελτίωσε τη ΓΟ.

β_2 -αδρενεργικοί διεγέρτες Είναι φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού βρογχικού άσθματος. Η συχνότερη μικτή διαταραχή των ασθενών με σοβαρή ανθεκτική κρίση βρογχικού άσθματος είναι η ΑΟ και η ΓΟ τύπου Α³¹. Ωστόσο, η χορήγηση των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί σπάνια να επιπλακεί με ΓΟ τύπου Β^{32,33}. Δεν είναι σαφής ο ακριβής μηχανισμός αύξησης των γαλακτικών, αν και η διέγερση των β -υποδοχέων έχει συσχετιστεί με αυξημένη γλυκογενόλυση, γλυκονογένεση και λιπόλυση. Σε δύο προοπτικές μελέτες ασθενών με παροξυσμικό σοβαρό άσθμα διαπιστώθηκε ΓΟ μετά από την αντιμετώπισή τους, είτε με αερόλυμα αλβουτερόλης, είτε με νεφελοποίηση και ενδοφλέβια χορήγηση σαλβουταμόλης^{34,35}. Η διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου βελτίωσε τα επίπεδα των γαλακτικών. Επιπλέον, η αύξηση των γαλακτικών μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια και αντισταθμιστικό υπεραερισμό, τα οποία μπορεί να παρερμηνευτούν ως σημεία αποτυχίας της αντιασθματικής αγωγής, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη εντατικοποίηση της χρήσης των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών³⁶.

Προποφόλη Αποτελεί το νεότερο από τα ενδοφλέβια αναισθητικά βραχείας δράσης. Χρησιμοποιείται για την εισαγωγή και διατήρηση της γενικής αναισθησίας σε ενήλικες και παιδιά, σε καταστολή ασθενών, που υποβάλλονται σε διαγνωστικές και χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και για την καταστολή ασθενών με ηλικία μεγαλύτερη των 16 ετών, οι οποίοι βρίσκονται υπό τεχνητό αερισμό σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Ρυθμός έγχυσης μεταξύ 0,3 και 4 mg/kgΣΒ/ώρα προκαλεί ικανοποιητική καταστολή. Τόσο η υπερδοσολογία, όσο και η παρατεταμένη χορήγηση της προποφόλης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 48 ώρες μπορεί να προκαλέσει μία σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, το σύνδρομο έγχυσης προποφόλης (PRIS-ΣΕΠ), το οποίο περιλαμβάνει ΓΟ, υπερλιπιδαιμία, ραβδομύωση και καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Η ενδεχόμενη αιτία του συνδρόμου είναι, είτε η άμεση αναστολή της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσού, είτε η διαταραχή του μεταβολισμού των ελεύθε-

ρων λιπαρών οξέων. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η νεαρή ηλικία, νόσοι ΚΝΣ ή αναπνευστικού συστήματος, η παράλληλη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή κατεχολαμινών και η περιορισμένη πρόσληψη υδατανθράκων³⁷.

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται, ότι η επίπτωση εμφάνισης ΓΟ σε παιδιά μετά από παρατεταμένη χορήγηση προποφόλης είναι συχνή και έχει μοιραία έκβαση³⁸. Η πρώτη αναφορά ΓΟ από προποφόλη σε ενήλικα έγινε το 1996³⁹. Έχει περιγραφεί μία περίπτωση ασθενούς 64 ετών, στον οποίο χορηγήθηκε μικρή δόση προποφόλης για λαπαροσκοπική προστατεκτομή και 4 ώρες από την αρχική αναισθησία διεγχειρητικά εμφάνισε ΓΟ, η οποία αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή της προποφόλης και την αντικατάστασή της με μιδαζολάμη⁴⁰. Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη, που αφορούσε 1017 βαριά πάσχοντες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προποφόλη σε μικρή δόση και για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 24 ώρες, εκτιμήθηκε η επίπτωση εμφάνισης του ΣΕΠ και οι κλινικές εκδηλώσεις του και διαπιστώθηκε, ότι η ΓΟ ήταν συχνή⁴¹. Η έγκαιρη αναγνώριση του ΣΕΠ και η διακοπή της προποφόλης είναι σημαντική.

Προπυλενογλυκόλη Η προπυλενική γλυκόλη (ΠΓ) αποτελεί μία υδατοδιαλυτή αλκοόλη και χρησιμοποιείται ως έκδοχο των ενέσιμων μορφών ποικίλων φαρμάκων⁴² (**Εικ. 3**).

Φάρμακα	Περιεκτικότητα ΠΓ (% vol/vol)	Ποσότητα ΠΓ (mg/ml)	Μέγιστη επιτρεπτή ημερήσια δόση
Λοραζεπάμη 2 mg/ml	80	828	166 mg/ημέρα
Διαζεπάμη 5 mg/ml	40	414,4	832 mg/ημέρα
Φαινοβαρβιτάλη 130 mg/ml	70	702	12.8 gr/ημέρα
Φαινουτοΐνη 50 mg/ml	40	414,4	8.3 gr/ημέρα
Ετομιδάτη 2 mg/ml	35	362,6	381 mg/ημέρα

Εικόνα 3: Ενδοφλέβια φάρμακα, ποσότητα, ποσοστό περιεκτικότητας σε προπυλενογλυκόλη και μέγιστη επιτρεπτή ημερήσια δόση (ΠΓ= προπυλενική γλυκόλη)

Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της προπυλενογλυκόλης μοιάζουν με εκείνα της αιθυλενογλυκόλης, αν και είναι λιγότερο τοξική⁴³. Μεταβολίζεται από την αλκοολική δεϋδρογενάση και σχηματίζει πυροσταφυλικό, αιθανικό, γαλακτικό οξύ και προπιοναλδεΐδη, η οποία είναι δυνητικά επιβλαβής. Η τοξικότητα χαρακτηρίζεται από ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ή με ωσμωτικό χάσμα (ΩΧ), ηπατική δυσλειτουργία και οξεία νεφρική βλάβη⁴⁴. Η ύπαρξη

ΩΧ υποδηλώνει την παρουσία τοξικής ουσίας και εκφράζεται από τη διαφορά μεταξύ προσδιοριζόμενης και υπολογιζόμενης ωσμωτικής πίεσης. Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης ΓΟ από ΠΓ είναι η υπερδοσολογία και η παρατεταμένη χορήγηση φαρμάκων, που περιέχουν το συγκεκριμένο έκδοχο, η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η κύηση, ηλικία μικρότερη από 4 έτη, ο αλκοολισμός και η συγχορήγηση φαρμάκων, τα οποία περιέχουν ΠΓ.

Οι συχνότερες αναφορές στη βιβλιογραφία αφορούν την υπερδοσολογία ενδοφλέβιας λοραζεπάμης και διαζεπάμης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 48 ώρες, καθώς έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υπερωσμωτικής ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, ΓΟ και αναστρέψιμης οξείας σωληναριακής νέκρωσης^{45,46}. Σύμφωνα με τους Wilson και συν., οι ασθενείς με επίπεδα ΠΓ από 58-126 mg/dL εμφανίζουν μόνο μεταβολικές διαταραχές, ενώ οι μεταβολές από 104-144 mg/dl σχετίζονται με κλινική επιδείνωση⁴⁶. Ο υπολογισμός του ΩΧ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έμμεση μέτρηση της συγκέντρωσης ΠΓ στον ορό, καθώς μία αύξηση μεγαλύτερη από 10 mOsm/L υποδηλώνει δυνητική αύξηση των επιπέδων ΠΓ, ενώ μία αύξηση μεγαλύτερη από 12 mOsm/L έχει προγνωστική αξία για την τοξική επίδραση της ΠΓ^{47,48}. Αντίστοιχη τοξικότητα μπορεί να παρατηρηθεί και μετά από χορήγηση ετομιδάτης, που χρησιμοποιείται ως αναισθητικό⁴⁹. Η αντιμετώπιση της τοξικότητας από ΠΓ περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, ενώ η εφαρμογή αιμοκάθαρσης είναι ιδιαίτερα σημαντική για την απομάκρυνση του τοξικού μεταβολίτη.

Μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία περιγράφουν την εμφάνιση ΓΟ σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια αγωγή με σκευάσματα από έκδοχα ΠΓ σε θεραπευτική δόση. Σε μία μικρή μελέτη 5 νοσηλευόμενων ασθενών με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή με διάφορα σκευάσματα, που περιείχαν ΠΓ, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα ΠΓ σε βιολογικά υγρά και διαπιστώθηκε, ότι η αύξηση των επιπέδων ΠΓ πάνω από 177 mg/L σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γαλακτικών⁵⁰. Παράλληλα δεν διαπιστώθηκε αυξημένο ΩΧ. Η διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων βελτίωσε τα επίπεδα γαλακτικών.

Νιτροπρωσσικό νάτριο Αποτελεί ενδοφλέβιο αγγειοδιασταλτικό και είναι αποτελεσματικό σε επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις, σε καρδιοχειρουργικές, νευροχειρουργικές και παιδοχειρουργικές επεμβάσεις. Η χο-

ρήγησή του σε θεραπευτικές δόσεις έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΓΟ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, σε κύηση, καθώς επίσης και όταν χορηγείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων θειοκυανικού, καθώς είναι ο δυνητικός τοξικός μεταβολίτης. Η τοξικότητα οφείλεται σε αναστολή της μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια και της παραγωγής ATP από τα κυανικά, με αποτέλεσμα την αυξημένη γλυκόλυση και παραγωγή πυροσταφυλικού οξέος. Η παρατεταμένη χορήγησή του επιβάλλει την παρακολούθηση των επιπέδων κυανικών του ορού με ανώτερο όριο τα 10 mg/dl. Η περαιτέρω αύξηση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού και ΜΟ με ΧΑ. Αντιμετωπίζεται με διακοπή του νιτροπρωσσικού και χορήγηση θειοθειικού νατρίου, ως αντίδοτο της τοξικότητας από κυανικά. Αναφέρεται, ότι η ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης B₁₂ προλαμβάνει την τοξικότητα⁵¹.

Επινεφρίνη (αδρεναλίνη) Αποτελεί αδρενεργικό διεγέρτη και ανήκει στις κατεχολαμίνες. Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης επινεφρίνης παρατηρείται μία μεμονωμένη αύξηση της παραγωγής του πυροσταφυλικού οξέος. Η συγκέντρωση του γαλακτικού αυξάνεται ελάχιστα και σπάνια ξεπερνά τα 5 mEq/L. Η ΓΟ από κατεχολαμίνες οφείλεται σε αυξημένη γλυκονεογένεση, γλυκόλυση και λιπόλυση. Η αύξηση των γαλακτικών μπορεί να είναι παροδική εξαιτίας της αερόβιας γλυκόλυσης⁵².

Δεν είναι εύκολο να διευκρινιστεί, εάν η αύξηση των γαλακτικών οφείλεται στη χορήγηση αδρεναλίνης ή σε ιστική υποξία⁵³. Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με καρδιογενή καταπληξία, εκτιμήθηκε συγκριτικά η επίδραση επινεφρίνης, νοραδρεναλίνης και δοβουταμίνης στην αιμοδυναμική κατάσταση και στο μεταβολισμό του γαλακτικού⁵³. Σε άλλη μελέτη, όπου συγκρίθηκε η επινεφρίνη με τη νοραδρεναλίνη σε σηπτικούς ασθενείς, διαπιστώθηκε συχνότερη εμφάνιση ΓΟ μετά από τη χορήγηση επινεφρίνης⁵⁴. Επιπλέον αναφέρεται στη βιβλιογραφία, μία περίπτωση ασθενούς 20 ετών με σοβαρή ανθεκτική κρίση άσθματος, στην οποία χορηγήθηκε υποδόρια αδρεναλίνη και μετά από 6 ώρες παρατηρήθηκε ΓΟ με επίπεδα γαλακτικών έως 9,5 mEq/L. Δεν διαπιστώθηκε υπόταση, ιστική υποξία ή σήψη. Η ΓΟ υποχώρησε μετά από 15 ώρες⁵⁵.

2.1.2. Διαβητική κετοξέωση

Η ΔΚΟ είναι αποτέλεσμα μερικής ή πλήρους έλλειψης ινσουλίνης με

ταυτόχρονη αυξημένη παραγωγή υπεργλυκαιμικών ορμονών, με αποτέλεσμα την κλασική τριάδα υπεργλυκαιμία, κέτωση και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ⁵⁶. Η ορμονική ανισορροπία προάγει τη γλυκογονόλυση και αναστέλλει την απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία στους περιφερικούς ιστούς, με αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών και τη λιπόλυση. Η υπεργλυκαιμία προάγει τη γλυκονογένεση, τη γλυκογονόλυση και την β-οξείδωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, προκαλώντας αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων (β-υδροξυβουτυρικό, ακετοξικό οξύ) και κατά συνέπεια ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία μαζί με τη γλυκοζουρία προάγουν την ωσμωτική διούρηση, την απώλεια H₂O και ηλεκτρολυτών με αποτέλεσμα την αφυδάτωση και την υπόταση. Τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και ΔΚΟ.

Άτυπα αντιψυχωσικά Αποτελούν νεότερη κατηγορία νευροληπτικών φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται σε ψυχωσικές διαταραχές και ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται η υπεργλυκαιμία, η νέα διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), καθώς και η απορρύθμιση του ήδη υπάρχοντος. Πιθανοί ενοχοποιητικοί παράγοντες αποτελούν η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αύξησης βάρους. Υπάρχουν διάφορες μελέτες στη βιβλιογραφία από το 1994 και μετά, αναφορικά με την ενδεχόμενη νέα διάγνωση ΣΔ σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν κλοζαπίνη⁵⁷. Σε ένα ανασκοπικό άρθρο των Muench και συν. διαπιστώθηκε, ότι 30 ασθενείς σε αγωγή με κλοζαπίνη, ολανζαπίνη ή κουετιαπίνη εμφάνισαν ΣΔ, ενώ σε 12 απ' αυτούς εμφανίστηκε με ΔΚΟ⁵⁸. Οι Henderson και συν. συστήνουν τακτικό γλυκαιμικό έλεγχο κάθε 6 μήνες σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά⁵⁹. Σύμφωνα με τους Jin και συν. 42% των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο ΣΔ από άτυπα αντιψυχωσικά εκδηλώνεται με ΔΚΟ⁶⁰. Επιπλέον, οι Ely και συν. διαπίστωσαν, ότι η θνητότητα από ΔΚΟ ήταν συχνότερη σε ασθενείς υπό κουετιαπίνη, συγκριτικά με την ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη⁶¹.

2.1.3. Οξέωση από πυρογλουταμικό οξύ

Ακεταμινοφαίνη Το πυρογλουταμικό οξύ ή 5-οξοπρολίνη αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού της γλουταθειόνης. Η οξέωση από πυρογλουταμικό οξύ είναι σπάνια και διακρίνεται σε κληρονομική και επί-

κτητη. Η κληρονομική μορφή οφείλεται, είτε σε ανεπάρκεια της συνθετάσης της γλουταθειόνης, είτε σε ανεπάρκεια της 5-οξοπρολινάσης. Η πρώτη αναφορά επίκτητης μορφής σε ενήλικα μετά από χορήγηση ακεταμινοφαίνης έγινε το 1989, ενώ αργότερα σχετίστηκε με ορισμένα αντιβιοτικά, όπως η φλουκλοξακιλλίνη και η νετιλμικίνη⁶². Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΜΟ με ΧΑ από πυρογλουταμικό οξύ αποτελούν η σήψη, η υποθρεψία, ο αλκοολισμός, ο ΣΔ και η ηπατική ή χρόνια νεφρική νόσος^{63,64}. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τα συμπτώματα της ΜΟ, υπεραερισμό με αναπνοή Kussmaul και ποικίλες διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Στη διάγνωση βοηθά η ανίχνευση υψηλών συγκεντρώσεων πυρογλουταμικού οξέος στο αίμα και στα ούρα των ασθενών. Η ακεταμινοφαίνη μειώνει τα αποθέματα γλουταθειόνης και 5-οξοπρολινάσης, εξαιτίας του οξειδωτικού στρες, που σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή πυρογλουταμικού οξέος. Η θεραπεία περιλαμβάνει την έγκαιρη διακοπή της ακεταμινοφαίνης και την παράλληλη υποστηρικτική αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Αμφισβητείται η χορήγηση Ν-ακετυλοκυστεΐνης σε απουσία ηπατικής βλάβης από ακεταμινοφαίνη.

2.1.4. Νεφροσωληναριακή οξέωση

Έχουν περιγραφεί οι παρακάτω τύποι ΝΣΟ⁶⁵:

- Η άπω ή κλασική τύπου I, χαρακτηρίζεται από αδυναμία μείωσης του pH των ούρων, που παραμένει υψηλότερο από 5,5, παρά την οξέωση με επίπεδα HCO_3^- , κάτω και από 10 mEq/L, με ελάχιστη αποβολή HCO_3^- , συνοδό υποκαλιαιμία και αυξημένο χάσμα ανιόντων των ούρων (ΧΑΟ).
- Η εγγύς τύπου II χαρακτηρίζεται από αυξημένη νεφρική απώλεια HCO_3^- , ενώ οι νεφροί διατηρούν την ικανότητα μείωσης του pH των ούρων κάτω από 5,5, όταν τα HCO_3^- βρίσκονται κάτω από κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο, υποκαλιαιμία και αρνητικό ΧΑΟ. Μπορεί να εκδηλωθεί ως μεμονωμένη διαταραχή ή να συνυπάρχει με άλλες σωληναριακές διαταραχές στα πλαίσια του συνδρόμου Fanconi.
- Η ΝΣΟ τύπου III αποτελεί ένα πρότυπο μικτής βλάβης των εγγύς και άπω σωληναρίων, κατά την οποία οι ασθενείς ενώ χάνουν HCO_3^- στα ούρα, ταυτόχρονα αδυνατούν να μειώσουν το pH των ούρων.

- Η ΝΣΟ τύπου IV σχετίζεται με υποαλδοστερονισμό και υπερκαλιαιμία και χαρακτηρίζεται από δυνατότητα μείωσης του pH των ούρων κάτω από 5,5, αλλά χωρίς απώλεια HCO_3^- στα ούρα και
- Η υπερκαλιαιμική άπω ΝΣΟ χωρίς υποαλδοστερονισμό, μία κατάσταση σχετιζόμενη με διαταραχή φορτίου, παρόμοια μ' εκείνη, που προκαλείται μετά από χορήγηση αμιλορίδης, όπου οι ασθενείς αδυνατούν να μειώσουν το pH των ούρων. Στα αίτια των ΝΣΟ περιλαμβάνονται και ορισμένα φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις, όπως φαίνεται στην **εικόνα 4**.

Φαρμακευτική αίτια των ΝΣΟ		
Άπω (ΝΣΟ τύπου I)	Εγγύς (ΝΣΟ τύπου II)	ΝΣΟ τύπου IV (υπερκαλιαιμική)
Αμφοτερικίνη Β Λίθιο Αναστολείς καλσινευρίνης - Κυκλοσπορίνη - Τακρόλιμους	Ακεταζολαμίδη Ιφωσφαμίδη Γενταμικίνη Ληξιπρόθεσμη τετρακυκλίνη Σουλφοναμίδες ΑΡΑ - Τενοφοβίρη - Αδενοβίρη - Σιδοφοβίρη - Διδανασίνη	Αναστολείς της έκκρισης K^+ - Τριμεθοπρίμη - Κυκλοσπορίνη - Αμιλορίδη - Τριαμερένη Κατασταλτικά παραγωγής της αλδοστερόνης - Ηπαρίνη - ΜΣΑΦ - α-MEA - Αναστολείς AT-1 υποδοχέων της AG-II Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης - Σπιρονολακτόνη - Εππλερερόνη

Εικόνα 4: ΝΣΟ προκαλούμενη από φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις

ΝΣΟ τύπου I Η αμφοτερικίνη Β αποτελεί το αποτελεσματικότερο φάρμακο για την αντιμετώπιση των συστηματικών μυκητιάσεων και ενοχοποιείται για την εμφάνιση ΝΣΟ τύπου I σε δόση μεγαλύτερη από 0,5 έως 1 gr. Η διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας εκδηλώνεται με μείωση της οξινοποιητικής και της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών ως ΝΣΟ, πριν εμφανιστεί η οξεία νεφρική βλάβη, που ακολουθείται σπάνια από συστηματική οξέωση, πολουρία και αυξημένη νεφρική απώλεια K^+ , με αποτέλεσμα την υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία^{66,67}. Ο μηχανισμός νεφροτοξικότητας δεν είναι ξεκάθαρος. Η αμφοτερικίνη έχει άμεση δράση στα λυσοσωμάτια και στη χοληστερόλη της κυτταρικής μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων, σχηματίζοντας υδρόφιλους διαύλους, από τους

οποίους χάνονται ιόντα και μικρά μόρια χωρίς φορτίο, μειώνεται η δραστηριότητα της Na^+/K^+ -ATPάσης, οπότε προκαλείται οίδημα των κυττάρων, αυξάνεται η είσοδος Na^+ στα λυσοσωμάτια και στα κύτταρα, τα οποία τελικά καταστρέφονται⁶⁸. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης ΝΣΟ από αμφοτεरिकή περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα άλατα λιθίου χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των διπολικών ψυχιατρικών διαταραχών με στενό θεραπευτικό εύρος, επομένως τα επίπεδά του πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 0,6 έως 1,25 mEq/L. Η χρήση του έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΝΣΟ τύπου Ι, καθώς το λίθιο σε θεραπευτικά επίπεδα επιδεινώνει τη μεταφορά Na^+ ^{69,70,71}. Σε ασθενείς με παράλληλη υπονατριαιμία, αυξάνεται η σωληναριακή επαναρρόφηση του λιθίου, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων στον ορό και τοξικότητα. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς η χορήγηση κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΝΣΟ τύπου Ι. Ο μηχανισμός είναι σύνθετος, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μία διαταραχή στη σύνθεση της NH_3 στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, ενώ στα άπω σωληνάκια αναστέλλουν έμμεσα τη χενσίνη και μεταμορφώνουν τα διπτανθακο-εκκριτικά β-εμβόλιμα κύτταρα σε οξεο-εκκριτικά α-εμβόλιμα κύτταρα.

ΝΣΟ τύπου ΙΙ Μεμονωμένη εγγύς ΝΣΟ τύπου ΙΙ παρατηρείται μετά από τη χορήγηση ακεταζολαμίδης, που αποτελεί αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης, καθώς προκαλεί μείωση της επαναρρόφησης των HCO_3^- στα εγγύς σωληνάκια. Διάφορα φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις, όπως η ιφωσφαμίδη-ένα παράγωγο της κυκλοφωσφαμίδης, οι ληξιπρόθεσμες τετρακυκλίνες, η γενταμυκίνη, η τοπιραμάτη και ορισμένα φάρμακα, που ανήκουν στην APA, όπως η τενοφοβίρη, η αδενοβίρη, η σιδοφοβίρη και η διδανασίνη μπορεί να προκαλέσουν ΝΣΟ τύπου ΙΙ στο πλαίσιο συνδρόμου Fanconi, με παράλληλη διαταραχή στην επαναρρόφηση της γλυκόζης, του φωσφόρου, του ουρικού, των αμινοξέων και των πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους⁷².

ΝΣΟ τύπου ΙV Είναι η συχνότερη ΝΣΟ και η μοναδική, που συνοδεύεται από υπερκαλιαιμία. Οι ιατρογενείς αιτίες υπερκαλιαιμικής ΝΣΟ είναι αρκετές. Μπορεί να οφείλεται σε:

- αναστολή δράσης της αλδοστερόνης, όπως μετά από χορήγηση σπιρονολακτόνης και επλερενόνης,
- σε καταστολή των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης από

φάρμακα, που αναστέλλουν τον άξονα ΡΑΑ, όπως οι α-ΜΕΑ και οι αποκλειστές των ΑΤ-1 υποδοχέων της ΑΓ-II,

- σε αναστολή επαναρρόφησης του Na^+ , που παρατηρείται μετά από χορήγηση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών αμιλορίδη και τριαμετέρην, αλλά και μετά από χορήγηση τριμεθοπρίμης και πενταμίδης, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρόληψη και θεραπεία των ευκαιριακών λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και
- σε υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό από ΜΣΑΦ και β-αποκλειστές.

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) προκαλούν ΝΣΟ τύπου IV, που οφείλεται, είτε σε αναστολή δράσης της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ΑΤΡάσης}$, είτε σε άμεση αναστολή των καναλιών K^+ της ελεύθερης επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων, αλλά και σε ενδεχόμενη δράση στο νεφρικό $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ -συμμεταφορέα. Η ηπαρίνη αναστέλλει τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμικής ΝΣΟ τύπου IV αυξάνεται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, με χρόνια νεφρική και ηπατική νόσο και σε ΣΔ⁷³.

2.2. Μεταβολική αλκάλωση

Η ΜΑ χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του ορού, με παράλληλη αύξηση του αρτηριακού pH και αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2 με υποαερισμό. Τα κυριότερα φάρμακα, που σχετίζονται με την εμφάνιση ΜΑ είναι τα μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως είναι τα διουρητικά της αγκύλης και οι θειαζίδες. Η ανάπτυξη ΜΑ οφείλεται σε νεφρική απώλεια Na^+ και Cl^- , χωρίς αντίστοιχη απώλεια HCO_3^- , που οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση των HCO_3^- . Η διατήρηση της ΜΑ προάγεται από συνυπάρχουσα υπογκαιμία, δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και συνοδό υποκαλιαιμία. Ειδικότερα, τα διουρητικά μειώνουν τον εξωκυττάριο όγκο και διεγείρουν την επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο σε ανταλλαγή με H^+ διαμέσου του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Παράλληλα, η υπογκαιμία διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης, η οποία στα άπω σωληνάρια διεγείρει την έκκριση H^+ σε ανταλλαγή με Na^+ . Η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από ενδοκυττάρια οξέωση και από αυξημένη παραγωγή NH_4^+ . Η ΜΑ από διουρητικά είναι συνήθως ήπια και αντιμετωπίζεται με χορήγηση φυσιολο-

γικού ορού. Παράλληλα διορθώνεται η συνοδός υποκαλιαιμία. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπερογκαιμία μπορεί να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση ακεταζολαμίδης^{74,75}.

2.3. Αναπνευστική οξέωση

Χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή αύξηση της $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ και μείωση του αρτηριακού $\text{pH} < 7,35$. Διάφορα φάρμακα και τοξικές ουσίες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΑΟ, τα οποία προκαλούν, είτε καταστολή του ΚΝΣ, είτε παράλυση των αναπνευστικών μυών. Τα βαρβιτουρικά και οι βενζοδιαζεπίνες, όταν χορηγηθούν σε ασθενείς με υποκείμενη αναπνευστική ανεπάρκεια (ΑΑ), μπορεί να προκαλέσουν οξεία ΑΟ σε έδαφος χρόνιας. Επισημαίνεται, ότι οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χορηγούνται προσεκτικά σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis ή παρκινσονισμό, καθώς ενδέχεται να προκαλέσουν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Παρόμοια φαινόμενα έχουν παρατηρηθεί μετά από σύγχρονη χορήγηση κολιστίνης και αμινογλυκοσίδης.

2.4. Αναπνευστική αλκάλωση

Χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή μείωση της $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ και αύξηση του αρτηριακού $\text{pH} > 7,45$. Διάφορα φάρμακα και τοξικές ουσίες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΑΑ, τα οποία προκαλούν, είτε άμεση διέγερση του κέντρου της αναπνοής, είτε διέγερση των περιφερικών χημειούποδοχών και μηχανούποδοχών. Επισημαίνεται, ότι εκτός από την υπερδοσολογία φαρμακευτικών ή τοξικών ουσιών, η χρόνια λήψη ή η πρόσφατη έναρξη φαρμάκων σε θεραπευτική δόση μπορεί να σχετιστεί με ΑΑ. Οι β-αποκλειστές, η εισπνεόμενη κολιστίνη και η μορφίνη μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο. Η χρόνια λήψη αμιοδαρόνης και νιτροφουραντοΐνης επιπλέκεται με πνευμονική ίνωση. Τα οιστρογόνα, που χορηγούνται στο πλαίσιο αντισύλληψης αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Η χλωροπρωμαζίνη έχει ενοχοποιηθεί για υποξεία μορφή θρομβοεμβολικής νόσου.

Συμπερασματικά τα φάρμακα σε θεραπευτικές δόσεις σχετίζονται με μία ποικιλία οξεοβασικών διαταραχών.

3. Βιβλιογραφία

1. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* (Baltimore) 1977; 56 (1): 38-54.
2. Cohen R, Woods H. The clinical presentations and classifications of lactic acidosis. In: *Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis*. Edited by Cohen R, Woods H. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1976: 40-76.
3. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts, JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(10): 1127-1140.
4. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29 (3): 752-774.
5. Schäfer G, Bojanowski D. Interaction of biguanides with mitochondrial and synthetic membranes. *Eur J Biochem* 1972; 27(2): 364-375.
6. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010; 33(9): 727-740.
7. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(24): 2668-2675.
8. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22(6): 925-927.
9. Blough B, Moreland A, Mora A Jr. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28(1): 31-33.
10. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(6): R149. doi: 10.1186/cc7137. Epub 2008 Nov 26.
11. Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoevid-miol Drug Saf* 2014; 23: 1123-1127.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD002967.
13. Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med* 2003; 348(1): 86-87.
14. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2305-2306.

15. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP Jr, et al. A Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? Clin Infect Dis 2005; 40: e113-6.
16. Pea F, Scudeller L, Lugano M, et al. Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis 2006; 42(3): 434-435.
17. Del Pozo JL, Fernández-Ros N, Sáez E, Herrero JI, Yuste JR, Bañales JM. Linezolid-induced lactic acidosis in two liver transplant patients with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(7): 4227-4229.
18. Thoden J, Lebrecht D, Venhoff N, Neumann J, Müller K, Walker UA. Highly active antiretroviral HIV therapy-associated fatal lactic acidosis: Quantitative and qualitative mitochondrial DNA lesions with mitochondrial dysfunction in multiple organs. AIDS 2008; 22(9): 1093-1094.
19. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med 1995; 1: 417-422.
20. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. J Med Toxicol 2014 10(1): 26-39.
21. Gérard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hypergalactataemia: emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 2723-2730.
22. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Nutr 2005; 24(1): 5-15.
23. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(3): 716-723.
24. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001; 15(6): 795-797.
25. Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 346(11): 811-820.
26. Lonergan JT, Barber RE, Mathews WC. Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis. AIDS 2003; 17: 2495-2499.

27. Graham D, Staffa J, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(21): 2585-2590.
28. Garcia-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(10): 943-952.
29. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Pharmacol* 1996; 42: 333-337.
30. Neale R, Reynolds TM, Saweirs W. Statin precipitated lactic acidosis? *J Clin Pathol* 2004; 57(9): 989-990.
31. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC, Sahn SA. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 1990; 98(3): 651-655.
32. Manthous CA. Lactic acidosis in status asthmaticus. Three cases and review of the literature. *Chest* 2001; 119: 1599-1602.
33. Maury E, Loos V, Lepecq B, Guidet B, Offenstadt G. A paradoxical effect of bronchodilators. *Chest* 1997; 111: 1766-1767.
34. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J* 2005; 22: 404-408.
35. Rabbat A, Laaban JP, Boussairi A, Rochemaure J. Hyperlactatemia during acute severe asthma. *Intensive Care Med* Apr 1998; 24(4): 304-312.
36. Prakash S, Mehta S. Lactic acidosis in asthma: report of two cases and review of the literature. *Can Respir J* 2002; 9: 203-208.
37. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract* 2015; 260385. doi: 10.1155/2015/260385. Epub 2015 Apr 12.
38. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five cases reports. *BMJ* 1992; 305: 613-616.
39. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol (communication to the editor). *Chest* 1996; 109: 292.
40. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004; 101: 241-243.

41. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 2009; 13: R169.
42. Lim TY, Poole RL, and Pageler NM. Review Article: propylene glycol toxicity in children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19(4): 277-282.
43. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 208-225. Epub 2007 Nov 28.
44. Zar T, Yusufzai I, Sullivan A, Graeber C. Acute kidney injury, hyperosmolality and metabolic acidosis associated with lorazepam. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(9): 515-520.
45. Arroliga AC, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. *Crit Care Med* 2004; 32(8): 1709-1714.
46. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines. A case series and prospective, observational pilot study. *Chest* 2005; 128(3): 1674-1681.
47. Yahwak JA, Riker RR, Fraser GL, Subak-Sharpe S. Pharmacotherapy determination of a lorazepam dose threshold for using the osmol gap to monitor for propylene glycol toxicity. *Pharmacotherapy* 2008; 28(8): 984-991.
48. Barnes BJ, Gerst CG, Smith JR, Terrell AR, Mullins ME. Osmol gap as a surrogate marker for serum propylene glycol concentrations in patients receiving lorazepam for sedation. *Pharmacology* 2006; 26(1): 23-33.
49. Van de Wiele B, Rubinstein E, Peacock W, Martin N. Propylene glycol toxicity caused by prolonged etomidate infusion. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7: 259-262.
50. Keiner MJ, Bailey DN. Propylene glycol as a cause of lactic acidosis. *J Anal Toxicol* 1985; 9(1): 40-42.
51. Hottinger DG, Beebe DS, Kozhimannil T, Prielipp RC, Belani KG. Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(4): 462-471.
52. Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, Grunert A, Georgieff M. Are the effects of noradrenaline, adrenaline and dopamine infusions on VO_2 and metabolism transient? *Intensive Care Med* 1995; 21: 50-56.

53. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrinedobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011; 39(3): 450-455.

54. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348(9022): 219-223.

55. Murphy FT, Manown TJ, Knutson SW, Eliasson AH. Epinephrine-induced lactic acidosis in the setting of status asthmaticus. *South Med J* 1995; 88: 577-579.

56. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetes ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 75-106.

57. Koval MS, Rames LJ, Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1520-1521.

58. Muench J, Carey M. Diabetes Mellitus Associated with Atypical Antipsychotic Medications: New Case Report and Review of the Literature. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14(4): 278-282.

59. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.

60. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: An analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59-64.

61. Ely SF, Neitzel AR, Gill JR. Fatal diabetic ketoacidosis and antipsychotic medication. *J Forensic Sci* 2013; 58(2): 398-403. doi: 10.1111/1556-4029.12044. Epub 2012 Dec 27.

62. Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, Logan RW. Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult receiving antibiotic therapy. *Clin Chem* 1998; 44(2): 336-340.

63. Brooker G, Jeffery J, Nataraj T, Sair M, Ayling R. High anion gap metabolic acidosis secondary to pyroglutamic aciduria (5-oxoprolinuria): Association with prescription drugs and malnutrition. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 406-409.

64. Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. In-

creased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): A role for acetaminophen. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 441-447.

65. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13(8): 2160-70.

66. McCurdy DK, Frederic M, Elkinton JR. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. N Engl J Med 1968; 278(3): 124-30.

67. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. Drug Saf 1990; 5(2): 94-108.

68. Baginski M, Czub J. Amphotericin B and its new derivatives-mode of action. Curr Drug Metab 2009; 10(5): 459-469.

69. Perez GO, Oster JR, Vaamonde CA. Incomplete syndrome of renal tubular acidosis induced by lithium carbonate. J Lab Clin Med 1975; 86(3): 386-94.

70. Nascimento L, Rademacher DR, Hamburger R, Arruda JA, Kurtzman A. On the mechanism of lithium-induced renal tubular acidosis. J Lab Clin Med 1977; 89(3): 455-62.

71. Weiner ID, Leader JP, Bedford JJ, et al. Effects of chronic lithium administration on renal acid excretion in humans and rats. Physiol Rep 2014; 2(12). pii: e12242.

72. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(12): 4273-4287.

73. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2009; 20(2): 251-4.

74. Palmer BF, Naderi AS. Metabolic complications associated with use of thiazide diuretics. J Am Soc Hypertens 2007; 1: 381-392.

75. Madias NE, Zelman SJ. What are the metabolic complications of diuretic treatment? Geriatrics 1982; 37 (2): 93-104.

Ερωτήσεις

1. Η γαλακτική οξέωση μπορεί να οφείλεται σε (ένα σωστό):

α) Μετφορμίνη;

β) Λινεζολίδη;

γ) β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές;

δ) Όλα τα παραπάνω;

2. Τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να προκαλέσουν (ένα σωστό):

- α) Διαβητική κετοξέωση;
- β) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ;
- γ) Νέα διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

3. Το συχνότερο φαρμακευτικό αίτιο μεταβολικής αλκάλωσης είναι (ένα σωστό):

- α) Η μετφορμίνη;
- β) Τα διουρητικά;
- γ) Η γενταμυκίνη;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

4. Ποιό από τα παρακάτω φάρμακα προκαλεί νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV (ένα σωστό):

- α) α-MEA;
- β) Ανταγωνιστές αλδοστερόνης;
- γ) Αμιλορίδη;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

5. Η νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II μπορεί να οφείλεται σε (ένα σωστό):

- α) Ακεταζολαμίδη;
- β) Ιφωσφαμίδη;
- γ) Γενταμυκίνη;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. δ
- 3. β
- 4. δ
- 5. δ

Συνήθειες τοξίνες και οξεοβασικές διαταραχές

Χρήστος Πλέρος

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Χανίων*

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Οξεοβασική ισορροπία
3. Μεταβολικές οξεώσεις από προσθήκη οξέων
 - 3.1. L-γαλακτική οξέωση
 - 3.1.1. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA)
 - 3.1.2. Σίδηρος
 - 3.1.3. Ναλιδιξικό οξύ
 - 3.2. D-γαλακτική οξέωση
 - 3.2.1. Προπανοδιόλη 1,2 (propylene glycol-MPG)
 - 3.2.2. Αντιβιοτικά
 - 3.3. Αλκοολική κετοξέωση
 - 3.4. Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ)
 - 3.5. Τολουένιο
4. Σύνδρομο Fanconi
 - 4.1. Αμινογλυκοσίδες
 - 4.2. Βαρέα μέταλλα
5. Σκευάσματα φωσφορικού νατρίου
6. Φυσιολογικός ορός
7. Μεταβολική αλκάλωση
 - 7.1. Αλκαλικές ενώσεις
 - 7.2. Γλυκόριζα (licorice) και παράγωγα της
 - 7.3. Νατριούχες πενικιλίνες
8. Αναπνευστική οξέωση
 - 8.1. Υπνωτικά-ηρεμιστικά φάρμακα
 - 8.2. Οξυγόνο
9. Φυσικές τοξίνες
10. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η δόση καθορίζει τις τοξικές ιδιότητες κάθε φυσικής ή τεχνητής ουσίας
- Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μαζί με τα αναλγητικά αποτελούν τα συχνότερα αίτια θανατηφόρων δηλητηριάσεων από φάρμακα
- Αρκετές τοξίνες προκαλούν σοβαρή μεταβολική οξέωση παρεμβαίνοντας στην ομαλή μιτοχονδριακή λειτουργία
- Η αλκοολική κετοξέωση αποτελεί σοβαρή μεταβολική διαταραχή που συνοδεύεται συνήθως από άριστη πρόγνωση
- Ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή κινδυνεύουν από σοβαρές οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Η εισπνοή κόλλας (glue sniffing) αποτελεί συχνή και επικίνδυνη συνήθεια, ικανή να οδηγήσει σε θάνατο από υποκαλιαίμια
- Το σύνδρομο Fanconi από αμινογλυκοσίδες αποτελεί μία πιθανότατα υποεκτιμώμενη κλινική οντότητα
- Μικρές δόσεις βαρέων μετάλλων διαθέτουν ισχυρές τοξικές ιδιότητες
- Τα ενέματα φωσφορικού Na^+ πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας
- Τα διαλύματα Ringer's και Hartmann's θεωρούνται ασφαλέστερα σε βαριά πάσχοντες σε σχέση με το «φυσιολογικό» ορό
- Η υπερκατανάλωση γλυκόριζας οδηγεί σε σύνδρομο φαινομενικού υπεραλδοστερονισμού
- Η οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ προκαλεί αναπνευστική οξέωση με άγνωστο μηχανισμό

1. Εισαγωγή

Υπό το αυστηρό πρίσμα της βιολογίας, ως τοξίνη ορίζεται οποιαδήποτε δηλητηριώδης ουσία, η οποία παράγεται από ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς και μπορεί να προκαλέσει νόσο⁽¹⁾. Στην ιατρική επιστήμη οι όροι τοξίνη και δηλητήριο συνήθίζεται να χρησιμοποιούνται ως συνώνυμα. Ακόμη και στα πλαίσια της τοξικολογίας ωστόσο, ο ακριβής ορισμός της έννοιας «δηλητήριο» παραμένει προβληματικός. Πρωτοπόρος και αιρετικός για την εποχή του, ο Παράκελσος σε μία φιλοσοφική προσέγγιση του ζητήματος σχολίασε: «Τι υπάρχει που να μην αποτελεί δηλητήριο; Όλα τα πράγματα είναι δηλητήριο και τίποτα χωρίς δηλητήριο. Μόνο η δόση καθορίζει ότι κάτι δεν αποτελεί δηλητήριο». Επομένως κάθε χημική ουσία, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών σκευασμάτων, αποτελεί πιθανή τοξίνη-δηλητή-

ριο. Εκτός από τη δόση, εξατομικευμένοι παράγοντες όπως η κατάσταση ενός οργανισμού, το περιβάλλον και ο γονότυπος συνδιαμορφώνουν τις τοξικές δυνατότητες μιας ουσίας, περιπλέκοντας το έργο της θεραπευτικής διαδικασίας⁽²⁾.

2. Οξεοβασική ισορροπία

Το pH του αρτηριακού και του φλεβικού αίματος αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή κλινική πράξη. Είναι ένα εύκολα μετρήσιμο μέγεθος και αντικατοπτρίζει ικανοποιητικά την ενδοκυττάρια οξύτητα, η οποία αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα για την ομαλή κυτταρική λειτουργία. Χάρη στη λειτουργία των νεφρών και του αναπνευστικού συστήματος, ο ανθρώπινος οργανισμός επιτυγχάνει τη διατήρηση της συγκέντρωσης των H^+ σε πολύ χαμηλά επίπεδα, εξουδετερώνοντας τα φορτία οξέων και βάσεων που δέχεται σε καθημερινή βάση. Δυσλειτουργία των παραπάνω συστημάτων και καταστάσεις που υπερβαίνουν τις ρυθμιστικές τους δυνατότητες, οδηγούν σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Στην κλινική πράξη οι οξεοβασικές διαταραχές διαχωρίζονται σε μεταβολικές και αναπνευστικές. Η διαγνωστική τους προσέγγιση στηρίζεται σε δύο μεθόδους με πολλά κοινά σημεία και εφάμιλλη αποτελεσματικότητα. Η πρώτη και παλαιότερη χρησιμοποιεί ως βάση την εξίσωση των Henderson-Hasselbalch και την ισορροπία CO_2/HCO_3^- . Ερμηνεύει τις οξεοβασικές διαταραχές με γνώμονα την προσθήκη ή την απώλεια οξέων και βάσεων. Η δεύτερη αναπτύχθηκε από τον Stewart το 1983 και εφαρμόζει την αρχή διατήρησης της μάζας και της ηλεκτρικής ουδετερότητας προκειμένου να εξαγεί συμπεράσματα σχετικά με τις μεταβολές της συγκέντρωσης των διαφόρων ιόντων, μεταξύ των οποίων και τα H^+ . Τονίζει την επιρροή της προσθαίρεσης ιοντικών διαλυμάτων στην οξεοβασική ισορροπία. Από την πλευρά της αναλυτικής θεωρίας, μπορεί να πει κανείς ότι οι δύο μέθοδοι αλληλοσυμπληρώνονται, ενώ σε επίπεδο κλινικής εφαρμογής θεωρούνται ισάξιες⁽³⁾.

Η τοξικότητα διαφόρων ουσιών, βιολογικής ή μη προέλευσης, εκδηλώνεται αρκετά συχνά με τη μορφή διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες συχνά κυριαρχούν μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων, αλλά συνήθως αποτελούν τμήμα μιας γενικότερης προσβολής του οργανισμού. Ορισμένες από τις συνηθέστερες τοξίνες και η δυνατότητά τους να προκα-

λούν οξεοβασικές διαταραχές θα αποτελέσουν το αντικείμενο του παρόντος άρθρου.

3. Μεταβολικές οξέώσεις από προσθήκη οξέων

3.1. L-γαλακτική οξέωση

Η μεταβολική διαδικασία της γλυκόλυσης στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού οδηγεί στην παραγωγή ανιόντων πυρουβικού. Παρουσία O_2 ευνοείται η μετατροπή του πυρουβικού σε ακετυλο-CoA και στη συνέχεια η παραγωγή ενέργειας διαμέσου του κύκλου του Krebs και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων. Όταν η οξειδωτική φωσφορυλίωση καθίσταται προβληματική, τα πυρουβικά ανιόντα μεταβολίζονται κυρίως σε γαλακτικά ανιόντα, ενώ τα παραγόμενα ιόντα H^+ αδυνατούν να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα τη μείωση του ενδοκυττάριου pH. Η οξεοβασική διαταραχή που προκύπτει είναι γνωστή ως γαλακτική οξέωση, επειδή συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα γαλακτικών ανιόντων. Στην κλινική πράξη χαρακτηρίζεται ως τύπου A, όταν οφείλεται σε ιστική υποξία και ως τύπου B σε καταστάσεις επαρκούς οξυγόνωσης των ιστών⁽⁴⁾.

3.1.1. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TKA)

Η χρήση των TKA έχει περιοριστεί δραστικά στις μέρες μας εξαιτίας των επικίνδυνων παρενεργειών τους. Η κλινική τους χρησιμότητα περιορίζεται σε ανθεκτικές στη θεραπεία καταθλιπτικές διαταραχές, σε μεμονωμένη αϋπνία και σε σύνδρομο χρόνιου πόνου. Πρόκειται για λιπόφιλα μόρια με μεγάλο όγκο κατανομής και κατ' εξοχήν ηπατικό μεταβολισμό από ένζυμα της τάξης των κυτοχρωμάτων. Περίπου 7% του πληθυσμού παρουσιάζει έως και 30 φορές μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από χορήγηση συνήθων θεραπευτικών δόσεων, εξαιτίας μιας παραλλαγής του ισοενζύμου CYP2D6. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων TKA στο πλάσμα των ασθενών⁽⁵⁾.

Τα TKA ανταγωνίζονται την κίνηση που ενεργοποιεί τη ριβοφλαβίνη για το σχηματισμό FMN (flavin mononucleotide) και FAD (flavin adenine dinucleotide), συστατικών του μιτοχονδριακού συστήματος μεταφοράς

ηλεκτρονίων, που οδηγεί στο σχηματισμό ATP κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Μ' αυτό τον τρόπο οδηγούν σε μία κατάσταση σταθερής χρόνιας γαλακτικής οξέωσης, χωρίς ωστόσο σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση χαμηλής δραστηριότητας της αναγωγάσης της γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων, ενός ενζύμου άμεσα εξαρτώμενου από φλαβοπρωτεΐνες. Χορήγηση συμπληρωμάτων ριβοφλαβίνης οδηγεί σε διόρθωση της μεταβολικής διαταραχής⁽⁶⁾.

Τα ΤΚΑ μαζί με τα αναλγητικά αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θανατηφόρων δηλητηριάσεων από φάρμακα. Σε σοβαρές δηλητηριάσεις από ΤΚΑ προεξάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Τοξικά επίπεδα του φαρμάκου αναστέλλουν τους διαύλους Na^+ των μυοκαρδιακών κυττάρων και προκαλούν μείωση της συσταλτικότητας, παράταση του QRS και των διαστημάτων PR/QT με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων αρρυθμιών. Η τοξικότητα στο επίπεδο του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και επιληπτικές κρίσεις, μέχρι το σημείο του status epilepticus⁽⁷⁾. Η αλκαλοποίηση του πλάσματος με NaHCO_3 σε επίπεδα $\text{pH} \sim 7,45-7,55$ αποτελεί τη βάση της θεραπευτικής προσέγγισης. Επίσης έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία η χορήγηση θειικού Mg^{2+} και λιποειδών διαλυμάτων, ενώ οι διάφορες μέθοδοι κάθαρσης με εξωσωματική κυκλοφορία δε φαίνεται να έχουν αποτέλεσμα, εξαιτίας μεγάλου όγκου κατανόμής αυτών των φαρμάκων^(8,9).

3.1.2. Σίδηρος (Fe)

Η συνολική περιεκτικότητα του ανθρώπινου οργανισμού σε στοιχειακό Fe κυμαίνεται από 3-5 gr. Η απορρόφησή του από το έντερο και η κατανομή του στον οργανισμό ρυθμίζονται από την ορμόνη εψιδίνη. Ελλείπει συγκεκριμένου μηχανισμού απέκκρισης, πλην της κυτταρικής απόπτωσης, η εψιδίνη είναι επιφορτισμένη με την ομοίωση του $\text{Fe}^{(10)}$. Ο Fe αποτελεί ισχυρό καταλύτη σε αντιδράσεις παραγωγής ελευθέρων ριζών και τοξικές συγκεντρώσεις του οδηγούν σε υπεροξείδωση των λιπιδίων και μιτοχονδριακή βλάβη, υπερβαίνοντας τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Για το λόγο αυτό η τοξικότητά του εκδηλώνεται κυρίως σε ιστούς υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας, όπως το έντερο, το ήπαρ και το μυοκάρδιο.

Η δηλητηρίαση από Fe περιλαμβάνει συνήθως πέντε κλινικά στάδια:

- γαστρεντερική τοξικότητα,
- σχετική σταθεροποίηση,
- shock και οξέωση,
- ηπατοτοξικότητα και
- γαστρεντερική ουλοποίηση.

Η απώλεια υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα (έμετοι, διάρροια) και η καρδιοτοξικότητα του Fe εκδηλώνονται συχνά με τη μορφή υπογκαιμικού και καρδιογενούς shock. Η απευθείας βλάβη στα μιτοχόνδρια σε συνδυασμό με την ηπατοτοξικότητα και την ιστική υποξία, η οποία συνοδεύει το shock, οδηγούν σε σοβαρή γαλακτική οξέωση. Τοξικά επίπεδα Fe υπερβαίνουν τις δεσμευτικές ικανότητες των πρωτεϊνών του πλάσματος και οδηγούν σε υδροξυλίωσή του με ταυτόχρονη απελευθέρωση υδρογονοκατιόντων ($\text{Fe}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Fe}(\text{OH})_3 + 3\text{H}^+$), επιδεινώνοντας την οξέωση. Προσεκτική κλινική εκτίμηση διαγιγνώσκει συνήθως κάποιο βαθμό μεταβολικής οξέωσης ήδη από το δεύτερο κλινικό στάδιο⁽¹¹⁾. Η θεραπεία εκτός από υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνει και χορήγηση δεσμευτικών όπως η δεσφεριοξαμίνη, με στόχο την απομάκρυνση του Fe διαμέσου των νεφρών ή με μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης⁽¹²⁾.

3.1.3. Ναλιδιξικό οξύ

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής γαλακτικής οξέωσης σχετιζόμενης με υπερδοσολογία ναλιδιξικού οξέος. Πιθανολογήθηκε κάποια επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος^(13,14,15). Ο μηχανισμός ωστόσο παραμένει άγνωστος και η τεκμηρίωση της συσχέτισης ελλιπή.

3.2. D-γαλακτική οξέωση

3.2.1. Προπανοδιόλη 1,2 (propylene glycol-MPG)

Η MPG χρησιμοποιείται ευρέως ως πρόσθετο συστατικό στη βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων. Στον ανθρώπινο οργανισμό μεταβολίζεται από την αλκοολική δεϋδρογενάση σε 2-υδροξυ-προπανάλη (lactaldehyde) και κατόπιν διαμέσου της αλδεϋδικής δεϋδρογενάσης σε γαλακτικό οξύ.

Εξαιτίας του ότι το κεντρικό άτομο άνθρακα είναι ασύμμετρο, ο μεταβολισμός της MPG οδηγεί σε σχηματισμό και των δύο στερεοϊσομερών του γαλακτικού οξέος, της L- και της D- μορφής. Ο μεταβολισμός του D-γαλακτικού οξέος στον άνθρωπο είναι πολύ βραδύτερος σε σχέση με αυτόν του L- στερεοϊσομερούς του. Τοξικές δόσεις της MPG οδηγούν λοιπόν σε εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης με υπεροχή του D-γαλακτικού ανιόντος⁽¹⁶⁾.

Οι περισσότερες περιπτώσεις δηλητηρίασης σχετίζονται με χορήγηση υψηλών δόσεων ενδοφλέβιας λοραζεπάμης, το φάρμακο με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε MPG. Η MPG αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς σε ποσοστό ~45%. Υπερδοσολογία ωστόσο οδηγεί σε κορεσμό της απεκκριτικής ικανότητας του εγγύς σωληναρίου και μειωμένη νεφρική κάθαρση του φαρμάκου. Ο μηχανισμός της τοξικότητας της MPG παραμένει άγνωστος με πιθανότερη την απευθείας τοξική δράση της αλκοόλης και όχι κάποιου από τα προϊόντα μεταβολισμού της⁽¹⁷⁾. Οι κλινικές εκδηλώσεις της δηλητηρίασης περιλαμβάνουν διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, υπερωσμητικότητα, γαλακτική οξέωση και οξεία νεφρική βλάβη. Η ανεύρεση αυξημένου ωσμωτικού χάσματος ενισχύει την κλινική υποψία της τοξικότητας από MPG. Η πιθανότητα δηλητηρίασης από MPG αυξάνεται σε περιπτώσεις νεφρικής νόσου και ανεπάρκειας των ενζυμικών συστημάτων της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (παιδιά ηλικίας <4 ετών, ηπατική νόσος, εγκυμοσύνη, θεραπεία με δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη). Δεδομένου του μικρού μοριακού βάρους (76,1 Dalton) και της υδρόφιλης φύσης του μορίου της MPG, η θεραπεία εκλογής σε περίπτωση δηλητηρίασης είναι η διαλείπουσα εξωνεφρική κάθαρση⁽¹⁸⁾.

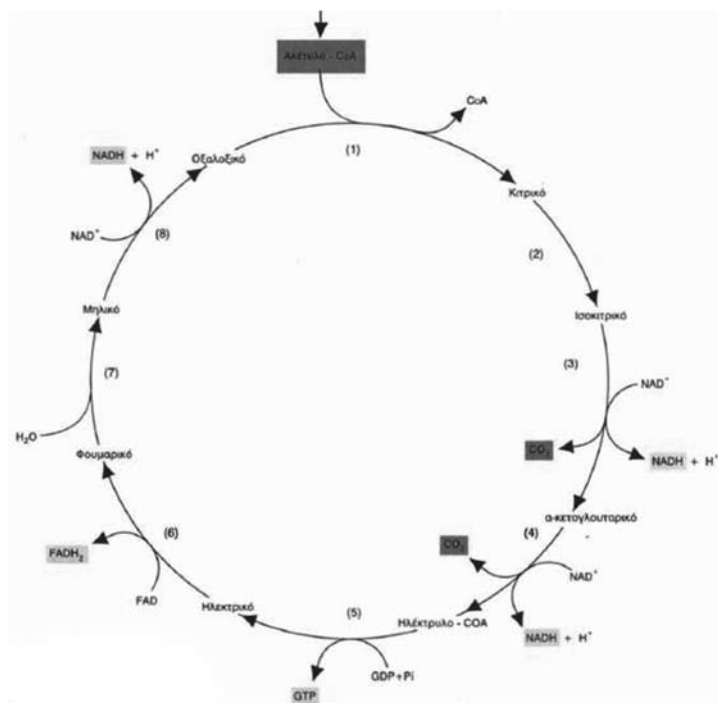
3.2.2. Αντιβιοτικά

Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι μικροοργανισμοί της εντερικής χλωρίδας έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε υδατάνθρακες, λόγω εκτεταμένης απορρόφησής τους στο λεπτό έντερο. Παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της σύστασης της εντερικής χλωρίδας και αποικισμό υψηλότερων τμημάτων του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ), έως και τον τελικό ειλεό. Η αυξημένη προσφορά υδατανθράκων στα ανώτερα τμήματα του ΓΕΣ οδηγεί σε υπερπαραγωγή D-γαλακτικού οξέος και άλλων μεταβολικών προϊόντων. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν και διάφορες καταστάσεις δυσαπορρόφησης, όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου.

Η γαλακτική οξέωση που προκύπτει δεν χαρακτηρίζεται απαραίτητα από αυξημένο χάσμα ανιόντων, λόγω αποβολής των D-γαλακτικών από τους νεφρούς. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου περιλαμβάνει, εκτός από την οξέωση και συμπτώματα από το ΚΝΣ που προσομοιάζουν σε μέθη, και εκδηλώνεται μετά από γεύματα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών με πτωχή απορρόφηση από το ΓΕΣ, όπως η βανκομυκίνη, αιτιολογική αντιμετώπιση των διαταραχών του πεπτικού συστήματος, χορήγηση αλκαλικών διαλυμάτων και διακοπή φαρμάκων που αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου⁽¹⁹⁾.

3.3. Αλκοολική κετοξέωση

Ο μεταβολισμός της αιθανόλης στον ανθρώπινο οργανισμό επιτελείται κυρίως διαμέσου της αλκοολικής δεϋδρογενάσης προς παραγωγή ακεταλδεϋδης, η οποία με τη σειρά της μέσω της αλδεϋδικής δεϋδρογενάσης μετατρέπεται σε οξικό οξύ και τελικά σε ακετυλ-CoA. Η παραπάνω διαδικασία μετατροπής της αιθανόλης σε ακετυλ-CoA οδηγεί σε παραγωγή NADH από NAD⁺. Το NADH αποτελεί τελικό προϊόν του κύκλου του Krebs και άμεσο ρυθμιστή του (**Εικ. 1**). Οι υψηλές συγκεντρώσεις NADH ευνοούν επίσης τη μετατροπή του πυρουβικού σε γαλακτικό οξύ. Το ακετυλ-CoA σε περίπτωση αδυναμίας εισόδου στον κύκλο του Krebs μεταβολίζεται περαιτέρω σε κετοξέα, με κύριο εκπρόσωπο το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Ο παραπάνω «μεταβολικός μονόδρομος» της αιθανόλης εξηγεί γιατί η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας μιας ασθενούς βάσης μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση⁽²⁰⁾.



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση του κύκλου του κιτρικού οξέος

Η οξεία δηλητηρίαση από αιθανόλη (μέθη) προκαλεί συνήθως μία ήπια και αυτοπεριοριζόμενη μικτή οξέωση από υπερπαραγωγή γαλακτικού και κετοξέων. Η κλινική εικόνα περιπλέκεται σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας κατάχρησης αιθανόλης. Σε τέτοιες περιπτώσεις η κλινική εικόνα περιλαμβάνει οξύ και διάχυτο κοιλιακό πόνο με συνοδούς εμέτους, μετά από μία περίοδο αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ, χωρίς συμπτώματα μέθης. Η υπερέμεση περιορίζει συνήθως το βαθμό της οξαιμίας, παρά τη σοβαρή μεταβολική οξέωση. Πρόκειται συχνά για υποθρεπτικούς ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμινών, περιορισμένες αποθήκες γλυκογόνου και σοβαρού βαθμού αφυδάτωση. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική με έμφαση στην έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου, ώστε να δοθεί η δυνατότητα εξουδετέρωσης της περίσσειας των H⁺ από τα ρυθμιστικά συστήματα (buffers) του οργανισμού. Παράλληλα χορηγείται θειαμίνη για την πρόληψη της εγκεφαλοπάθειας Wernicke και αναπληρώνονται ελλείμματα K⁺, PO₄³⁻ και γλυκόζης. Ο αποκλεισμός κάποιας άλλης υποκείμενης παθολογικής κατάστασης αποτελεί σημαντικό στοιχείο της σωστής θεραπευτικής προσέγγισης. Η

έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της αλκοολικής κετοξέωσης οδηγεί σε γρήγορη ανάρρωση και συνοδεύεται από άριστη πρόγνωση⁽²¹⁾.

3.4. Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ)

Τα διάφορα είδη διαλυμάτων ΟΠΔ αποτελούν μίγματα αμινοξέων, λιπιδίων, υδατανθράκων υπό μορφή απλών σακχάρων, ηλεκτρολυτών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Η αποδειγμένη πλέον ανωτερότητα της εντερικής έναντι της παρεντερικής διατροφής έχει περιορίσει δραστικά τις ενδείξεις χορήγησης ΟΠΔ. Μοναδική απόλυτη ένδειξη της ΟΠΔ αποτελεί η εντερική ανεπάρκεια⁽²²⁾.

Η σύσταση των διαλυμάτων ΟΠΔ καθορίζει το όξινο φορτίο που καλείται να εξουδετερώσει ο οργανισμός, το οποίο προέρχεται από το μεταβολισμό των αμινοξέων που περιέχονται στο διάλυμα. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο ανθρώπινος οργανισμός ανταποκρίνεται επαρκώς σε μεγάλα φορτία οξέων και βάσεων διατηρώντας σταθερό το ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο pH. Ως εκ τούτου, οι επιπτώσεις της ΟΠΔ στην οξεοβασική ισορροπία εξαρτώνται αφενός από την παθολογία που συνοδεύει τον εκάστοτε ασθενή και αφετέρου από τις επιλογές του θεράποντα γιατρού όσο αφορά τη σύσταση του διαλύματος. Η συνηθέστερη οξεοβασική διαταραχή από χορήγηση ΟΠΔ είναι η μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων σε ασθενείς με κάποιο βαθμό οξείας ή χρόνιας νεφρικής νόσου.

Μία ιδιαίτερη επιπλοκή της ΟΠΔ αποτελεί το σύνδρομο επανασίτισης. Πρόκειται για ένα σύνολο μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών που εμφανίζονται σε υποθρεπτικούς ασθενείς μετά από επανασίτιση από το στόμα, εντερικά ή παρεντερικά. Παθοφυσιολογικά σχετίζεται με ορμονικές και μεταβολικές αλλαγές που συνοδεύουν την επάνοδο των υδατανθράκων ως κύρια πηγή ενέργειας. Η υποφωσφαταιμία αποτελεί τη χαρακτηριστική βιοχημική διαταραχή του συνδρόμου επανασίτισης. Συχνά συνοδεύεται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαιμία, από διαταραχές στην κατανομή των υγρών και αξιοσημείωτες μεταβολές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι κλινικές επιπτώσεις του συνδρόμου μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Η προσεκτική κλινική εκτίμηση με στόχο την αναγνώριση των υποθρεπτικών ασθενών και η σταδιακή επαναφορά της σίτισης βοηθά στην πρόληψη του συνδρόμου και βελτιώνει την πρόγνωση^(23,24).

3.5. Τολουένιο

Το τολουένιο ανήκει στους αρωματικούς υδρογονάνθρακες και χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία ως οργανικός διαλύτης. Πρόκειται για πτητική ουσία με ταχύτατη απορρόφηση από τους πνεύμονες και δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ διαμέσου του κυτοχρώματος P450 προς βενζυλική αλκοόλη και στη συνέχεια μέσω της αλκοολικής και της αλδεϋδικής δεϋδρογενάσης προς βενζοϊκό οξύ. Το βενζοϊκό οξύ διαμέσου σύζευξης με γλυκίνη μετατρέπεται σε ιππουρικό οξύ, το οποίο αποτελεί και το τελικό προϊόν μεταβολισμού του τολουενίου⁽²⁵⁾. Η τοξικότητα του τολουενίου εκδηλώνεται κυρίως με συμπτώματα από το ΚΝΣ, όπως ευφορία, ίλιγγος, σύγχυση, οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις και τελικά απώλεια προσανατολισμού και κώμα. Η αυστηρή βιομηχανική νομοθεσία σχετικά με τις μέγιστες επιτρεπόμενες συγκεντρώσεις τολουενίου στον εισπνεόμενο αέρα αποτρέπει την εμφάνιση δηλητηριάσεων στον επαγγελματικό χώρο. Η εισπνοή βιομηχανικών προϊόντων, όπως η κόλλα (glue sniffing), για ψυχαγωγικούς σκοπούς ευθύνεται για τα περισσότερα περιστατικά οξείας δηλητηρίασης από τολουένιο⁽²⁶⁾. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση εισπνεόμενων ουσιών, μεταξύ των οποίων και το τολουένιο, αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα μορφή κατάχρησης ουσιών μεταξύ των εφήβων⁽²⁷⁾.

Η εισπνοή κόλλας από σακούλα επιτυγχάνει συγκεντρώσεις τολουενίου έως και 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης επιτρεπόμενης συγκέντρωσης, όπως αυτή ορίζεται σύμφωνα με τη νομοθεσία που διέπει τη βιομηχανική παραγωγή⁽²⁶⁾. Ο ταχύτατος μεταβολισμός του τολουενίου προς ιππουρικό οξύ οδηγεί στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης. Το ιππουρικό ανιόν διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, ενώ ταυτόχρονα απεκκρίνεται και από τα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου. Η νεφρική κάθαρση του ιππουρικού ανιόντος πλησιάζει το ρυθμό της νεφρικής ροής πλάσματος και εξηγεί την εμφάνιση οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, παρά την προσθήκη οξέος στον οργανισμό. Σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής κάθαρσης (νεφρική ανεπάρκεια, μειωμένος δραστικός ενδαγγειακός όγκος κ.ά) δυνατό να παρατηρηθεί και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων ορού. Η νεφρική απόκριση σε οξεία δηλητηρίαση από τολουένιο ποικίλλει με αποτέλεσμα εξαιρετική ανομοιογένεια ως προς το βαθμό σοβαρότητας της μεταβολικής οξέωσης που εμφανίζεται. Αναπάντητο παραμένει το ερώ-

τημα της πιθανής παρέμβασης της τοξίνης και των παραγώγων της στην παραγωγή και απέκκριση ιόντων NH_4^+ από τους νεφρούς. Η χρόνια έκθεση σε τολουένιο έχει συσχετιστεί με την πρόκληση χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας.

Εκτός της μεταβολικής οξέωσης, η τοξικότητα του τολουενίου συνοδεύεται ως επί το πλείστον και από σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η απέκκριση ιππουρικών ανιόντων στα ούρα οδηγεί σε υποχρεωτική απώλεια κατιόντων Na^+ και K^+ , υπακούοντας στην αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας. Προκύπτει έτσι μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και επάγονται οι αντινατριουρητικοί μηχανισμοί, με κύριο εκπρόσωπο το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ). Πιθανή προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη σε συνδυασμό με την πρόσληψη H_2O και τα επίπεδα της αντιδιουρητικής ορμόνης, καθορίζουν την εμφάνιση ή μη διαταραχών της συγκέντρωσης Na^+ . Η υποκαλιαιμία αποτελεί τη σοβαρότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε δηλητηρίαση από τολουένιο και συχνά δεσπόζει μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων. Έχουν περιγραφεί αρκετά περιστατικά χαλαρής τετραπάρεσης και ραβδομυόλυσης, ως αποτέλεσμα ταχείας και μαζικής απώλειας K^+ , μετά από δηλητηρίαση από τολουένιο⁽²⁵⁾.

4. Σύνδρομο Fanconi

Αυτή η γενικευμένη διαταραχή του εγγύς σωληναρίου περιγράφηκε αρχικά από τον Lignac το 1924 και λεπτομερέστερα από τον Fanconi το 1936, στον οποίο οφείλει και το όνομά της. Κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν η αμινοξυουρία, η γλυκοζουρία και η ασύμμετρη φωσφατουρία με συνοδό υποφωσφαταιμία. Η πλήρης έκφραση του συνδρόμου συνοδεύεται και από άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II, πολυουρία, υποουριχαιμία εξαιτίας ασύμμετρης ουρικοζουρίας, υποκαλιαιμία και πρωτεϊνουρία σωληναριακής προέλευσης. Ατελείς μορφές του συνδρόμου χαρακτηρίζονται από διάφορους συνδυασμούς των παραπάνω κλινικών ευρημάτων. Κληρονομικά νοσήματα όπως η κυστίνωση, η τυροσιναιμία, η γαλακτοζαιμία, η νόσος του Wilson και το σύνδρομο Lowe περιλαμβάνονται μεταξύ των συγγενών αιτιών του συνδρόμου Fanconi⁽²⁸⁾. Η φαρμακευτική τοξικότητα αποτελεί το συχνότερο αίτιο επίκτητου συνδρόμου Fanconi, ακολουθούμενη από διάφορες παραπρωτεϊναιμίες και δηλητηριάσεις από βαρέα μέταλλα.

Παρά την πληθώρα των διατυπωμένων υποθέσεων, η παθοφυσιολογία του συνδρόμου Fanconi από φάρμακα παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Χαρακτηριστικό μικροσκοπικό εύρημα αποτελεί η παρουσία μεγάλων και δύσμορφων μιτοχονδρίων στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου. Η μεταβολική οξέωση που συνοδεύει το σύνδρομο προκύπτει αφενός από την αδυναμία επαναρρόφησης ενός τμήματος των HCO_3^- του διηθήματος και αφετέρου από την αδυναμία των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου να παράξουν αρκετά NH_4^+ και HCO_3^- από το μεταβολισμό της γλουταμίνης. Δημιουργείται ένας νέος χαμηλότερος ουδός επαναρρόφησης HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο, με αποτέλεσμα μία αυτοπεριοριζόμενη ήπια μεταβολική οξέωση, όπου τα επίπεδα των HCO_3^- του ορού κυμαίνονται σε τιμές ≥ 15 mEq/L⁽²⁹⁾.

4.1. Αμινογλυκοσίδες

Περίπου 8-26% των ασθενών που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες για αρκετές ημέρες θα αναπτύξουν οξεία νεφρική βλάβη⁽³⁰⁾. Η τοξικότητά τους οφείλεται στη συσσώρευση του φαρμάκου στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου. Οι αμινογλυκοσίδες παρεμβαίνουν στην ομαλή μιτοχονδριακή λειτουργία, επάγουν το οξειδωτικό stress και αναστέλλουν τη σύνθεση πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο, οδηγώντας σε κυτταρική απόπτωση ή νέκρωση⁽³¹⁾. Η αμινοξουρία αποτελεί πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη της νεφροτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών. Το σύνδρομο Fanconi αποτελεί πιθανότατα μία υποεκτιμημένη επιπλοκή αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών⁽³²⁾. Η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών είναι σαφώς δοσοεξαρτώμενη και επηρεάζεται από την επιλογή του δοσολογικού σχήματος. Η μονοδοσική χορήγηση της συνολικής ημερήσιας δόσης συνοδεύεται από τα χαμηλότερα ποσοστά νεφροτοξικότητας⁽³³⁾.

4.2. Βαρέα μέταλλα

Βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο (Cd), ο μόλυβδος (Pb), ο υδράργυρος (Hg), το χρώμιο (Cr) και ο λευκόχρυσος (Pt) διακρίνονται για την τοξικότητά τους ακόμη και σε πολύ μικρές δόσεις⁽³⁴⁾. Οι τοξικές δράσεις αφορούν κατά κύριο λόγο το νευρικό σύστημα, το ήπαρ και τους νεφρούς⁽³⁵⁾. Μετά την απορρόφησή τους από τον οργανισμό υφίστανται σύζευξη με μεταλ-

λοθειονίνες και γλουταθειόνη και «παγιδεύονται» στον ενδοκυττάριο χώρο. Εξαιτίας των ισχυρών καταλυτικών ιδιοτήτων τους επάγουν το οξειδωτικό stress και προκαλούν αποσύζευξη της μιτοχονδριακής αναπνοής με άμεσα κυτταροτοξικά αποτελέσματα. Ο κύριος αποδέκτης των βαρέων μετάλλων στο νεφρό είναι τα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου. Η νεφρική βλάβη αποτελεί συνάρτηση του τύπου του μετάλλου, της συνολικής δόσης και της διάρκειας της τοξικής έκθεσης του οργανισμού. Η χρόνια έκθεση σε βαρέα μέταλλα οδηγεί σε σύνδρομο Fanconi σε συνδυασμό με χρόνια διάμεση νεφρίτιδα. Η οξεία δηλητηρίαση από Cd προκαλεί σημαντική ασβεστιουρία και πολυουρία με διατήρηση του GFR. Ο Pb και ο Hg σε τοξικές δόσεις εκδηλώνουν βαρύτερο κλινικό σύνδρομο με σύνδρομο Fanconi, οξεία απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων και ολιγουρική οξεία νεφρική βλάβη⁽³⁴⁾.

Σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην ανάπτυξη χηλικών παραγόντων για την αντιμετώπιση δηλητηριάσεων από βαρέα μέταλλα. Η χρήση ουσιών όπως EDTA (ethylene-diamine tetraacetate) και BAL (2,3-dimercaptopropanol) έχει περιοριστεί δραστικά εξαιτίας της τοξικότητας των ιδίων, της τάσης τους να ενισχύουν τη νευροτοξικότητα των μετάλλων και της πολύπλοκης παρεντερικής τους χορήγησης. Νεότεροι υδρόφιλοι χηλικοί παράγοντες όπως το DMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid) και το DMPS (2,3-dimercaptopropanesulphonate) διακρίνονται για τη μικρότερη τοξικότητα και την καλύτερη αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με το BAL. Οι χηλικοί παράγοντες δεσμεύουν τα βαρέα μέταλλα δημιουργώντας σύμπλοκα ικανά να αποβληθούν διαμέσου των ούρων⁽³⁶⁾.

5. Σκευάσματα φωσφορικού νατρίου

Υπέρτονα διαλύματα φωσφορικού Na^+ χρησιμοποιούνται από το στόμα (p.o.) για την προετοιμασία του εντέρου για κολονοσκόπηση (Phosphosoda) και από το ορθό για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας (ενέματα). Η οξεία νεφροπάθεια από φωσφορικά αποτελεί τη σοβαρότερη και αδιαμφισβήτητη πλέον επιπλοκή τους. Προκύπτει από την απορρόφηση μεγάλης ποσότητας φωσφόρου και τον επαγόμενο σχηματισμό κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου που αποφράσσουν τα νεφρικά σωληνάκια.

Μεταξύ των υπολοίπων επιπλοκών τους συγκαταλέγονται η υπογκαιμία, η οξεία νεφρική βλάβη προνεφρικής αιτιολογίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η μεταβολική οξέωση. Ακόμη και μεταξύ υγιών ατόμων πα-

ρατηρείται συχνά υπερφωσφαταιμία μετά από χορήγηση p.o. διαλυμάτων φωσφορικού Na^{+} ⁽³⁷⁾. Η έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση των ενεμάτων φωσφορικού Na^{+} καθιστά αδύνατη την ακριβή εκτίμηση της συχνότητας των παρενεργειών τους⁽³⁸⁾. Η μεταβολική οξέωση από σκευάσματα φωσφορικού Na^{+} χαρακτηρίζεται από αυξημένο χάσμα ανιόντων. Λόγω έλλειψης δεδομένων, η ερμηνεία της μπορεί να βασιστεί αποκλειστικά σε θεωρητικές υποθέσεις. Είναι βέβαιο ότι ο βαθμός απορρόφησης του φωσφορικού Na^{+} από το βλεννογόνο του ΓΕΣ αλλάζει την ηλεκτρολυτική σύσταση του πλάσματος και συνεπώς και το pH. Από μελέτη σε υγιείς εθελοντές προέκυψε ότι το φορτίο οξέος που συνοδεύει τη χορήγηση των ενεμάτων φωσφορικού Na^{+} είναι ουσιαστικά πολύ μικρό⁽³⁹⁾. Πιθανότατα η συνύπαρξη κι άλλων επιπλοκών, όπως υπογκαιμία και οξεία νεφρική βλάβη, συμβάλλουν σημαντικά στην εκδήλωση ενίοτε σοβαρής μεταβολικής οξέωσης. Οι παραπάνω επιπλοκές των σκευασμάτων φωσφόρου θεωρούνται σπάνιες και σχετίζονται με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, όπως ακραίες ηλικιακές ομάδες (ασθενείς >65 ή <5 ετών), νεφρικές παθήσεις και νόσοι που μεταβάλλουν την κινητικότητα του ΓΕΣ^(37,38).

6. Φυσιολογικός ορός

Ο χαρακτηρισμός του διαλύματος NaCl 0,9% ως φυσιολογικού ορού προέκυψε εξαιτίας της παρόμοιας ωσμωτικότητας του σε σχέση με το πλάσμα⁽⁴⁰⁾. Φυσικά η ηλεκτρολυτική του σύσταση είναι τελείως διαφορετική αυτής του πλάσματος και η ονομασία «φυσιολογικός ορός» παραμένει σε χρήση λόγω ευκολίας και ιστορικής συνήθειας. Η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση από τη χορήγηση φυσιολογικού ορού αποτελεί τεκμηριωμένη οντότητα, η οποία δυστυχώς σπάνια τυγχάνει της δέουσας κλινικής προσοχής. Το φυσικοχημικό μοντέλο του Stewart εξηγεί ικανοποιητικά τις οξεοβασικές μεταβολές από τη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, με βάση την παράμετρο SID (strong ion difference) του κάθε διαλύματος⁽⁴¹⁾.

Οι Omron E. και Omron R. δημιούργησαν ένα πειραματικό μοντέλο πρόβλεψης των οξεοβασικών μεταβολών από τη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων. Διαλύματα με $\text{SID} \neq 24,5$ προκαλούν προοδευτικές μεταβολικές διαταραχές όσο αυξάνεται ο όγκος χορήγησης. Το πειραματικό μοντέλο της μελέτης στηρίχτηκε σε αρκετές παραδοχές και δεν υποκαθιστά, αλλά στοχεύει στη διενέργεια κλινικών μελετών προς αυτή την κατεύθυνση.

Οι ερευνητές κατέδειξαν την αξία της σωστής επιλογής κρυσταλλοειδών διαλυμάτων με γνώμονα όχι μόνο την υποκατάσταση του όγκου, αλλά και την προσπάθεια διατήρησης της οξεοβασικής ισορροπίας⁽⁴²⁾. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι μετρήσεις στην εν λόγω μελέτη έγιναν σε χρόνους οι οποίοι δεν επέτρεπαν τον υπολογισμό της πλήρους νεφρικής αντιρρόπησης και της ολοκληρωμένης δράσης των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οργανισμού.

Η εξατομίκευση στη χρήση των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σίγουρα αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση. Ως εκ τούτου ο φυσιολογικός ορός έχει θέση σε ασθενείς με διαταραχές όπως η υπονατρίαμία, η υποχλωραιμία και η μεταβολική αλκάλωση. Η επείγουσα φύση της διαδικασίας της ανάνηψης και απαιτητικά περιβάλλοντα εργασίας όπως οι μονάδες εντατικής θεραπείας, δημιούργησαν την ανάγκη κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την αναπλήρωση υγρών. Αρκετές μελέτες προκρίνουν διαλύματα όπως Ringer's lactated και Hartmann's ως πρώτη επιλογή σε βαριά πάσχοντες⁽⁴⁰⁾. Οι επιπτώσεις της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης από τη χρήση φυσιολογικού ορού είναι αμελητέες σε μη χειρουργικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁽⁴²⁾. Δεν ισχύει το ίδιο για βαριά πάσχοντες, όπου η οξέωση από τη χρήση φυσιολογικού ορού έχει σχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα⁽⁴⁰⁾.

7. Μεταβολική αλκάλωση

7.1. Αλκαλικές ενώσεις

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να αποβάλλει μεγάλα φορτία βάσης. Η πρόκληση μεταβολικής αλκάλωσης από χορήγηση αλκαλικών ενώσεων θεωρείται δυνατή μόνο σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ή μειωμένου δραστικού ενδαγγειακού όγκου με συνοδό ενεργοποίηση του συστήματος PAA⁽⁴³⁾. Με αυτό τον τρόπο ερμηνεύεται πιθανότατα η μεταβολική αλκάλωση από κιτρικά άλατα που εμπεριέχονται σε προϊόντα μετάγγισης (φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια). Ο μεταβολισμός των κιτρικών ανιόντων περιλαμβάνει την υποχρεωτική κατανάλωση H^+ . Μαζικές μεταγγίσεις οδηγούν συχνά σε μεταβολική αλκάλωση χωρίς να έχει καθοριστεί επακριβώς η απαιτούμενη ποσότητα κιτρικών για την εκδήλωση της οξεοβασικής

διαταραχής. Η σημαντικότερη επιπλοκή από τη χρήση κιτρικών θεωρείται η υπασβεστιαμία με πιθανή εκδήλωση τετανίας⁽⁴⁴⁾.

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία, μεταβολική αλκάλωση και οξεία νεφρική βλάβη. Η συγχορήγηση στο παρελθόν μεγάλων ποσοτήτων γάλατος και αντιόξινων φαρμάκων για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους οδήγησε στην περιγραφή της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας. Με την ανακάλυψη νεότερων και αποτελεσματικότερων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος παρατηρείται όλο και πιο σπάνια και σχετίζεται με την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων σκευασμάτων ανθρακικού ασβεστίου (CaCO_3). Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη. Θεωρείται ότι χρειάζεται η κατανάλωση τουλάχιστο 4-5 gr CaCO_3 ημερησίως σε συνδυασμό με απορροφήσιμες αλκαλικές ενώσεις για την εκδήλωση του. Η υπερασβεστιαμία και η συνεπαγόμενη πολυουρία πιθανώς ευθύνονται για τη μείωση του GFR και την αδυναμία αποβολής της περίσσειας βάσης⁽⁴⁵⁾.

7.2. Γλυκόριζα (*licorice*) και παράγωγα της

Η γλυκόριζα χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων και καπνού ως γλυκαντική ουσία, καθώς επίσης και σε παραδοσιακές θεραπευτικές πρακτικές, όπως η Κινεζική και η Ιαπωνική ιατρική⁽⁴⁶⁾. Στη σύγχρονη Δυτική ιατρική χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα στο παρελθόν ένα παράγωγο της, ονόματι καρβονοξολόνη, για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους⁽⁴⁷⁾. Η γλυκόριζα αποτελεί φυτική ουσία και εξάγεται από το φυτό *Glycyrrhiza glabra*. Η βιοδιαθεσιμότητα της μετά από p.o. χορήγηση είναι εξαιρετικά μικρή. Ο μεταβολισμός της από βακτηρίδια του ΓΕΣ οδηγεί στο σχηματισμό γλυκυρρετινικού οξέος (glycyrrhetic acid, GA), το οποίο απορροφάται σε μεγάλο βαθμό από τον εντερικό βλεννογόνο. Το GA μεταβολίζεται από το ήπαρ προς σχηματισμό 3MGA (3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid), το οποίο στη συνέχεια απεκκρίνεται με τη χολή και επαναρροφάται από το έντερο, ολοκληρώνοντας έναν εντεροηπατικό κύκλο. Τα παράγωγα της γλυκόριζας GA και 3MGA αναστέλλουν το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση (11β-HSD)⁽⁴⁶⁾. Η γλυκόριζα χρησιμοποιείται ακόμη στην παραδοσιακή Κινεζική ιατρική για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών

μαζί με σπιρονολακτόνη εξαιτίας της αποδειγμένης οιστρογονικής της δραστηριότητας. Στην Ιαπωνία θεωρείται αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Ο τύπος 2 του ενζύμου 11β-HSD (11β-HSD 2) εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και αποτρέπει την ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών από την κορτιζόλη μεταβολίζοντάς τη σε κορτιζόνη. Η υπερκατανάλωση γλυκόριζας αναστέλλει τη λειτουργία του ενζύμου αυτού διαμέσου των παραγώγων της GA και 3MGA, οδηγώντας σε σύνδρομο φαινομενικού υπεραλδοστερονισμού με την εμφάνιση υπέρτασης, υποκαλαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης. Οξεία δηλητηρίαση φαίνεται ότι μπορεί να εκδηλωθεί με κατανάλωση ποσοτήτων >70-150 gr/24ωρο. Η τοξικότητα από γλυκόριζα μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υποκαλαιμία σε σημείο εμφάνισης χαλαρής παράλυσης και ραβδομυόλυσης. Η θεραπεία δηλητηρίασης από γλυκόριζα περιλαμβάνει, εκτός από τη διακοπή χορήγησης της τοξίνης, αναπλήρωση του ελλείμματος K^+ και χορήγηση σπιρονολακτόνης⁽⁴⁸⁾.

7.3. Νατριούχες πενικιλλίνες

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αρκετά περιστατικά μεταβολικής αλκάλωσης μετά από μεγάλες δόσεις νατριούχων σκευασμάτων πενικιλλινών. Η απέκκριση των αντιβιοτικών υπό μορφή ανιόντων οδηγεί σε υποχρεωτική απώλεια κατιόντων K^+ ^(49,50,51). Η εμφάνιση υποκαλαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης προϋποθέτει ωστόσο τη συνύπαρξη αυξημένης δραστηριότητας του συστήματος PAA. Υπογκαιμικοί ασθενείς υπό θεραπεία με αντιβιοτικά της τάξης των πενικιλλινών δέχονται φορτίο Na^+ και μη απορροφήσιμων ανιόντων ικανό να οδηγήσει σε σημαντικές απώλειες ιόντων K^+ και H^+ ⁽⁵²⁾.

8. Αναπνευστική οξέωση

8.1. Υπνωτικά-ηρεμιστικά φάρμακα

Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά. Η χρήση των βαρβιτουρικών έχει πλέον περιοριστεί σε πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις, όπως ανθεκτικές περιπτώσεις

σεις αϋπνίας και status epilepticus. Δηλητηριάσεις από βαρβιτουρικά παρατηρούνται κυρίως σε απόπειρες αυτοκτονίας και εκδηλώνονται με καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, υποξυγοναιμία, υπερκαπνία, υπόταση και οξεία νεφρική βλάβη. Σοβαρές δηλητηριάσεις οδηγούν σε καρδιογενή καταπληξία και θάνατο. Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική με επιθετική ενυδάτωση και πιθανά αιμοπροσρόφηση σε περίπτωση ολιγουρικής οξείας νεφρικής βλάβης.

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται ευρέως σε καταστάσεις όπως αγχώδεις διαταραχές, αϋπνία, επιληπτικές κρίσεις και σε περιπτώσεις απεξάρτησης από αλκοόλ. Τοξικές δόσεις καταστέλλουν κυρίως το υποξικό ερέθισμα του αναπνευστικού κέντρου και οδηγούν σε ήπια συνήθως αναπνευστική οξέωση. Βαρύτερη κλινική εικόνα παρατηρείται σε συγχρόνηση με αλκοόλ και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι βενζοδιαζεπίνες, σε αντίθεση με τα βαρβιτουρικά και με την εξαίρεση της μιδαζολάμης, δεν ενοχοποιούνται για θανατηφόρες δηλητηριάσεις όταν δεν συγχωρηγούνται με αλκοόλ. Η θεραπεία είναι συνήθως υποστηρικτική, ενώ σε σοβαρή δηλητηρίαση με κώμα χορηγείται φλουμαζενίλη⁽⁵³⁾.

8.2. Οξυγόνο

Η υπερκαπνία αποτελεί γνωστό επακόλουθο της οξυγονοθεραπείας σε μερίδα ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ. Η ερμηνεία της στηρίχτηκε αρχικά στη μείωση του κατά λεπτό όγκου αερισμού εξαιτίας μείωσης του υποξικού ερεθίσματος. Μετέπειτα μελέτες αμφισβήτησαν την παραπάνω υπόθεση και απέδωσαν το φαινόμενο σε αναντιστοιχία αερισμού/αιμάτωσης εξαιτίας αντιστροφής της υποξικής αγγειοσύσπασης των πνευμονικών αγγείων μετά από χορήγηση O_2 και άνοδο της PaO_2 . Νεότερα δεδομένα επιβεβαίωσαν τη μείωση του κατά λεπτό όγκου αερισμού, χωρίς ωστόσο να δώσουν ικανοποιητική παθοφυσιολογική εξήγηση. Τα δεδομένα είναι πιο ξεκάθαρα αναφορικά με τις μεταβολές της καμπύλης διάστασης CO_2 -Hb. Η οξυγονωμένη Hb έχει μικρότερη ικανότητα δέσμευσης CO_2 και συνεπώς η οξυγονοθεραπεία οδηγεί σε απελευθέρωση CO_2 στην κυκλοφορία (φαινόμενο Haldane). Το φαινόμενο αντιρροπείται φυσιολογικά από ανάλογη αύξηση του κατά λεπτό όγκου αερισμού, κάτι που δεν συμβαίνει σε ασθενείς με ΧΑΠ με αποτέλεσμα να προκύπτει υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση⁽⁵⁴⁾.

9. Φυσικές τοξίνες

Εκτός της γλυκόριζας, υπάρχουν πολλές τοξίνες προερχόμενες από ζώα και φυτά με δυνατότητα πρόκλησης σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας στον άνθρωπο. Αρκετές από αυτές διαταράσσουν την οξεοβασική ισορροπία προσβάλλοντας το αναπνευστικό σύστημα και τους νεφρούς. Δηλητήρια φιδιών της οικογένειας Elapidae περιέχουν προσυναπτικές και μετασυναπτικές νευροτοξίνες ικανές να προκαλέσουν πάρεση των αναπνευστικών μυών, υποξυγοναιμία, αναπνευστική οξέωση και θάνατο από ασφυξία. Άλλα είδη φιδιών παράγουν νεφροτοξίνες και το δήγμα τους προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολική οξέωση. Οι θάνατοι από δηγmata φιδιών υπολογίζονται σε 100.000/έτος Παγκοσμίως⁽⁵⁵⁾. Μεταξύ των φυτικών τοξινών ξεχωρίζει το αριστολοχικό οξύ, συστατικό των φυτών του είδους *Aristolochia*. Πρόκειται για νεφροτοξίνη με δυνατότητα πρόκλησης μεταβολικής οξέωσης στα πλαίσια συνδρόμου Fanconi. Η νεφροπάθεια από αριστολοχικό οξύ εκδηλώνεται κυρίως με τη μορφή οξείας ή χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας⁽⁵⁶⁾.

Ευρέως χρησιμοποιούμενα προϊόντα της βιομηχανίας φαρμάκων και τροφίμων μπορούν να αποδειχτούν ιδιαίτερα τοξικά κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας συνοδεύουν και αρκετές φορές κυριαρχούν στην κλινική εικόνα τέτοιων δηλητηριάσεων. Η λήψη αερίων αίματος επιβάλλεται σε κλινική υποψία τοξικότητας από φάρμακα ή άλλες ουσίες και παρέχει συχνά σημαντικές κλινικές πληροφορίες, χρήσιμες στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

10. Βιβλιογραφία

1. Wikipedia: Toxin
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics, 12th edition. Drug Toxicity and Poisoning.
3. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med 2014; 371(19): 1821-1831.
4. Kraut J, Madias N. Lactic acidosis. N Engl J Med 2015; 372(11): 1078-1079.
5. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics,

12th edition. Drug therapy of depression and anxiety disorders.

6. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. metabolic acidosis: Acid gain Types, p.173.

7. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emerg Med J 2001; 18(4): 236-241.

8. Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in emergency medicine network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. Emerg Med J 2011; 28(4): 347-368.

9. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. Semin Dial 2014; 27(4): 381-389.

10. Sebastiani G, Pantopoulos K. Disorders associated with systemic or local iron overload: from pathophysiology to clinical practice. Metalomics 2011; 3(10): 971-986.

11. Tenenbein M. Toxicokinetics and toxicodynamics of iron poisoning. Toxicol Lett 1998; 102-103: 653-656.

12. Mann KV, Picciotti MA, Spevack TA, Durbin DR. Management of acute iron overdose. Clin Pharm 1989; 8(6): 428-440.

13. Eizadi-Mood N. Nalidixic acid overdose and metabolic acidosis. CJEM 2006; 8(2): 78.

14. Suganthi AR, Ramanan AS, Pandit N, Yeshwanth M. Severe metabolic acidosis in nalidixic acid overdosage. Indian Pediatr 1993; 30(8): 1025-1026.

15. Nogué S, Bertrán A, Mas A, Nadal P, Anguita A, Millá J. Metabolic acidosis and coma due to an overdose of nalidixic acid. Intensive Care Med 1979; 5(3): 141-142.

16. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology. Metabolic Acidosis: Acid Gain Types, p. 182.

17. Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol 2013; 43(4): 363-390.

18. Zar T, Graeber C, Perazella MA. Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. Semin Dial 2007; 20(3): 217-219.

19. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Metabolic acidosis: Acid Gain Types, p. 176.

20. Nelson D, Cox M. Lehninger principles of biochemistry. Chapters 1416; 17.

21. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Alcoholic Ketoacidosis.
22. Dudley J, Rogers R, Sealy L. Renal consequences of parenteral nutrition. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(3): 375-385.
23. Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 4): 113-117.
24. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336(7659): 1495-1498.
25. Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1(8): 1019-1027.
26. Taher SM, Anderson RJ, McCartney R, Popovtzer MM, Schrier RW. Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". *N Engl J Med* 1974; 290(14): 765-768.
27. Dickson RP, Luks AM. Toluene toxicity as a cause of elevated anion gap metabolic acidosis. *Respir Care* 2009; 54(8): 1115-1117.
28. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2): 292-309.
29. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM* 2014; 107(4): 261-269.
30. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 12th edition. Aminoglycosides.
31. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(5): 1003-1012.
32. Ghiculescu RA, Kubler PA. Aminoglycoside-associated Fanconi syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(6): e89-e93.
33. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. *Drug Saf* 2013; 36(4): 217-230.
34. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005; 99(4): 105-110.
35. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995; 18(2): 321-336.
36. Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxi-

cation-Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31: 260-266.

37. Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1494-1503.

38. Mendoza J, Legido J, Rubio S, Gisbert JP. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(1): 9-20.

39. Patel V, Nicar M, Emmett M, et al. Intestinal and renal effects of low-volume phosphate and sulfate cathartic solutions designed for cleansing the colon: pathophysiological studies in five normal subjects. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 953-965.

40. Lira A, Pinsky MR. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 38.

41. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61(12): 1444-1461.

42. Omron EM, Omron RM. A physicochemical model of crystalloid infusion on acid-base status. *J Intensive Care Med* 2010; 25(5): 271-280.

43. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. *Metabolic alkalosis*, p. 202.

44. Dzik WH, Kirkley SA. Citrate toxicity during massive blood transfusion. *Transfus Med Rev* 1988; 2(2): 76-94.

45. Medarov BI. Milk-alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(3): 261-267.

46. Makino T. 3-Monoglucuronyl glycyrrhretinic acid is a possible marker compound related to licorice-induced pseudoaldosteronism. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(6): 898-902.

47. Sircus W. Carbenoxolone sodium. *Gut* 1972; 13(10): 816-824.

48. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(4): 125-138.

49. Cabizuca SV, Desser KB. Carbenicillin-associated hypokalemic alkalosis. *JAMA* 1976; 236(8): 956-957.

50. Brunner FP, Frick PG. Hypokalaemia, metabolic alkalosis, and hypernatraemia due to "massive" sodium penicillin therapy. *Br Med J* 1968; 4(5630): 550-552.

51. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and

metabolic alkalosis. Indian J Pharmacol 2011; 43(5): 609-610.

52. Halperin, Kamel & Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Metabolic alkalosis, p. 213.

53. Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics, 12th edition. Hypnotics and Sedatives.

54. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 1241-152.

55. White J, Warrell D, Eddleston M, Currie BJ, Whyte IM, Isbister GK. Clinical toxicology-where are we now? J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41(3): 263-276.

56. Isnard Bagnis C, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. Am J Kidney Dis 2004; 44(1): 1-11.

Ερωτήσεις

1. Ποια από τις παρακάτω τοξίνες προκαλεί μεταβολική οξέωση, η οποία διορθώνεται με χορήγηση ριβοφλαβίνης;

- α) Σίδηρος;
- β) Πενικιλίνη;
- γ) Τολουένιο;
- δ) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά;

2. Ποια από τις παρακάτω τοξίνες προκαλεί D-γαλακτική οξέωση;

- α) Βανκομυκίνη;
- β) *Propylene glycol*;
- γ) Αιθανόλη;
- δ) *Toripamate*;
- ε) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά;

3. Ποιο είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού του τολουενίου;

- α) Βενζοϊκό οξύ;
- β) Παρααμινοϊππουρικό οξύ;
- γ) Γαλακτικό οξύ;
- δ) β-υδροξυβουτυρικό οξύ;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

4. Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί βασικό διαγνωστικό εύρημα του συνδρόμου Fanconi;

- α) Γλυκοζουρία;
- β) Ουρικοζουρία;
- γ) Καλιουρία;
- δ) Πολυουρία;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

5. Ποια βενζοδιαζεπίνη μπορεί να αποβεί θανατηφόρα ακόμη και χωρίς συγχρόνηση αιθανόλης;

- α) Αλπραζολάμη;
- β) Λοραζεπάμη;
- γ) Μιδαζολάμη;
- δ) Διαζεπάμη;
- ε) Χλωροδιαζεποξίδη;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. β
- 3. ε
- 4. α
- 5. γ

Σπάνιες δηλητηριάσεις και οξεοβασικές διαταραχές

Ελένη Φράγκου

Νεφρολόγος, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών

Ακαδημίας Αθηνών

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μεταβολική οξέωση από σπάνιες δηλητηριάσεις
 - 2.1. Νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση
 - 2.1.1. Τοξικότητα από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη
 - 2.1.2. Πυρογλουταμική οξέωση λόγω τοξικότητας από ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη)
 - 2.1.3. Γαλακτική οξέωση τύπου Α λόγω δηλητηρίασης από μονοξειδίο του άνθρακα
 - 2.1.4. Γαλακτική οξέωση τύπου Β λόγω τοξικότητας από λινεζολίδη, προποφόλη και ισονιαζίδη
 - 2.2. Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
 - 2.2.1. Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ τύπου ΙΙ) από ιφωσφαμίδη, οχαπλαιν και cis-platin, αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνη, αντιρετροϊκά και βαρέα μέταλλα
 - 2.2.2. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ τύπου Ι) από αμφοτερικίνη Β ή έκθεση σε τολουόλιο
 - 2.3. Αναπνευστική οξέωση από σπάνιες δηλητηριάσεις
 - 2.3.1. Δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικούς εστέρες
 - 2.3.2. Τοξικότητα από οπιοειδή
 - 2.4. Μικτές οξεοβασικές διαταραχές από σπάνιες δηλητηριάσεις
 - 2.4.1. Τοξικότητα από σαλικυλικά
 - 2.4.2. Τοξικότητα από κοκαΐνη
3. Συμπεράσματα
4. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η τοξικότητα από μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη προκαλεί μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων

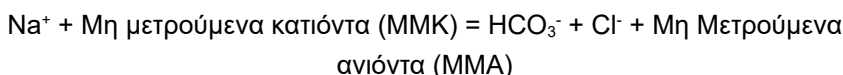
- Η ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη) προκαλεί πυρογλουταμική οξέωση
- Η δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα προκαλεί μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων
- Η αμφοτεरिकίνη Β προκαλεί νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου Ι
- Η τοξικότητα από σαλικυλικά προκαλεί μικτή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναπνευστική αλκάλωση

1. Εισαγωγή

Στον οργανισμό, η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας - δηλαδή της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου $[H^+]$ σε σταθερά επίπεδα - είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας αφού, κάθε μεταβολή της συγκέντρωσης των H^+ συνοδεύεται από πρόσληψη ή αποβολή H^+ από τις πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα την τροποποίηση του φορτίου, της μοριακής δομής και της λειτουργίας τους. Σκοπός του κεφαλαίου είναι η περιγραφή των οξεοβασικών διαταραχών (ΟΒΔ) που παρατηρούνται σε σπάνιες δηλητηριάσεις. Οι συνήθεις δηλητηριάσεις περιγράφονται σε άλλο κεφάλαιο.

2. Μεταβολική οξέωση από σπάνιες δηλητηριάσεις

Στον οργανισμό, για διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας, τα ανιόντα είναι ίσα με τα κατιόντα. Επομένως, στο πλάσμα



και το χάσμα ανιόντων πλάσματος είναι:

$$\text{Χάσμα ανιόντων (ΧΑ)} = \text{ΜΜΑ} - \text{ΜΜΚ} = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Αντίστοιχα, στα ούρα

$$Na^+ + K^+ + \text{ΜΜΚ} = Cl^- + \text{ΜΜΑ}$$

$$\text{ΧΑ ούρων (ΧΑΟ)} = Na^+ + K^+ - Cl^- = \text{ΜΜΑ} - \text{ΜΜΚ}$$

Μεταβολική οξέωση παρατηρείται σε καταστάσεις προσθήκης οξέος ή απώλειας βάσης από τον οργανισμό. Εάν το ανιόν που συνοδεύει την περίσσεια των H^+ είναι το Cl^- , τότε η μεταβολική οξέωση είναι υπερχλωραιμική με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Αν το ανιόν που συνοδεύει την περίσσεια των H^+ είναι MMA , τότε η οξέωση είναι νορμοχλωραιμική με αυξημένο χάσμα ανιόντων.

2.1. Νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση

2.1.1. Τοξικότητα από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη

Η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη είναι αλκοόλες που απαντώνται κυρίως σε αντιψυκτικά, υγρά καθαριστήρων, καθαριστικά, βερνίκια και άλλα διαλύματα. Δηλητηρίαση παρατηρείται μετά από εισπνοή, δερματική επαφή ή πόση στα πλαίσια ατυχήματος, αντικατάστασης αλκοόλ ή απόπειρας αυτοκτονίας.

Παθογένεια Η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη είναι σχετικά μη τοξικές και προκαλούν μέθη λόγω καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Όμως, η οξειδωση της μεθανόλης από την αλκοολική αφυδρογονάση και στη συνέχεια την αφυδρογανάση αλδευδών οδηγεί στη δημιουργία μυρμηκικού οξέος (formate)¹, το οποίο αποτελεί τοξικό μεταβολίτη που προκαλεί βλάβη του αμφιβληστροειδούς και ισχαιμική ή αιμορραγική βλάβη λευκής ουσίας και βασικών γαγγλίων. Αντίστοιχα, η οξειδωση της αιθυλενογλυκόλης από την αλκοολική αφυδρογονάση και στη συνέχεια την αφυδρογανάση αλδευδών οδηγεί στη δημιουργία γλυκολικού (glycolate), γλυοξλικού (glyoxylate) και οξαλικού (oxalate) οξέος, τα οποία αποτελούν τοξικούς μεταβολίτες του νεφρού. Συγκεκριμένα, οι μεταβολίτες αυτοί προκαλούν σωληναριακή βλάβη και δημιουργία οξαλικών κρυστάλλων²⁻⁴.

Η προσθήκη των οξέων αυτών, που αποτελούν MMA , στον οργανισμό δημιουργεί μεταβολική οξέωση με εκσημασμένο XA^5 . Η οξέωση αυξάνει τη διαπερατότητα των κυττάρων στους τοξικούς μεταβολίτες, με αποτέλεσμα την περαιτέρω καταστολή του ΚΝΣ, την υποξία και την επιδείνωση της οξέωσης. Η θανατηφόρος δόση είναι 1 gr/kgΣΒ (τα διαλύματα περιέχουν περίπου 0,5 gr/ml).

Συμπτώματα και σημεία Η πρόσληψη μεθανόλης ή αιθυλενογλυκόλης οδηγεί αρχικά σε οξεία μέθη και στη συνέχεια σε μία ασυμπτωματική περίοδο διάρκειας 24-36 ωρών.

Ακολούθως, η μεθανόλη προκαλεί θάμβος όρασης, κεντρικά σκοτώματα, τύφλωση και κλινική εικόνα προσομοιάζουσα με νόσο Parkinson. Χαρακτηριστικά είναι τα σημεία της μυδρίασης, του οιδήματος του αμφιβληστροειδούς και της υπεραιμίας του οπτικού δίσκου. Η αιθυλενογλυκόλη προκαλεί άλγος στην οσφύ, αιματουρία, και ολιγουρία. Η δημιουργία οξαλικού ασβεστίου στα σωληνάρια μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία και σε εμφάνιση τετανίας.

Ταυτόχρονα, ο ασθενής παρουσιάζει τα συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, συμπτώματα καρδιοαναπνευστικά και νευρολογικά. Παρατηρείται υπέρπνοια (με αύξηση κυρίως του βάθους της αναπνοής, αναπνοή Kussmaul), ταχύπνοια και δύσπνοια. Η βαριά οξέωση αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας, μειώνει την καρδιακή συσταλτικότητα και έχει αρνητική ινότροπο δράση. Τα νευρολογικά συμπτώματα κυμαίνονται από τον λήθαργο μέχρι το κώμα.

Η σοβαρή δηλητηρίαση οδηγεί σε πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια, εγκολασμό εγκεφάλου και θάνατο.

Εργαστηριακά ευρήματα Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντிரροπείται από μείωση της PaCO_2 . Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg.

Το ΧΑ στο πλάσμα είναι αυξημένο και το Cl^- φυσιολογικό, ενώ τα επίπεδα μεθανόλης ή αιθυλενογλυκόλης είναι αυξημένα.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, το ωσμωτικό χάσμα είναι <10 mOsm/kg. Στη δηλητηρίαση με μεθανόλη η αιθυλενογλυκόλη, το ωσμωτικό χάσμα είναι αυξημένο εξαιτίας της διαφοράς μεταξύ της μετρούμενης και της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας. Η πρόσληψη 100 mg/dl μεθανόλης αυξάνει το ωσμωτικό χάσμα κατά 32 mOsm/kg και αντίστοιχα, της αιθυλενογλυκόλης κατά 16 mOsm/kg.

Σε δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη παρατηρούνται κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου στη γενική εξέταση ούρων.

Θεραπεία Η θεραπεία πρέπει να γίνει ανεξάρτητα από τα επίπεδα των ουσιών στο αίμα. Αρχικά, εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία αίματος. Η αναρρόφηση από το στομάχι θα βοηθήσει μόνο εάν γίνει μία ώρα από την πρόσληψή τους ενώ, η χορήγηση ενεργού άνθρακα και ή ιππεκακουάνας δεν χρησιμοποιούνται (διότι δεν συνδέονται με

τον άνθρακα).

Σε ασθενείς με $\text{pH} < 7,3$ χορηγούνται ενδοφλέβια (ΕΦ) NaHCO_3 με ρυθμό έγχυσης 1-2 mEq/kgΣΒ με στόχο τη διατήρηση του $\text{pH} > 7,35^{6-7}$.

Σε κάθε ασθενή με υπόνοια δηλητηρίασης με μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη συστήνεται αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης, ώστε να μειωθεί ο μεταβολισμός των ουσιών αυτών στους τοξικούς μεταβολίτες. Η αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης επιτυγχάνεται με την ΕΦ χορήγηση φομεπιζόλης⁸⁻⁹. Η δόση εφόδου είναι 15 mg/kgΣΒ και η δόση συντήρησης είναι 10 mg/kgΣΒ κάθε 12 ώρες για 48 ώρες. Εάν η φομεπιζόλη δεν είναι διαθέσιμη τότε χορηγείται ΕΦ αιθανόλη¹⁰. Η δόση εφόδου είναι 800 mg/kgΣΒ σε 10% v/v D/W 5% και η δόση συντήρησης είναι 80-160 ml/ώρα. Ταυτόχρονα, χορηγείται σαν συμπαράγοντας leucovorin 50 mg ΕΦ ή φυλικό οξύ 50 mg ΕΦ κάθε 6 ώρες.

Η αιμοκάθαρση αποτελεί την καλύτερη μέθοδο απομάκρυνσης, τόσο της μεθανόλης και αιθυλενογλυκόλης, όσο και των τοξικών μεταβολιτών τους. Χρησιμοποιείται φίλτρο μεγάλης επιφάνειας ($>1,5 \text{ m}^2$) και η ροή αίματος πρέπει να είναι $>300 \text{ ml/min}$. Η διάρκεια της αιμοκάθαρσης προσδιορίζεται από τον τύπο: $-V \ln (5/A)/0,06k$, όπου V είναι το ολικό H_2O του οργανισμού, A είναι η αρχική συγκέντρωση αλκοόλης σε mmol/L και k είναι το 80% της κάθαρσης ουρίας του φίλτρου σε ml/min στην αντίστοιχη ροή αίματος⁸.

2.1.2. Πυρογλουταμική οξέωση λόγω τοξικότητας από ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη)

Η ακεταμινοφαίνη (N-ακετυλ-p-αμινοφαινόλη ή παρακεταμόλη) είναι το πλέον διαδεδομένο αντιπυρετικό-αναλγητικό φάρμακο. Είναι ιδιαίτερα ασφαλής σε θεραπευτικές δόσεις, όμως, η υπερδοσολογία της οδηγεί σε θανατηφόρο ηπατική νέκρωση. Στις ΗΠΑ, η τοξικότητα ακεταμινοφαίνης αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από υπερδοσολογία φαρμάκου¹³.

Παθογένεια Η θεραπευτική δόση είναι 325-1000 mg κάθε 4-6 ώρες και η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 gr. Τοξικότητα μπορεί να παρατηρηθεί με δόσεις $>12 \text{ gr}$ την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση $>350 \text{ mg/kgΣΒ}$ εμφανίζουν σοβαρή ηπατική τοξικότητα με αύξηση των τρανσαμινασών $>1000 \text{ IU/L}^{14,15}$.

Σε θεραπευτικές δόσεις, το 90% της ακεταμινοφαίνης συνδέεται με

θειικό και γλυκουρονίδιο στο ήπαρ, το 2% αποβάλλεται στα ούρα και το υπόλοιπο ποσοστό οξειδώνεται από το κυτόχρωμα P450 στην τοξική N-ακετυλ-βενζοκινονιμίνη (NAPQI). Η NAPQI συνδέεται ταχέως με την γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα¹⁶⁻¹⁹.

Σε τοξικές δόσεις, παρατηρείται κορεσμός των οδών σύζευξης με θειικό και γλυκουρονίδιο, με αποτέλεσμα τον αυξημένο μεταβολισμό της ακεταμινοφαίνης σε NAPQI. Όταν εξαντληθεί η γλουταθειόνη, η NAPQI αλληλεπιδρά με τα ηπατοκύτταρα προκαλώντας οξειδωτική κυτταρική βλάβη και ηπατοκυτταρική νέκρωση²⁰. Ταυτόχρονα, στον κύκλο του γ-γλουταμιλικού οξέος, η εξάντληση της γλουταθειόνης οδηγεί στη μετατροπή του γλουταμιλικού οξέος σε πυρογλουταμικό οξύ (5-οξοπρολίνη).

Συμπτώματα και σημεία Η κλινική εικόνα διακρίνεται σε 4 στάδια. Στο στάδιο I (0,5-24 ώρες από την πρόσληψη) ο ασθενής παρουσιάζει ναυτία, ωχρότητα, εφίδρωση, λήθαργο και κακουχία²¹. Στο στάδιο II (24-72 ώρες) παρατηρείται άλγος στο δεξί υποχόνδριο, ηπατομεγαλία, ευαισθησία στην ψηλάφηση του ήπατος και ολιγουρία. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν παγκρεατίτιδα²². Στο στάδιο III (72-96 ώρες) παρατηρούνται ίκτερος, εικόνα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας με σύγχυση, συμπτώματα υπογλυκαιμίας και αιμορραγική διάθεση. Οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται στο 25% λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Οι περισσότεροι θάνατοι παρατηρούνται στο στάδιο αυτό εξαιτίας πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας²³. Όσοι επιβιώσουν εισέρχονται στο στάδιο IV (4 ημέρες-2 βδομάδες) που αποτελεί το στάδιο ανάρρωσης. Η παραμονή ηπατικής δυσλειτουργίας δεν είναι συχνή²⁴.

Ταυτόχρονα, ο ασθενής παρουσιάζει τα συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, συμπτώματα καρδιοαναπνευστικά και νευρολογικά. Όπως προαναφέρθηκε, παρατηρείται υπέρπνοια (με αύξηση κυρίως του βάθους της αναπνοής, αναπνοή Kussmaul), ταχύπνοια και δύσπνοια. Η βαριά οξέωση αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας, μειώνει την καρδιακή συσταλτικότητα και έχει αρνητική ινóτροπο δράση. Τα νευρολογικά συμπτώματα κυμαίνονται από το λήθαργο μέχρι το κώμα.

Εργαστηριακά ευρήματα Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντிரροπείται από μείωση της PaCO_2 . Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg. Το ΧΑ στο πλάσμα είναι αυξημένο και

το Cl^- φυσιολογικό, ενώ τα επίπεδα ακεταμινοφαίνης είναι αυξημένα.

Παρατηρείται τρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, υπογλυκαιμία και αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Στη γενική ούρων παρατηρούνται πρωτεϊνουρία, αιματουρία και κοκκώδεις κύλινδροι.

Θεραπεία Σε ασθενή που έλαβε $>7,5 \text{ gr}$ ακεταμινοφαίνης τις τελευταίες 4 ώρες χορηγείται ενεργός άνθρακας 1 gr/kgSB (μέγιστη δόση 50 gr) από το στόμα. Σ' όλους τους ασθενείς συστήνεται χορήγηση ακετυλοκουστεΐνης κατά προτίμηση πριν ακόμη παρατηρηθεί τρανσαμινασαιμία. Η ακυτυλεκουστεΐνη²⁵⁻²⁷ μπορεί να χορηγηθεί είτε ΕΦ, είτε p.o.s, με ίδια αποτελέσματα. Το πρωτόκολλο της ΕΦ χορήγησης διαρκεί 20 ώρες. Η αρχική δόση είναι 150 mg/kgSB σε 60 min . Στη συνέχεια χορηγούνται $12,5 \text{ mg/kgSB/ώρα}$ σε 4 ώρες και ακολούθως $6,25 \text{ mg/kgSB/ώρα}$ σε 16 ώρες. Το πρωτόκολλο της p.o.s χορήγησης διαρκεί 72 ώρες. Η αρχική δόση είναι 140 mg/kgSB και στη συνέχεια χορηγούνται 70 mg/kgSB κάθε 4 ώρες για συνολικά 17 δόσεις.

2.1.3. Γαλακτική οξέωση τύπου Α λόγω δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα άοσμο, άχρωμο, άγευστο μη ερεθιστικό αέριο που δημιουργείται από την καύση υδρογονανθράκων. Η περιεκτικότητα της ατμόσφαιρας σε CO είναι $<0,001\%$ και αυξάνεται σε αστικές περιοχές και κλειστούς χώρους. Πηγές CO είναι τα δυσλειτουργούντα συστήματα θέρμανσης (για παράδειγμα καυστήρες πετρελαίου, σχάρες ξυλάνθρακα, γεννήτριες βενζίνης) και οχήματα που λειτουργούν σε κλειστούς χώρους. Η δηλητηρίαση από CO προκαλείται μετά από εισπνοή του. Το CO δεσμεύεται στην αιμοσφαιρίνη με μεγαλύτερη συγγένεια από ότι το O_2 , σχηματίζοντας την καρβοξυαιμοσφαιρίνη που διαταράσει τη μεταφοράς του O_2 στους περιφερικούς ιστούς. Στις ΗΠΑ, η δηλητηρίαση από CO ευθύνεται για 5000-6000 θανάτους το έτος. Η θνητότητα της δηλητηρίασης είναι 40%.

Παθολογения Το CO διαχέεται ταχέως από τα πνευμονικά τριχοειδή και δεσμεύεται στο σίδηρο της αίμης με συγγένεια 240 φορές μεγαλύτερη από αυτή του O_2 . Η δέσμευση αυτή προκαλεί αλλοστερική τροποποίηση της δομής της αίμης, εμποδίζοντας την απελευθέρωση του O_2 στους περιφερικούς ιστούς και μετατοπίζοντας την καμπύλη της οξυαιμοσφαιρίνης προς

τα αριστερά. Επιπρόσθετα, 10-15% του CO είναι εξαγγειακό και δεσμεύεται στη μυοσφαιρίνη, στα κυτοχρώματα και στην αναγωγή NADPH οδηγώντας σε διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στο μιτοχόνδριο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εκσημασμένη ιστική υποξία, τον αναερόβιο μεταβολισμό, τη δημιουργία γαλακτικού οξέος και την εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης τύπου A²⁸⁻³⁰.

Συμπτώματα και σημεία Το συνηθέστερο σύμπτωμα της δηλητηρίασης από CO είναι η κεφαλαλγία. Παρατηρείται κακουχία, ναυτία, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, αιμορραγικά έμφρακτα εγκεφάλου ή κώμα^{31,32}. Ταυτόχρονα, ο ασθενής παρουσιάζει τα συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, συμπτώματα καρδιοαναπνευστικά και νευρολογικά. Παρατηρείται υπέρπνοια (με αύξηση κυρίως του βάθους της αναπνοής, αναπνοή Kussmaul), ταχύπνοια και δύσπνοια. Παρατηρείται μυοκαρδιακή βλάβη και κοιλιακή αρρυθμία³³.

Στο 40% των περιστατικών, 3-240 ημέρες μετά τη δηλητηρίαση, εμφανίζεται το *καθυστερημένο νευροψυχιατρικό σύνδρομο*, το οποίο χαρακτηρίζεται από μεταβολή στη συμπεριφορά, κινητικές διαταραχές και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να διατηρηθεί για πάνω από ένα έτος³⁴.

Εργαστηριακά ευρήματα Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντρωπείται από μείωση της PaCO_2 . Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg. Το ΧΑ στο πλάσμα είναι αυξημένο και το Cl^- φυσιολογικό, ενώ τα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης και γαλακτικού οξέος είναι αυξημένα. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η PaO_2 είναι φυσιολογική αφού, η PaO_2 αντιστοιχεί στο O_2 που είναι διαλυμένο στο αίμα, διαδικασία που δεν επηρεάζεται από το CO. Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση των καρδιακών ενζύμων.

Θεραπεία Ο ασθενής απομακρύνεται από την πηγή CO και εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία αίματος. Χορηγείται O_2 100% με μάσκα επανεισπνοής. Σε πτώση του επιπέδου συνείδησης, γίνεται διασωλήνωση. Ως προς τη χορήγηση υπερβαρικού O_2 υπάρχει διχογνωμία. Γενικά, συστήνεται θεραπεία με υπερβαρικό O_2 σε περιπτώσεις όπου το $\text{CO} > 25\%$ ή σε έγκυες με $\text{CO} > 20\%$, σε απώλεια συνείδησης, σε βαριά μεταβολική οξέωση με $\text{pH} < 7,1$ και σε βλάβη τελικού οργάνου (ηλε-

κτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, προκάρδιο άλγος, διαταραχή επιπέδου συνείδησης)^{35,36}.

2.1.4. Γαλακτική οξέωση τύπου Β λόγω τοξικότητας από λινεζολίδη, προποφόλη και ισονιαζίδη

Παθογένεια Η λινεζολίδη είναι αντιβιοτικό της οικογένειας των οξαζολιδινονών που καλύπτει κυρίως Gram θετικούς μικροοργανισμούς ανθεκτικούς σε άλλα αντιβιοτικά. Αναστέλει την μιτοχονδριακή πρωτεϊνική σύνθεση προκαλώντας μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και γαλακτική οξέωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης είναι χρονοεξαρτώμενος ενώ, έχουν περιγραφεί πολυμορφισμοί του μιτοχονδριακού 16S ριβοσωμιακού RNA (λ.χ. A1036G) που σχετίζονται με την εμφάνιση της γαλακτικής οξέωσης³⁵.

Η **προποφόλη** είναι ταχείας δράσης ΕΦ αναισθητικό. Υψηλές δόσεις (>4 mg/kgΣΒ/ώρα), παρατεταμένη χορήγηση (>48 ώρες), συγχορήγηση με κορτικοειδή ή αγγειοσυσπαστικά και η ηλικία <18 ετών αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου έγχυσης προποφόλης (propofol infusion syndrome, PRIS). Η προποφόλη παρεμβαίνει στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και το μεταβολισμό των λιπιδίων και προκαλεί γαλακτική οξέωση³⁵.

Η **ισονιαζίδη** είναι ένα αντιβιοτικό κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Προκαλεί λειτουργική ανεπάρκεια πυριδοξίνης (βιταμίνη Β6) και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Η έλλειψη GABA εκδηλώνεται με επιληπτικές κρίσεις και παραγωγή γαλακτικού οξέος³⁶⁻³⁸.

Συμπτώματα και σημεία Ο ασθενής παρουσιάζει τα συμπτώματα της μεταβολικής οξέωσης που ήδη αναφέρθηκαν. Παράλληλα, παρατηρούνται οι παρενέργειες του αντίστοιχου φαρμάκου. Η λινεζολίδη σχετίζεται με ναυτία, εμέτους, διάρροιες και θρομβοπενία. Η προποφόλη συσχετίζεται με ηπατομεγαλία, ραβδομυόλυση, ολιγουρία και μυοκαρδιακή βλάβη. Η ισονιαζίδη προκαλεί επιληπτικές κρίσεις και ηπατοτοxicότητα με ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος και ίκτερο. Επίσης, η ισονιαζίδη προκαλεί νευροτοξικότητα που παρουσιάζεται με αιμωδίες και καυσalgίες άκρων.

Εργαστηριακά ευρήματα Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέν-

ντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντιρροπείται από μείωση της PaCO_2 . Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg. Το ΧΑ στο πλάσμα είναι αυξημένο και το Cl^- φυσιολογικό, ενώ τα επίπεδα γαλακτικού οξέος είναι αυξημένα.

Συνυπάρχει θρομβοπενία, τρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη ουρία και κρεατινίνη και αύξηση καρδιακών ενζύμων.

Θεραπεία Τα φάρμακα διακόπτονται και αντιμετωπίζεται η μεταβολική οξέωση. Στην περίπτωση της τοξικότητας από ισονιαζίδη, εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία. Χορηγείται ενεργός άνθρακας 1 gr/kgΣΒ από το στόμα ή από ρινογαστρικό καθετήρα μόνο σε ασθενείς που προσέρχονται 1-2 ώρες μετά τη λήψη της. Χορηγείται πυριδοξίνη 1 gr ΕΦ για κάθε gr ισονιαζίδης που ελήφθη. Εάν η δόση της ισονιαζίδης που ελήφθη δεν είναι γνωστή, τότε χορηγούνται 5 gr ΕΦ. Οι επιληπτικές κρίσεις αντιμετωπίζονται 1-2 mg λοραζεπάμης ΕΦ κάθε 5 min³⁵⁻³⁸.

2.2. Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση

2.2.1. Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ τύπου II) από ιφωσφαμίδη, oxaplatin και cis-platin, αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνη, αντιρετροϊκά και βαρέα μέταλλα

Παθογένεια Η **ιφωσφαμίδη** είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας, συνθετικό ανάλογο της κυκλοφωσφαμίδης. Οι ενεργοί μεταβολίτες της αναστέλλουν την NADH του σωληναρίου, παρεμβαίνοντας στο μηχανισμό μεταφοράς μορίων στο εγγύς σωληνάριο, προκαλώντας σύνδρομο Fanconi με γλυκοζουρία, αμινοξουρία, φωσφατουρία και ΝΣΟ τύπου II. Οι **oxaplatin και cis-platin** είναι χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που εμφανίζουν άμεση κυτταροτοξική δράση στο S3 και στο εσπειραμένο τμήμα του εγγύς σωληναρίου. Καταστέλλουν την έκφραση των νατριοεξαρτώμενων μεταφορέων Na^+ , προκαλώντας σύνδρομο Fanconi και ΝΣΟ τύπου II και αναστέλλουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων PPAR- α , οδηγώντας σε οξείδωση λιπαρών οξέων και σωληναριακό κυτταρικό θάνατο. Με παρόμοιο μηχανισμό προκαλούν σύνδρομο Fanconi και ΝΣΟ τύπου II οι **αμινογλυκοσίδες** (κυρίως η γενταμικίνη), τα **αντιρετροϊκά φάρμακα** (κυρίως οι tenofovir, adefovir και cidofovir) και η **τετρακυκλίνη**. Τα βαρέα μέταλλα, όπως το **κάδμιο**, ο **μόλυβδος** και ο **υδράργυρος** συσσωρεύονται με ενδοκυττάρωση στο εγ-

γύς σωληναριακό κύτταρο, επάγοντας την απελευθέρωση των ιόντων τους στο κυτταρόπλασμα. Η δημιουργία ελευθέρων ριζών O_2 προκαλεί εγγύς σωληναριακή δυσλειτουργία με σύνδρομο Fanconi και ΝΣΟ τύπου II³⁵.

Συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα Η μεταβολική οξέωση που προκαλείται δεν είναι βαριά, επομένως δεν παρατηρούνται ιδιαίτερα σημεία και συμπτώματα.

Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντிரροπείται από μείωση της $PaCO_2$. Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της $PaCO_2$ κατά 1,2 mmHg. Παρατηρείται φυσιολογικό ΧΑ στο πλάσμα, υψηλό Cl^- , χαμηλό K^+ και εξαιτίας της αύξησης του NH_4^+ στα ούρα, αρνητικό ΧΑ ούρων. Εξαιτίας του συνδρόμου Fanconi παρατηρείται γλυκοζουρία, φωσφατουρία και αμινοξυουρία. Το pH των ούρων είναι <5,5.

Θεραπεία Γίνεται διακοπή των φαρμάκων ή τροποποίηση της δόσης τους και ο ασθενής απομακρύνεται από την πηγή των βαρέων μετάλλων. Η μεταβολική οξέωση είναι ήπια και θεραπεία αλκαλοποίησης με κιτρικό K^+ γίνεται κυρίως σε περιπτώσεις με $HCO_3^- < 18$ mEq/L³⁵.

2.2.2. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ τύπου I) από αμφοτερικίνη B ή έκθεση σε τολουόλιο

Παθογένεια Η αμφοτερικίνη B είναι ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο που κυκλοφορεί, είτε διαλυτή στο διοξυχολικό, είτε λιποσωμιακή, ώστε να παγιδεύεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα χωρίς να μεταφέρεται σε κύτταρα που περιέχουν χοληστερόλη λ.χ. σε νεφρικά κύτταρα. Η αμφοτερικίνη B αυξάνει την κυτταρική διαπερατότητα, δημιουργεί διαταραχή κλίσης (gradient defect) και επάγει την παθητική έκκριση K^+ και τη μείωση της αποβολής H^+ στον άπω νεφρώνα. Ταυτόχρονα, προκαλεί αντίσταση στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης και μειωμένη επαναρρόφηση Mg^{2+} ³⁹⁻⁴¹.

Το **τολουόλιο** είναι ένας οργανικός υδρογονάνθρακας που δημιουργείται κατά την παραγωγή της βενζίνης. Χρησιμοποιείται ως διαλύτης σε βαφές, μελάνια εκτυπωτών, κόλλες κ.ά. Τοξικότητα προκαλείται από την εισπνοή του. Το τολουόλιο αναστέλλει την έκκριση H^+ από τον άπω νεφρώνα και, μεταβολίζεται σε ιππουρικό και βενζοϊκό οξύ που αποβάλλονται ως άλατα.

Συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα Η μεταβολική οξέωση που προκαλείται δεν είναι βαριά, επομένως δεν παρατηρούνται ιδιαίτερα σημεία και συμπτώματα εξαιτίας της οξέωσης. Η τοξικότητα από το λουούλιο προκαλεί συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως αταξία, αποπροσανατολισμό, διαταραχές λόγου, κεφαλαλγία και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Επίσης προκαλεί συμπτώματα από τα καρδιαγγειακά σύστημα όπως μυοκαρδίτιδα, αρρυθμία, παράταση του QT και έμφραγμα.

Ο ασθενής εμφανίζει στα αέρια αίματος εικόνα μεταβολικής οξέωσης δηλαδή, μείωσης του pH με μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία αντirroπείται από μείωση της PaCO_2 . Για κάθε μείωση κατά 1 mEq/L της συγκέντρωσης των HCO_3^- παρατηρείται μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg. Παρατηρείται φυσιολογικό ΧΑ στο πλάσμα, υψηλό Cl^- , χαμηλό K^+ και εξαιτίας της αύξησης του NH_4^+ στα ούρα, αρνητικό ΧΑ ούρων. Το pH των ούρων είναι $>5,5$.

Θεραπεία Η διακοπή της αμφοτερικίνης Β οδηγεί σε πλήρη υποχώρηση της ΝΣΟ. Η μεταβολική οξέωση είναι ήπια και θεραπεία αλκαλοποίησης με κιτρικό K^+ γίνεται κυρίως σε περιπτώσεις με $\text{HCO}_3^- < 18$ mEq/L. Η θεραπεία της τοξικότητας από το λουούλιο είναι υποστηρικτική³⁹⁻⁴¹.

2.3. Αναπνευστική οξέωση από σπάνιες δηλητηριάσεις

2.3.1. Δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικούς εστέρες

Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες είναι ισχυροί αναστολείς της χολινεστεράσης. Τοξικότητα παρατηρείται μετά από εισπνοή, δερματική επαφή ή πόση. Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες χρησιμοποιούνται ως εντομοκτόνα ενώ, στην ιατρική, χρησιμοποιούνται για αναστολή νευρομυικού αποκλεισμού από νεοστιγμίνη ή πυριδοστιγμίνη και στη θεραπεία του γλαυκώματος, της μυασθένειας Gravis και της νόσου Alzheimer. Τοξικότητα παρατηρείται μετά από βρώση μολυσμένων φρούτων, σίτου ή ελαίου, μετά από επαφή με μολυσμένα ρούχα ή σε απόπειρα αυτοκτονίας⁴².

Παθογένεια Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες απορροφώνται από το δέρμα, τους πνεύμονες και το γαστρεντερικό. Δεσμεύονται και καταστέλλουν την ακετυλοχολινεστεράση, το ένζυμο που υδρολύει την ακετυλοχολίνη σε χολίνη και οξικό οξύ. Η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης οδηγεί στη συσσώρευση της ακετυλοχολίνης στις νευρωνικές συνάψεις

και στις νευρομυικές συνάψεις. Στη συνέχεια, η δομή του συμπλέγματος οργανοφωσφορικός εστέρας-ακετυλοχολινεστεράση τροποποιείται και το ένζυμο καθίσταται ανθεκτικό στο αντίδοτο oxime. Η θνητότητα σε δηλητηρίαση είναι 1/10⁴³.

Συμπτώματα, κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα Η κλινική εικόνα συνήθως εμφανίζεται 3 ώρες από την έκθεση στην ουσία. Η οξεία τοξικότητα εμφανίζεται με χολινεργικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ), τη νευρομυική σύναψη και το ΚΝΣ. Παρατηρείται βραδυκαρδία, μύση, δακρύρροια, σιελόρροια, βρογχόρροια, βρογχόσπασμος, έμετος, απώλεια ούρων και κοπράνων. Παρατηρούνται νικοτινικές εκδηλώσεις από διέγερση υποδοχέων στη νευρομυική σύναψη, για παράδειγμα συσπάσεις, μυική αδυναμία και παράλυση. Συχνά παρατηρούνται αρρυθμίες (κολποκοιλιακος αποκλεισμός και παράταση του διαστήματος QT), αγγειοδιαστολή και καρδιογενής καταπληξία. Ο θάνατος επέρχεται εξαιτίας αναπνευστικής ανεπάρκειας εξαιτίας καταστολής του αναπνευστικού κέντρου, νευρομυικής αδυναμίας και βρογχόσπασμου. Όσοι επιβιώσουν εμφανίζουν μόνιμη νευροψυχιατρική διαταρχή⁴⁴⁻⁴⁷.

Από τα αέρια αίματος παρατηρείται εικόνα οξείας αναπνευστικής οξέωσης δηλαδή, μείωση του pH με αύξηση της PaCO₂, η οποία αντιρροπείται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO₃⁻. Για κάθε αύξηση της PaCO₂ κατά 10 mmHg παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L.

Θεραπεία Άμεσα χορηγείται 100% O₂ και ο ασθενής διασωληνώνεται. Αποφεύγεται η χορήγηση σουκυλινοχολίνης. Για διατήρηση όγκου, χορηγούνται κολλοειδή διαλύματα. Χορηγείται ατροπίνη αρχικά σε δόση 2-5 mg ΕΦ και η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 3-5 min μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων από τους πνεύμονες. Συστήνεται ΕΦ χορήγηση πραλιδοξίμης (oxime therapy) τουλάχιστον 30 mg/kgΣΒ με έγχυση διάρκειας >30 min. Αφαιρούνται τα ρούχα που ήταν εκτεθειμένα στους εστέρες και ακολουθεί πλύσιμο του ασθενούς. Εάν ο ασθενής προσήλθε 1 ώρα μετά τη δηλητηρίαση, τότε χορηγείται ενεργός άνθρακας 1 gr/kgΣΒ (μέγιστη δόση 50 gr). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα αποτελέσματα της αλκαλοποίησης τω ούρων⁴⁸⁻⁵⁰.

2.3.2. Τοξικότητα από οπιοειδή

Τα οπιοειδή είναι φάρμακα που ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Υποδοχείς οπιοειδών υπάρχουν κατά μήκος όλου του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Κυριότερα αποτελέσματά τους είναι η αναλγησία, η ευφορία και η ύφεση του άγχους. Μεταβολίζονται από το ήπαρ σε δραστικούς μεταβολίτες οι οποίοι συσσωρεύονται σε νεφρική ανεπάρκεια⁴⁹⁻⁵¹.

Συμπτώματα, σημαία και εργαστηριακά ευρήματα Κλασικά σημεία της τοξικότητας των οπιοειδών είναι η καταστολή, η μύση, η μείωση του αναπνευστικού ρυθμού, η μείωση του αναπνεόμενου όγκου και η μείωση των εντερικών ήχων. Παρατηρείται υπόταση και υποθερμία. Από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανιστεί ευφορία μέχρι κώμα. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να παρατηρηθούν στα πλαίσια υποξίας. Από τα εργαστηριακά μπορεί να παρατηρηθεί υπογλυκαιμία, αύξηση των ηπατικών και μυικών ενζύμων στα πλαίσια ραβδομυόλυσης και εικόνα οξείας αναπνευστικής οξέωσης από τα αέρια αίματος. Δηλαδή, ο ασθενής εμφανίζει μείωση του pH με αύξηση της PaCO_2 , η οποία αντirroπείται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- . Για κάθε αύξηση της PaCO_2 κατά 10 mmHg παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- κατά 1 mEq/L⁵².

Θεραπεία Εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία. Χορηγείται άμεσα ο ανταγωνιστής οπιοειδών βραχείας δράσης, ναλοξόνη. Προτιμάται η ΕΦ χορήγηση αλλά μπορεί να χορηγηθεί και υποδόρια ή ενδομυικά. Σε αυτόματη αναπνοή, χορηγούνται αρχικά 0,05 mg ναλοξόνης και η δόση αυξάνεται μέχρι οι αναπνοές να είναι >12. Σε απνοοικούς ασθενείς χορηγούνται υψηλότερες δόσεις (0,2-1 mg) ενώ, σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή χορηγούνται 2 mg. Ο στόχος της ναλοξόνης είναι η επίτευξη επαρκούς αναπνοής. Δεν ενδείκνυται χορήγηση ενεργού άνθρακα, πλύση στομάχου ή αιμοκάθαρση⁵³⁻⁵⁵.

2.4. Μικτές οξεοβασικές διαταραχές από σπάνιες δηλητηριάσεις

2.4.1. Τοξικότητα από σαλικυλικά

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) είναι από τα πιο διαδεδομένα φαρμακευτικά σκευάσματα και σήμερα χρησιμοποιείται, κυρίως, ως αντιαίμο-

πεταλιακό φάρμακο. Θανατηφόρος δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι τα 10-30 gr στον ενήλικα και τα 3 gr στα παιδιά. Η ασπιρίνη αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση και μειώνει τη σύνθεση προσταγλανδινών, προστακυκλίνης και θρομβοξανής, ενεργοποιεί κεντρικούς χημειούποδοχείς και επάγει ναυτία και έμετο, ενεργοποιεί το αναπνευστικό κέντρο προκαλώντας ταχύπνοια και παρεμβαίνει στον κυτταρικό μεταβολισμό, αφού σε τοξικές δόσεις διαταράσσει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος⁵⁶.

Συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα Στα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνονται εμβοές ώτων, ίλιγγος, πυρετός, ναυτία, έμετοι, διάρροιες. Η σοβαρή τοξικότητα προκαλεί διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ενεργοποίηση του αναπνευστικού κέντρου, ταχύπνοια και υπεραερισμό, υπερθερμία και ταχυκαρδία.

Τα σαλικυλικά ενεργοποιούν άμεσα το αναπνευστικό κέντρο προκαλώντας υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση. Εξαιτίας, όμως, της συσσώρευσης σαλικυλικών, γαλακτικών, κετοξέων και άλλων οργανικών οξέων παρατηρείται μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ. Το τελικό αποτέλεσμα είναι οι ενήλικες να παρουσιάζουν μικτή αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση ενώ, τα παιδιά, συνήθως παρουσιάζουν άμεσα μεταβολική οξέωση. Το μη φορτισμένο σαλικυλικό οξύ μετακινείται ελεύθερα κατά μήκος των κυτταρικών φραγμών και έτσι, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα προκαλώντας νεφρική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρηθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, οξεία πνευμονική βλάβη και ηπατοτοξικότητα.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα σαλικυλικών, αύξηση ουρίας και κρεατινίνης, υποκαλαιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Από τα αέρια αίματος παρατηρείται μικτή αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ⁵⁶⁻⁵⁸.

Θεραπεία Εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία. Η διασωλήνωση είναι επικίνδυνη και πρέπει να αποφεύγεται. Επί ανάγκης διασωλήνωσης, το pH πρέπει να διατηρείται στο 7,5-7,59 ώστε να μην επιτρέπεται η είσοδος των σαλικυλικών στον εγκέφαλο. Χορηγείται οξυγόνο με μεγάλη ροή, ΕΦ υγρά και αγγειοσυσπαστικά. Χορηγείται ενεργός άνθρακας 1 gr/kgΣΒ (μέγιστη δόση 50 gr). Στη συνέχεια, χορηγούνται 25 gr κάθε 2 ώρες για 3 δόσεις ή 50 gr κάθε 4 ώρες για 2 δόσεις. Παράλληλα χορηγείται D/W 5% ανεξάρτητα των τιμών γλυκόζης στο αίμα. Η αλκαλο-

ποίηση των ούρων είναι επιβεβλημένη. Χορηγείται NaHCO_3 1-2 mEq/kgΣΒ ΕΦ bolus και στη συνέχεια 100-150 mEq NaHCO_3 σε 1000 ml D/W 5%, με στόχο το pH των ούρων να είναι 7,5-8. Τέλος, τα σαλικυλικά αφαιρούνται με αιμοκάθαρση⁵⁹⁻⁶¹.

2.4.2. Τοξικότητα από κοκαΐνη

Η κοκαΐνη είναι το ισχυρότερο διεγερτικό του νευρικού συστήματος που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως τοπικό αναισθητικό σε οφθαλμολογικές επεμβάσεις. Απορροφάται με επαφή από τους βλεννογόνους στόματος, μύτης, γαστρεντερικού και κόλπου ενώ, προσλαμβάνεται και με εισπνοή. Η κοκαΐνη είναι ένα έμμεσο συμπαθητικομιμητικό φάρμακο που αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα των αμινών στους αδρενεργικούς υποδοχείς αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή τους. Ενεργοποιεί τους α_1 -, α_2 -, β_1 - και β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς διαμέσου αύξησης της νοραδρεναλίνης και λιγότερο της αδρεναλίνης και καθυστερεί την αγωγιμότητα των νευρών αναστέλλοντας τα κανάλια Na^+ . Επίσης, αυξάνει τη συγκέντρωση γλουταμικού και ασπαρτικού οξέος στον εγκέφαλο⁶²⁻⁶⁴.

Συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα Από το καρδιαγγειακό σύστημα, η κοκαΐνη προκαλεί αγγειοσύσπαση, ταχυκαρδία, υπέρταση, αυξάνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε O_2 και προκαλεί αγγειοσύσπαση στεφανιαίων. Έχει αρνητική ινότροπο δράση, προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια και υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες⁶⁵. Από το ΚΝΣ, προκαλεί διέγερση, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγίες, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, επιληψία και υπερθερμία. Η θνητότητα πλησιάζει το 33% σε περιπτώσεις υπερθερμίας⁶⁶. Από το αναπνευστικό σύστημα, η κοκαΐνη προκαλεί αγγειοίδημα, βρογχόσπασμο, πνευμοθώρακα και μεσοθωρακίτιδα. Εξαιτίας βλάβης της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, προκαλεί ARDS, αιμορραγική κυψελιδίτιδα και ιστική υποξία και υπερκαπνία⁶⁷. Από το γαστρεντερικό σύστημα, προκαλεί διάτρηση έλκους, ισχαιμική κολίτιδα και έμφρακτα εντέρου ενώ, σπανιότερα, προκαλεί νεφρικά έμφρακτα. Η κοκαΐνη προκαλεί ραβδομυόλυση με επακόλουθο οξεία νεφρική βλάβη, υπερκαλαιμία και γαλακτική οξέωση⁶⁸. Στα αέρια αίματος παρατηρείται εικόνα αναπνευστικής οξέωσης εξαιτίας της υπερκαπνίας αλλά και γαλακτικής οξέωσης.

Θεραπεία Εξασφαλίζεται βατός αεραγωγός, αναπνοή και κυκλοφορία. Η υπέρταση αντιμετωπίζεται με την ΕΦ χορήγηση φαιντολαμίνης 5-10 mg

κάθε 5-15 min. Για τη θωρακαλγία χορηγούνται ΕΦ 5 mg διαζεπάμης κάθε 3-5 min ή ΕΦ λοραζεπάμη 1 mg κάθε 5-10 min ταυτόχρονα με ΕΦ νιτρογλυκερίνη.

3. Συμπεράσματα

Οι σπάνιες δηλητηριάσεις συνοδεύονται από διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ προκαλούν η μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, ακεταμινοφαίνη, το CO, η λινεζολίδη, η προπιοφύλη και η ισονιαζίδη. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II και άρα μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ προκαλούν οι ιφωσφαμίδη, οχαπλαιν, cis-platin, αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνη και τα βαρέα μέταλλα. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I και άρα μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ προκαλούν η αμφοτερικίνη Β και το τολουόλιο. Η δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικούς εστέρες και η τοξικότητα από οπιοειδή προκαλούν αναπνευστική οξέωση. Η τοξικότητα από σαλικυλικά προκαλεί μικτή μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση ενώ, η κοκαΐνη προκαλεί μικτή αναπνευστική οξέωση και γαλακτική οξέωση.

4. Βιβλιογραφία

1. Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, et al. Reversal of severe methanol-induced visual impairment: no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 627-631.
2. Sivilotti ML, Burns MJ, McMartin KE, Brent J. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy: implications for management. For the methylpyrazole for toxic alcohols study group. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 114-125.
3. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med* 1988; 84: 145-152.
4. Bove KE. Ethylene glycol toxicity. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 46-50.
5. Kerns W 2nd, Tomaszewski C, McMartin K, et al. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 137-143.
6. Moreau CL, Kerns W 2nd, Tomaszewski CA, et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. META Study Group. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 659-666.

7. Shirey T, Sivilotti M. Reaction of lactate electrodes to glycolate. *Crit Care Med* 1999; 27: 2305-2307.
8. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 537-560.
9. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 415-416.
10. Baud FJ, Galliot M, Astier A, et al. Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Engl J Med* 1988; 319: 97-100.
11. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 832-838.
12. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 424-429.
13. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2: 497-499.
14. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 335-421.
15. Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25: 290-314.
16. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-1916.
17. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattey JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 275-282.
18. Corcoran GB, Mitchell JR, Vaishnav YN, Horning EC. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. *Mol Pharmacol* 1980; 18: 536-542.
19. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and

protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31: 55-138.

20. Thummel KE, Lee CA, Kunze KL, et al. Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by human CYP3A4. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1563-1569.

21. Lee SS, Buters JT, Pineau T, et al. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem* 1996; 271: 12063-12067.

22. Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol* 1986; 5: 179-182.

23. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 49-53.

24. Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. *Nephron* 1988; 50: 55-56.

25. Smilkstein, MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Goldfrank, LR, Flomenbaum, NE, Lewin, NA (Eds), et al. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1998. p.p. 541.

26. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 613-629.

27. Vogel SN, Sultan TR, Ten Eyck RP. Cyanide poisoning. *Clin Toxicol* 1981; 18: 367-383.

28. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998; 26: 797-801.

29. Tomaszewski C. Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. *Postgrad Med* 1999; 105: 39-40, 43-8, 50.

30. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990; 68: 997-1003.

31. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1513-1516.

32. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 474-480.

33. Kao LW, Nafagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med*

Clin North Am 2004; 22: 985-1018.

34. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkool DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. J Emerg Med 1995; 13: 227-231.

35. Kitterer D, Schwab M, Dominik M, et al. Drug-induced acid-base disorders. Pediatr Nephrol 2014 DOI 10.1007/s00467-014-2958-5.

36. Panganiban LR, Makalinao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39: 143-151.

37. Wilcox WD, Hacker YE, Geller RJ. Acute isoniazid overdose in a compliant adolescent patient. Clin Pediatr (Phila) 1996; 35: 213-214.

38. Sullivan EA, Geoffroy P, Weisman R, et al. Isoniazid poisonings in New York City. J Emerg Med 1998; 16: 57-59.

39. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. Kidney Int 1992; 41: 1588-1594.

40. Heyman SN, Stillman IE, Brezis M, et al. Chronic amphotericin nephropathy: morphometric, electron microscopic, and functional studies. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 69-80.

41. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. Am J Med 1969; 46: 154-162.

42. Rotenberg M, Shefi M, Dany S, et al. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. Clin Chim Acta 1995; 234: 11-21.

43. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. Toxicol Rev 2003; 22: 165-190.

44. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. Lancet 2005; 366: 1452-1459.

45. Sidell FR. Soman and sarin: clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. Clin Toxicol 1974; 7: 1-17.

46. Wang MH, Tseng CD, Bair SY. Q-T interval prolongation and pleomorphic ventricular tachyarrhythmia ('Torsade de pointes') in organophosphate poisoning: report of a case. Hum Exp Toxicol 1998; 17: 587-590.

47. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. Vet Hum Toxicol 2004; 46: 5-9.

48. Eddleston M, Roberts D, Buckley N. Management of severe or-

ganophosphorus pesticide poisoning. Crit Care 2002; 6: 259. Epub 2002 Apr 25

49. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem 2004; 73: 953-990.

50. Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri NB. The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? Trends Pharmacol Sci 2003; 24: 172-177.

51. Aghajanian GK, Wang YY. Common alpha 2- and opiate effector mechanisms in the locus coeruleus: intracellular studies in brain slices. Neuropharmacology 1987; 26: 793-799.

52. Ashbourne JF, Olson KR, Khayam-Bashi H. Value of rapid screening for acetaminophen in all patients with intentional drug overdose. Ann Emerg Med 1989; 18:1035-1038.

53. Mills CA, Flacke JW, Flacke WE, et al. Narcotic reversal in hypercapnic dogs: comparison of naloxone and nalbuphine. Can J Anaesth 1990; 37: 238-244.

54. Berlot G, Gullo A, Romano E, Rinaldi A. Naloxone in cardiorespiratory arrest. Anaesthesia 1985; 40: 819.

55. Bertini G, Russo L, Cricelli F, et al. Role of a prehospital medical system in reducing heroin-related deaths. Crit Care Med 1992; 20: 493-498.

56. Hill JB. Salicylate intoxication. N Engl J Med 1973; 288: 1110-1113.

57. Temple AR. Pathophysiology of aspirin overdosage toxicity, with implications for management. Pediatrics 1978; 62: 873-876.

58. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. Arch Intern Med 1978; 138: 1481-1484.

59. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS. Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. Acad Emerg Med 2008; 15: 866-869.

60. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M. Does multiple-dose charcoal therapy enhance salicylate excretion? Arch Intern Med 1990; 150: 1281-1283.

61. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalization. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 1-26.

62. Tella SR, Schindler CW, Goldberg SR. Cardiovascular effects of cocaine in conscious rats: relative significance of central sympathetic stimulation and peripheral neuronal monoamine uptake and release mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 602-610.

63. Tella SR, Schindler CW, Goldberg SR. Cocaine: cardiovascular effects in relation to inhibition of peripheral neuronal monoamine uptake and central stimulation of the sympathoadrenal system. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 153-162.

64. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1219-1223.

65. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* 1994; 1: 330-339.

66. Goldfrank, LR, Flomenbaum, NE, Hoffman, JR, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th Ed, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.

67. Maeder M, Ullmer E. Pneumomediastinum and bilateral pneumothorax as a complication of cocaine smoking. *Respiration* 2003; 70: 407.

68. Flaquer-Coma J. Cocaine and rhabdomyolysis: report of a case and review of the literature. *Bol Asoc Med P R* 1990; 82: 423-424.

Ερωτήσεις

1. Η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη προκαλούν:

- α) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ;
- β) Νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ;
- γ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ;
- δ) Νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

2. Τα σαλικυλικά προκαλούν:

- α) Μικτή νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση με αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Μικτή υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Μικτή υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με αναπνευστική αλκάλωση;

δ) Μικτή νορμοχλωραιμική μεταβολική οξέωση με μεταβολική αλκάλωση;

ε) Κανένα από τα παραπάνω;

3. Το μονοξείδιο του άνθρακα προκαλεί:

α) Αναπνευστική αλκάλωση;

β) Αναπνευστική οξέωση;

γ) Γαλακτική οξέωση;

δ) Κανένα από τα παραπάνω;

4. Νεφροσωληνιακή οξέωση τύπου II προκαλούν τα:

α) Αμφοτερικίνη Β και τολουόλιο;

β) Ιφωσφαμίδη, *cis-platin*;

γ) Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης;

δ) Η σπιρονολακτόνη;

ε) Τα διουρητικά;

5. Νεφροσωληνιακή οξέωση τύπου I προκαλούν τα:

α) Αμφοτερικίνη Β και τολουόλιο;

β) Ιφωσφαμίδη, *cis-platin*;

γ) Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης;

δ) Η σπιρονολακτόνη;

ε) Τα διουρητικά;

Απαντήσεις

1. β

2. α

3. γ

4. β

5. α

**Στρογγυλό τραπέζι V: Διάφορα θέματα οξεοβασικής
ισορροπίας I**

Προεδρείο: Μαρία Γενναδίου-Σπαντίδου, Σοφία Σπαΐα

**Διάγνωση και θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών
Ευστράτιος Κασιμάτης**

**Συστηματικές επιδράσεις της οξέωσης της υπερκαπνίας
των βαριά πασχόντων ασθενών
Γεώργιος Κουλιάτσης**

**Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης:
Παθοφυσιολογική προσέγγιση
Κων/νος Στυλιανού**

**Διαφορική διάγνωση και θεραπεία κετοξεώσεων
Αλεξάνδρα Ουζούνη**

Σχόλια - Παραδείγματα: Στυλιανός Παναγούτσος

Διάγνωση και θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών

Ευστράτιος Κασιμάτης

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ορισμός - Βασικές αρχές
3. Διαγνωστική προσέγγιση
4. Θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών
5. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οι μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι συνήθεις σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με τη συχνότητά τους να αυξάνεται σε βαριά πάσχοντες και ειδικά σε μονάδες εντατικής θεραπείας

- Η διάγνωση των διαταραχών αυτών μπορεί να είναι δύσκολη επειδή συχνά αφορά ασθενείς με πολλαπλά και σύνθετα προβλήματα. Απαιτείται συστηματική προσέγγιση όλων των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση των αερίων αίματος και των ηλεκτρολυτών θα πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνονται και να ενσωματώνονται στα δεδομένα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Απαραίτητη είναι η γνώση της φυσιολογικής αντιρρόπησης των απλών οξεοβασικών διαταραχών, έτσι ώστε οι σημαντικές αποκλίσεις από τις αναμενόμενες τιμές να οδηγούν στην αποκάλυψη των μικτών διαταραχών. Θα πρέπει επίσης να εκτιμάται το αυξημένο χάσμα ανιόντων ως κριτήριο μεταβολικής οξέωσης καθώς και η σχέση του με την αντίστοιχη μείωση των HCO_3^- για την περαιτέρω διάγνωση μικτών διαταραχών

- Η θεραπευτική αντιμετώπιση προσανατολίζεται στις υποκείμενες νόσους λαμβάνοντας υπόψη και το σύνολο των επί μέρους διαταραχών. Ορισμένες φορές οι αθροιστικές διαταραχές στην οξύτητα του αίματος είναι επικίνδυνες και θέτουν ως άμεση προτεραιότητα τη βελτίωση της τιμής του pH

1. Εισαγωγή

Οι μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι συνήθεις στην κλινική πράξη, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρά και σύνθετα προβλήματα⁽¹⁾. Ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας καθώς επίσης και ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην εμφάνιση μικτών οξεοβασικών διαταραχών, ενώ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αυξημένη σχετική κλινική εγρήγορση απαιτείται για τους διαβητικούς και τους αλκοολικούς προσερχόμενους ασθενείς⁽²⁾. Εξαιτίας της ταυτόχρονης παρουσίας πολλαπλών παθολογικών καταστάσεων, συχνά η σωστή αποσαφήνιση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών συνιστά διαγνωστική πρόκληση που απαιτεί συστηματική προσέγγιση και αξιοποίηση όλων των διαθέσιμων παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας. Πολλές φορές η διάγνωση σχετικών διαταραχών αποτελεί την πρώτη ένδειξη για την εμφάνιση μιας νέας παθολογικής κατάστασης σε νοσηλευόμενο ασθενή. Η επιτυχής διαγνωστική τους προσπέλαση είναι απαραίτητη στην ιεράρχηση των θεραπευτικών στόχων σε σύνθετα κλινικά προβλήματα, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ο καλύτερος σχεδιασμός της αγωγής για την πρόληψη των σχετικών κινδύνων.

2. Ορισμός - Βασικές αρχές

Απλή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι μία αρχική διεργασία που τείνει να μεταβάλλει την οξύτητα του αίματος, από «αναπνευστικά» (PaCO_2) ή «μεταβολικά» (HCO_3^-) αίτια. Κάθε απλή διαταραχή ως προς τη μία παράμετρο, θα πρέπει να συνοδεύεται από μία κατάλληλη, αντιρροπιστική μεταβολή στην άλλη αντίστοιχη παράμετρο, ώστε τελικά να περιορίζεται η διαταραχή της οξύτητας. Μικτή οξεοβασική διαταραχή είναι η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων απλών διαταραχών, οι οποίες μπορεί να μεταβάλλουν την οξύτητα του αίματος προς την ίδια ή προς αντίθετες κατευθύνσεις. Στην πρώτη περίπτωση η οξύτητα του αίματος είναι εμφανώς παθολογική, ενώ στη δεύτερη μπορεί να είναι και εντός φυσιολογικών τιμών. Στις μικτές διαταραχές συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις όπου έχουμε δύο ή περισσότερους τύπους, ως προς την παθογένεια ή τη χρονική εξέλιξη μιας απλής διαταραχής. Δεν είναι δυνατή η συνύπαρξη αναπνευστικής οξέωσης και αναπνευστικής αλκάλωσης.

Η έννοια της φυσιολογικής αντιρρόπησης είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διαγνωστική προσέγγιση των μικτών διαταραχών και χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες αρχές. Η φυσιολογική αντιρρόπηση σε απλή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας δεν συνιστά στοιχείο μικτής διαταραχής, ενώ δεν μπορεί να μεταβάλλει την οξύτητα του αίματος σε κατεύθυνση αντίθετη από αυτή της πρωταρχικής διαταραχής και σπανίως επαναφέρει το pH του αίματος σε απόλυτα φυσιολογικές τιμές. Επίσης, στην αντιρρόπηση αυτή υπάρχουν συγκεκριμένα όρια για το εύρος της μεταβολής στις τιμές της PaCO_2 και των HCO_3^- . Ανεξάρτητα από το pH και την τιμή των HCO_3^- στο αίμα, το αυξημένο χάσμα ανιόντων (XA) αποτυπώνει την παρουσία οξέων που έχουν προστεθεί και συνιστά επιπρόσθετο κριτήριο μεταβολικής οξέωσης. Το XA ορίζεται ως η διαφορά των κυριότερων μετρούμενων κατιόντων από τα αντίστοιχα ανιόντα ($\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$) και φυσιολογικά οφείλεται κυρίως στο αρνητικό φορτίο που φέρει η λευκωματίνη. Η σχέση της αύξησης του XA (ΔXA) προς τη μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- (ΔHCO_3^-) μπορεί, με ορισμένους περιορισμούς, να αποκαλύψει επιπρόσθετες διαταραχές και να συμβάλλει έτσι στη διάγνωση μικτών οξεοβασικών διαταραχών⁽³⁾.

3. Διαγνωστική προσέγγιση

Η λήψη ενός πλήρους ιστορικού και η προσεκτική κλινική εξέταση είναι πρωταρχικής σημασίας για τη διαμόρφωση της ολοκληρωμένης κλινικής εικόνας, με βάση την οποία θα πρέπει να συνεκτιμώνται τα αποτελέσματα από την ανάλυση των αερίων αίματος και των ηλεκτρολυτών. Συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, συχνές στην κλινική πράξη, συνοδεύονται από χαρακτηριστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Οι έμετοι και η λήψη διουρητικών σχετίζονται με μεταβολική αλκάλωση, η νεφρική ανεπάρκεια με μεταβολική οξέωση, οι χρόνιες πνευμονοπάθειες με αναπνευστική οξέωση, η ηπατική ανεπάρκεια και η σήψη με αναπνευστική αλκάλωση.

Κάθε απλή οξεοβασική διαταραχή ακολουθείται από τη φυσιολογική αντιρρόπηση που τείνει να διατηρήσει την οξύτητα των υγρών προς τα φυσιολογικά όρια. Συνήθως η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει το pH μέσα στα φυσιολογικά όρια, με εξαίρεση την ήπια χρόνια υποκαπνία ή υπερκαπνία⁽⁴⁾, οπότε η ίδια η τιμή του pH, σε συνδυασμό με τις τιμές της PaCO_2 και των

HCO_3^- , οδηγούν στη διάγνωση της απλής διαταραχής. Επομένως, φυσιολογική τιμή pH με έκδηλα παθολογικές τιμές PaCO_2 και HCO_3^- είναι δηλωτικές μικτής μεταβολικής και αναπνευστικής διαταραχής, με μεταβολή της οξύτητας του αίματος προς αντίθετες κατευθύνσεις. Η αντιρρόπηση χαρακτηρίζεται από αναμενόμενες τιμές και συγκεκριμένα όρια (**Εικ. 1**), που όταν δεν επιβεβαιώνονται θέτουν την υπόνοια μικτής διαταραχής. Οι μικτές διαταραχές είναι πιθανότερες όταν η απόκλιση είναι μεγαλύτερη των 3 mEq/L για τα HCO_3^- και των 5 mmHg για την PaCO_2 . Επίσης, σε περιπτώσεις αναπνευστικών διαταραχών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν είναι οξείες ή χρόνιες καθώς οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί απαιτούν συγκεκριμένο χρονικό διάστημα για να αναπτυχθούν.

Διαταραχή	Αντιρρόπηση	Εύρος	Όρια
Μεταβολική οξέωση	Υπέρπνοια με ↓ της PaCO_2	↓ των HCO_3^- κατά 1 mEq/L → ↓ της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg	$\text{PaCO}_2 \geq 10$ mmHg
Μεταβολική αλκάλωση	Υποαερισμός με ↑ της PaCO_2	↑ των HCO_3^- κατά 1 mEq/L → ↑ της PaCO_2 κατά 0,7 mmHg	$\text{PaCO}_2 \leq 60$ mmHg
Αναπνευστική οξέωση	↑ των HCO_3^-	Οξεία: ↑ των HCO_3^- 2-4 mEq/L Χρόνια (1-4 ημέρες): ↑ της PaCO_2 κατά 1 mmHg → ↑ των HCO_3^- κατά 0,35 mEq/L	$\text{HCO}_3^- \leq 45$ mEq/L
Αναπνευστική αλκάλωση	↓ των HCO_3^-	Οξεία: ↓ των HCO_3^- 2-4 mEq/L Χρόνια: ↓ της PaCO_2 κατά 1 mmHg → ↓ των HCO_3^- κατά 0,5 mEq/L	$\text{HCO}_3^- \geq 12$ mEq/L

Εικόνα 1: Φυσιολογική αντιρρόπηση σε απλές οξεοβασικές διαταραχές

Το επόμενο βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση είναι η εκτίμηση του ΧΑ, που με τον υπολογισμό των μη μετρούμενων ανιόντων ανιχνεύει την παρουσία νέων ανιόντων που είναι δηλωτικά μεταβολικής οξέωσης, ανεξάρτητα των άλλων παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας. Το ΧΑ θα πρέπει να συνεκτιμάται με βάση τις τιμές αναφοράς του ασθενή ή τουλάχιστον τις φυσιολογικές τιμές του εργαστηρίου, ιδίως για το Cl^- . Επίσης θα πρέπει να προσαρμόζεται για παθολογικές συγκεντρώσεις λευκωματίνης, που συνεισφέρουν στο φυσιολογικό ΧΑ κατά 2,5 mEq/L ανά gr/dl λευκωματίνης⁽⁵⁾ και η προσαρμογή αυτή είναι συχνά απαραίτητη σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με υπολευκωματιναιμία. Η μεταβολική οξέωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως υπερχλωραιμική ή με αυξημένο χάσμα, ανάλογα με

την προσθήκη ανιόντων που εξασφαλίζουν την ηλεκτρική ουδετερότητα όταν τα HCO_3^- καταναλώνονται. Ο συνδυασμός των δύο παραπάνω τύπων μεταβολικής οξέωσης συνιστά μικτή διαταραχή. Ο λόγος $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$, σε μία μεταβολική οξέωση με αμιγώς αυξημένο χάσμα, θεωρητικά θα είχε τιμή 1 και πράγματι αυτός είναι ο μέσος όρος του στη διαβητική κετοξέωση, με πολύ ευρύ όμως φάσμα διασποράς τιμών⁽⁶⁾. Παράγοντες όπως ο όγκος κατανομής των ανιόντων σε σχέση με τα H^+ , ο μεταβολισμός τους και η νεφρική τους κάθαρση επηρεάζουν τον $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$ μειώνοντας την ευαισθησία του ως δείκτη για την ανίχνευση μικτών διαταραχών⁽³⁾. Για τιμές ωστόσο που αποκλίνουν σημαντικά από το διάστημα 0,8-1,2 και σε συνδυασμό με όλα τα υπόλοιπα διαθέσιμα δεδομένα, θα μπορούσαμε να εξετάσουμε τις παρακάτω πιθανότητες μικτών διαταραχών: Όταν ο λόγος είναι ιδιαίτερα χαμηλός μπορεί να συνυπάρχει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, οπότε και η πτώση των HCO_3^- είναι ανάλογα μεγαλύτερη ή χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, όπου εξαιτίας της μεταβολικής αντιρρόπησης τα HCO_3^- ήταν ήδη ελαττωμένα πριν αρχίσουν να καταναλώνονται από το προστιθέμενο οξύ. Όταν ο λόγος είναι ιδιαίτερα υψηλός μπορεί να συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση ή αντίστοιχα, χρόνια αναπνευστική οξέωση.

Συγκεκριμένες μικτές διαταραχές συμβαίνουν συχνότερα στην κλινική πράξη (**Εικ. 2**) και η σχετική διαγνωστική ετοιμότητα θα πρέπει να είναι αυξημένη.

Μικτή Διαταραχή	Παθολογικές καταστάσεις
Μεταβολική οξέωση με $\uparrow\text{XA}$ + Μεταβολική αλκάλωση	Αλκοολισμός με εμέτους
Μεταβολική οξέωση με $\uparrow\text{XA}$ + Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση	Νεφρική ανεπάρκεια Διαβητική κετοξέωση με καλή νεφρική λειτουργία
Μεταβολική οξέωση + Αναπνευστική αλκάλωση	Σήψη Δηλητηρίαση με ασπιρίνη
Μεταβολική οξέωση + Αναπνευστική οξέωση	Νεφρική ανεπάρκεια σε χρόνια βρογχίτιδα
Μεταβολική αλκάλωση + Αναπνευστική οξέωση	Διουρητική αγωγή σε χρόνια βρογχίτιδα

Μεταβολική αλκάλωση +	Διουρητικά σε ηπατική ανεπάρκεια
Αναπνευστική αλκάλωση	Έμετοι σε εγκυμοσύνη
Οξεία αναπνευστική οξέωση +	Παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδα
Χρόνια αναπνευστική οξέωση	
Μεταβολική οξέωση με ↑ΧΑ +	Διαβητική κετοξέωση με εμέτους και κοιλιακό άλγος
Μεταβολική αλκάλωση +	
Αναπνευστική αλκάλωση	

Εικόνα 2: Συχνές μικτές οξεοβασικές διαταραχές (ΧΑ = Χάσμα ανιόντων)

4. Θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών

Βασικός θεραπευτικός στόχος στις μικτές οξεοβασικές διαταραχές είναι η σωστή αντιμετώπιση του συνόλου των παθήσεων στις οποίες αυτές οφείλονται. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου η ίδια η εκσημασμένη οξυαιμία ή αλκαλαιμία συνιστά θεραπευτική προτεραιότητα και άλλες όπου η θεραπευτική αντιμετώπιση της μιας από τις διαταραχές επιδεινώνει παραμέτρους της οξεοβασικής ισορροπίας της άλλης. Δεν είναι τέλος λίγες οι περιπτώσεις όπου η θεραπευτική αντιμετώπιση μιας θεωρούμενης απλής διαταραχής αποκαλύπτει τη συνύπαρξη και δεύτερης οξεοβασικής διαταραχής, όπως για παράδειγμα η εμφάνιση του υπερχλωραιμικού σκέλους της μεταβολικής οξέωσης σε διαβητική κετοξέωση, μετά από κατάλληλη ενυδάτωση.

Ο συνδυασμός μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης συχνά οδηγεί στο σοβαρότερο βαθμό, τόσο οξυαιμίας, όσο και ενδοκυττάριας οξέωσης. Τιμές pH μικρότερες του 7,2 έχουν δείξει, τουλάχιστον σε πειραματόζωα⁽⁷⁾, ελάττωση της καρδιακής συσταλτικότητας και πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια ώστε το pH των ασθενών να διατηρείται πάνω από το όριο αυτό. Πέρα από την αιτιολογική αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης, όταν αυτή είναι δυνατή, η ενδοφλέβια χορήγηση HCO_3^- αποτελεί μία κλασική θεραπευτική επιλογή για τη διόρθωση του εξωκυττάριου pH. Παρόλα αυτά δεν έχει επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά της όσο αφορά τις ενδοκυττάριας λειτουργίες και τη συνολική έκβαση των ασθενών, πιθανότατα εξαιτίας της επιδείνωσης της ενδοκυττάριας οξέωσης από το παραγόμενο CO_2 . Το

πρόβλημα αυτό φαίνεται να είναι μεγαλύτερο όταν τα HCO_3^- εγχέονται ταχέως (bolus) σε καταστάσεις ιστικής υποξίας⁽⁸⁾. Όταν η αιτία της μεταβολικής οξέωσης είναι η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η εξωνεφρική κάθαρση μπορεί να την αντιμετωπίσει αποτελεσματικά. Ο ελεγχόμενος υπεραερισμός μπορεί να αντιμετωπίσει την αναπνευστική οξέωση και θεωρητικά βελτιώνει και την ενδοκυττάρια οξέωση.

Η συνύπαρξη μεταβολικής και αναπνευστικής αλκάλωσης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότατου βαθμού αλκαλαιμία που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα, σε τιμές pH που πλησιάζουν και ξεπερνούν το 7,6. Η αλκαλαιμία προκαλεί ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με κλινικές εκδηλώσεις τη σύγχυση και τον λήθαργο, νευρομυική ευερεθιστότητα εξαιτίας μείωσης του Ca^{2+} και ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου⁽⁹⁾. Αν ο ασθενής είναι διασωληνωμένος θα πρέπει, με τη ρύθμιση του αερισμού, το pH να ελαττωθεί σε ασφαλή όρια, μικρότερα του 7,5. Στις συνηθέστερες μορφές μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται σε έλλειμμα Cl^- και άλλων ηλεκτρολυτών, η έγκαιρη χορήγηση ορών NaCl 0,9%, σε συνδυασμό συνήθως με KCl είναι αποτελεσματικές στη βελτίωση της μεταβολικής παραμέτρου. Σε περίπτωση γαστρικής παροχέτευσης χρησιμοποιούνται αναστολείς της γαστρικής αντλίας H^+ .

Σε επιπρόσθετη μεταβολική αλκάλωση επί χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης, όπως συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και εμέτους ή χορήγηση διουρητικών, ενώ η οξυαιμία βελτιώνεται υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της υπερκαπνίας. Η χορήγηση NaCl και KCl , όπως ήδη έχει περιγραφεί, αντιμετωπίζει τη μεταβολική αλκάλωση και βελτιώνει την υπερκαπνία, δεν ενδείκνυται όμως σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Στην περίπτωση αυτή η ακεταζολαμίδα, σε αντίθεση με τα άλλα διουρητικά, μπορεί να αποβάλλει τα HCO_3^- στα ούρα⁽⁸⁾. Σε συνδυασμό υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης και μεταβολικής αλκάλωσης, όπως σε περίπτωση διαρροιών με σημαντική ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου, όλοι οι παράμετροι της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να είναι φυσιολογικοί, υπάρχουν όμως κλινικά σημεία υπογκαιμίας και εργαστηριακά ευρήματα αιμοσυμπύκνωσης⁽¹⁰⁾. Η ενδεικνυόμενη αγωγή είναι και εδώ η αποκατάσταση του ελλείμματος NaCl και KCl , αν όμως δεν χορηγηθούν και διττανθρακικά η αποκατάσταση της μεταβολικής αλκάλωσης θα καταστήσει έκδηλη τη συνυπάρχουσα οξέωση με συνέπεια την πτώση του pH.

5. Βιβλιογραφία

1. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(3): 161-187.
2. Reddi A. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. 2014; 429-442.
3. Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO₃⁻ ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9): 2429-2431.
4. Martinu T, Menzies D, Dial S. Re-evaluation of acid-base prediction rules in patients with chronic respiratory acidosis. *Can Respir J* 2003; 10(6): 311-315.
5. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(11): 1807-1810.
6. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307(26): 1603-1610.
7. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1968; 214(6): 1352-1359.
8. Kraut J, Kurtz I. Mixed acid-base disorders. Core concepts in the disorders of fluid, electrolytes and acid-base balance, 2013 Springer, Chapter 11: 307-269. Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1996; 49(3): 906-917.
9. Zalunardo N, Lemaire M, Davids MR, Halperin ML. Acidosis in a patient with cholera: a need to redefine concepts. *QJM* 2004; 97(10): 681-696.

Ερωτήσεις

1. Στις απλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που αναπτύσσονται τείνουν να μετριάσουν την αρχικώς προκαλούμενη οξυαιμία ή αλκαλαιμία, χωρίς όμως να επαναφέρουν το pH αίματος στη φυσιολογική του τιμή. Εξαίρεση στην παραπάνω γενική αρχή μπορεί να παρατηρηθεί σε:

- α) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση;
- β) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων;
- γ) Μεταβολική αλκάλωση;

δ) Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση;

2. Σε ασθενή με διαγνωσθείσα πνευμονική νόσο, που συνοδεύεται από αναπνευστική οξέωση, η τιμή των HCO_3^- του αρτηριακού αίματος υπολογίστηκε στα 50 mEq/L. Πώς ερμηνεύεται η υψηλή αυτή τιμή των HCO_3^- ;

- α) Η συνυπάρχουσα υπερκαπνία προκάλεσε την αύξηση των HCO_3^- ;
- β) Η τιμή των HCO_3^- είναι δηλωτική μικτής διαταραχής με συνύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης και χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης;
- γ) Η τιμή των HCO_3^- είναι αποτέλεσμα της φυσιολογικής νεφρικής αντιρρόπησης επί σοβαρής χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης;
- δ) Η συγκεκριμένη τιμή δεν είναι αποδεκτή και προφανώς οφείλεται σε λάθη κατά τις μετρήσεις;

3. Άντρας 60 ετών παρουσιάζεται με ναυτία, εμέτους και αδυναμία σίτισης από 3 ημέρες, μετά από κατανάλωση αλκοόλ. Η κλινική εξέταση ανέδειξε σημεία υπογκαιμίας και ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε $\text{Na}^+=137$ mEq/L, $\text{K}^+=3,2$ mEq/L, $\text{Cl}^-=88$ mEq/L και κρεατινίνη 1,5 mg/dl. Εξέταση αρτηριακού αίματος έδειξε: pH=7,40, $\text{PCO}_2=40$ mmHg και $\text{HCO}_3^-=24$ mEq/L. Ως προς την οξεοβασική ισορροπία:

- α) Ο ασθενής δεν παρουσιάζει διαταραχή οξεοβασικής ισορροπίας;
- β) Συνυπάρχει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Συνυπάρχει μεταβολική οξέωση από προσθήκη οξέος και μεταβολική αλκάλωση;
- δ) Συνυπάρχει μεταβολική οξέωση από προσθήκη οξέος και αναπνευστική αλκάλωση;

4. Σε έφηβο ασθενή, με προφανή τη διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης, αναμενόμενες τιμές ως προς την αναπνευστική αντιρρόπηση και σχετικά καλή νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση, ο λόγος $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$ υπολογίστηκε στο 0,65. Ποιό από τα παρακάτω θεωρείται πιθανότερο:

- α) Συνυπάρχει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση;
- β) Συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Συνυπάρχει χρόνια αναπνευστική αλκάλωση;

δ) Ο λόγος $\Delta\text{X}\text{A}/\Delta\text{HCO}_3^-$ είναι χαμηλότερος του αναμενόμενου λόγω αυξημένης λευκωματίνης στα πλαίσια της υπογκαιμίας που συνοδεύει τη διαβητική κετοξέωση;

5. Γυναίκα 18 ετών διακομίστηκε στο νοσοκομείο σε ληθαργική κατάσταση. Στην κλινική εξέταση είχε ταχύπνοια και μη ειδικά σημεία από το ΚΝΣ. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν καλή νεφρική λειτουργία και φυσιολογικές τιμές ηλεκτρολυτών. Εξέταση αρτηριακού αίματος έδειξε: $\text{pH}=7,43$, $\text{PaCO}_2=20$ mmHg, $\text{HCO}_3^-=13$ mEq/L και χάσμα ανιόντων στα 24 mEq/L. Ως προς την οξεοβασική ισορροπία η ασθενής παρουσιάζει:

- α) Αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση από προσθήκη οξέος;
- γ) Συνδυασμό αναπνευστικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης από προσθήκη οξέος;
- δ) Τριπλή διαταραχή με αναπνευστική αλκάλωση, μεταβολική οξέωση από προσθήκη οξέος και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. β
- 3. γ
- 4. α
- 5. γ

Συστηματικές επιδράσεις της οξέωσης της υπερκαπνίας των βαριά πασχόντων ασθενών

Γεώργιος Κουλιάσης

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, Αλεξανδρούπολη

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπερκαπνία και αναπνευστικό σύστημα
3. Υπερκαπνική οξέωση και κεντρικό νευρικό σύστημα
4. Υπερκαπνική οξέωση και καρδιαγγειακό σύστημα
5. Επιτρεπόμενη υπερκαπνία
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η υπερκαπνία και η αναπνευστική οξέωση είναι συχνό εύρημα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς
- Η υπερκαπνία δεν σχετίζεται πάντοτε με οξυαιμία. Μπορεί να αποτελεί έκφραση της ομοιοστασίας του οργανισμού, να είναι άμεσο αποτέλεσμα υποκείμενης παθολογίας ή να είναι ιατρογενής
- Η υπερκαπνία προκαλεί υποξυγοναιμία και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Ενώ η υπερκαπνία μπορεί να οφείλεται σε βρογχόσπασμο, το ίδιο το CO₂ έχει βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες και συμβάλλει στη ρύθμιση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης
- Η υπερκαπνία προκαλεί αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της ενδοκράνιας πίεσης διαμέσου αγγειοδιαστολής
- Η υπερκαπνία προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού με αποτέλεσμα αύξηση της καρδιακής παροχής και της παροχής O₂ στους ιστούς
- Το CO₂ εμπλέκεται στις βιοχημικές οδούς της φλεγμονής και της ανοσολογικής απάντησης
- Η επιτρεπόμενη υπερκαπνία στα πλαίσια της εφαρμογής προστατευτικού αερισμού σε ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας είναι καλά τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή

1. Εισαγωγή

Ως υπερκαπνία ορίζεται η αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2) πέρα από τα φυσιολογικά όρια (35-45 mmHg ή περίπου 4,7-6 kpa). Καθώς το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) έχει ιδιότητες οξέος, η αύξηση των επιπέδων του στο αίμα τείνει να προκαλέσει αύξηση των ιόντων υδρογόνου (H^+) και μείωση του pH. Η διαταραχή αυτή ονομάζεται αναπνευστική οξέωση, καθώς τα επίπεδα της PaCO_2 ρυθμίζονται κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων του στελεχιαίου αναπνευστικού κέντρου και των αντίστοιχων κεντρικών και περιφερικών χημειούποδοχών. Με την εύλογη εξαίρεση της αντιρροπιστικής αύξησης του PaCO_2 στην περίπτωση της πρωτοπαθούς μεταβολικής αλκάλωσης που αντιπροσωπεύει ένα ομοιοστατικό, προσαρμοστικό μηχανισμό προσανατολισμένο στην αντιμετώπιση της υπέρμετρης αύξησης του pH, η αναπνευστική οξέωση είναι μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που τελικά οδηγεί στην οξυαιμία ($\text{pH} < 7,35$). Ο οργανισμός προσαρμόζεται στην υπερκαπνία άμεσα με τη βοήθεια ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων (buffers) και σε δεύτερο χρόνο με την αύξηση της απέκκρισης οξέος από τους νεφρούς, αναπτύσσοντας αντιρροπιστική μεταβολική αλκάλωση που επιτυγχάνει τη μερική αποκατάσταση του pH. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι συχνά επηρεασμένοι στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, είτε εξαιτίας συνυπάρχουσας νεφρικής βλάβης, είτε λόγω διαταραχών που προδιαθέτουν σε μεταβολική οξέωση, όπως είναι η καρδιογενής και η σηπτική καταπληξία, η ηπατική βλάβη, η επίδραση τοξικών παραγόντων κ.ά.

Η υπερκαπνία έχει διάφορες άμεσες και έμμεσες συστηματικές επιδράσεις δυνητικά σημαντικές για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς που μπορεί να οφείλονται στην αύξηση του CO_2 ή στη συνοδό οξέωση. Οι επιδράσεις αυτές δεν είναι πάντοτε καλά κατανοητές και ορισμένες φορές είναι αλληλοαναιρούμενες. Σχετίζονται κυρίως με την ενδοκυττάρια οξέωση, την περιφερική αγγειοδιαστολή, τη διέγερση του συμπαθητικού αλλά και τις κατασταλτικές ιδιότητες του CO_2 . Είναι γνωστό ότι η υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια αποτελεί συχνή και σημαντική αιτία νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας⁽¹⁾, ενώ θεραπευτικά πρωτόκολλα όπως ο αερισμός με χαμηλό αναπνεύσιμο όγκο⁽²⁾ έχουν καταστήσει την υπερκαπνία κοινό εύρημα, σημείο προβληματισμού, μέχρι και πιθανό θεραπευτικό στόχο στην προσέγγιση βαριά πασχόντων ασθενών.

2. Υπερκαπνία και αναπνευστικό σύστημα

Μία άμεση επίδραση της υπερκαπνίας είναι η μείωση της μερικής πίεσης O_2 στις κυψελίδες (P_{AO_2}) όπως προκύπτει από την εξίσωση κυψελιδικών αερίων⁽³⁾ (**Εικ. 1**).

$P_{AO_2} = F_i O_2 \times (P_{ATM} - P_{υδρατμών}) - P_a CO_2 / [F_i O_2 + (1 - F_i O_2) / R]$	
P_{AO_2}	Μερική πίεση οξυγόνου στις κυψελίδες
$F_i O_2$	Κλάσμα O_2 στον εισπνεόμενο αέρα
P_{ATM}	Η ατμοσφαιρική πίεση
$P_a CO_2$	Μερική πίεση CO_2 στο αρτηριακό αίμα
R	Αναπνευστικό πηλίκο (καθορίζεται από το μεταβολισμό)

Εικόνα 1: Εξίσωση κυψελιδικών αερίων

Από την εξίσωση αυτή προκύπτει ότι ασθενής που αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα πάσχει από υποξυγοναιμία που προκαλείται από την ίδια την υπερκαπνία. Για παράδειγμα, 80 mmHg $P_a CO_2$ αντιστοιχούν σε περίπου 50 mmHg P_{AO_2} , η οποία ακόμη και με ακέραια κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και φυσιολογική διαχυτική ικανότητα αντιστοιχεί σε περίπου 40 mmHg μερικής πίεσης O_2 στο αρτηριακό αίμα (P_{aO_2}). Η υποξυγοναιμία αυτή αίρεται άμεσα με τη χορήγηση O_2 (αύξηση $F_i O_2$ στην εξίσωση κυψελιδικών αερίων) και η γνώση αυτή έχει οδηγήσει στη χορήγηση O_2 σ' όλους τους ασθενείς με υπερκαπνία. Η υποξυγοναιμία οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού προς αποκατάσταση της παροχής O_2 στους ιστούς, ανεξάρτητα από την υπερκαπνία⁽⁴⁾, αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή⁽⁵⁾ και μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας σε ασθενείς με επιβαρυνμένο ιστορικό⁽⁶⁾. Οι επιδράσεις αυτές συνεχόνται με τις συστηματικές επιδράσεις της ίδιας της υπερκαπνίας⁽⁷⁾. Η υπερκαπνική οξέωση μετατοπίζει την καμπύλη αποδέσμευσης O_2 από την Hb προς τα δεξιά, αυξάνοντας την προσφορά ελεύθερου O_2 στους ιστούς⁽⁸⁾. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αερόβιος μεταβολισμός φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στην υποξυγοναιμία, ακόμη και σε υπερκαπνικούς ασθενείς και η αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος, ως αποτέλεσμα της υποξυγοναιμίας δεν είναι συχνό εύρημα⁽⁹⁾. Είναι γνωστό εξάλλου ότι η υποξυγοναιμία δεν απο-

τελεί άμεση αιτία καταπληξίας, παρά μόνο στο βαθμό που θα επιπλέκεται από ισχαιμία του μυοκαρδίου⁽¹⁰⁾.

Το CO₂ προκαλεί βρογχοδιαστολή στις μικρές αεροφόρες οδούς αυξάνοντας τοπικά τον κυψελιδικό αερισμό. Παράλληλα, επιτείνει την υποξαιμική αγγειοσύσπαση, φαινόμενο που απαντάται ειδικά στην πνευμονική κυκλοφορία. Με αυτές τις ιδιότητες, η υπερκαπνία συμμετέχει στη βελτίωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, προκαλώντας παράλληλα και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας⁽⁷⁾.

Υπάρχει σημαντική έρευνα σχετικά με την καθιερωμένη άποψη ότι η χορήγηση O₂ σε χρόνια υπερκαπνικούς ασθενείς προκαλεί καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και επιδείνωση της υπερκαπνίας. Απ' ότι προκύπτει από τα ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται ότι η χορήγηση O₂ δεν προκαλεί μείωση του κατά λεπτό αερισμού παρά μόνο προσωρινά. Ωστόσο, πράγματι παρατηρείται επιδείνωση της υπερκαπνίας με τη χορήγηση O₂, η οποία φαίνεται να οφείλεται στην άρση της υποξαιμικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης και σε βιοχημικές διαταραχές όπως το φαινόμενο Haldane, που σχετίζονται με τη σύνδεση της Hb με το CO₂⁽¹¹⁾.

3. Υπερκαπνική οξέωση και κεντρικό νευρικό σύστημα (Εικ. 2)

Η υπερκαπνία, διαμέσου των κεντρικών προμηκικών και των περιφερικών χημειούποδοχών (καρωτιδικά και παραορτικά σωμάτια) προκαλεί διέγερση του αναπνευστικού κέντρου και διαμέσου αυτού αύξηση του αριθμού των αναπνοών και του αναπνεόμενου όγκου και τελικά αύξηση του κατά λεπτό κυψελιδικού αερισμού⁽⁷⁾. Η υπερκαπνία, όπως προκύπτει από πολλά πειραματικά και κλινικά δεδομένα προκαλεί αγγειοδιαστολή στα εγκεφαλικά αγγεία και διαμέσου αυτής αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral brain flow-CBF), αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (intracranial pressure-ICP) και αύξηση του όγκου αίματος των ενδοκράνιων αγγείων⁽⁵⁾. Η βιοχημική οδός που οδηγεί στις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του CO₂ δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι το CO₂ μπορεί να δρα στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων διαμέσου καναλιών K⁺ ευαίσθητων στο ATP (K_{ATP} channels)⁽¹²⁾, ενώ φαίνεται ότι η υπόθεση της μεσολάβησης του NO προσκρούει σε πειραματικά δεδομένα⁽¹³⁾. Η αύξηση της ICP είναι ιδιαίτερα προβληματική σε ασθενείς

που ήδη έχουν οριακή ICP εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος ή εγκεφαλικού τραύματος. Έτσι, η χρήση της μείωσης της PaCO_2 διαμέσου αύξησης του αερισμού ως προσωρινό μέτρο για την αντιμετώπιση της επικίνδυνα αυξημένης ICP, αλλά και η πρόληψη διαμέσου αυστηρού ελέγχου της PaCO_2 μέσα στα φυσιολογικά όρια στη νοσηλεία ασθενών με προδιάθεση για αυξημένη ICP αποτελεί καθιερωμένη πρακτική⁽¹⁴⁾.

Επιπλέον, το CO_2 έχει άμεσα κατασταλτικές ιδιότητες που σχετίζονται κυρίως με την ενδοκυττάρια οξέωση που προκαλεί η γρήγορη αύξηση της PaCO_2 . Αυτές εντοπίζονται αρχικά στον εγκεφαλικό φλοιό, προκαλώντας σύγχυση ή/και διέγερση, ενώ προκαλείται και μείωση της επιληπτικής οδού, πιθανά διαμέσου διέγερσης υποφλοιωδών κέντρων. Περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της PaCO_2 προκαλεί τελικά βαθιά καταστολή και υπερκαπνικό κώμα με ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού⁽⁵⁾.

Αγγειοδιαστολή
Αύξηση εγκεφαλικής αιματικής ροής
Αύξηση ενδοκράνιας πίεσης
Μείωση επιληπτικής οδού
Καταστολή
Σύγχυση
Διέγερση
Υπερκαπνικό κώμα

Εικόνα 2: Επιδράσεις υπερκαπνίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα

4. Υπερκαπνική οξέωση και καρδιαγγειακό σύστημα (Εικ. 3)

Η υπερκαπνία προκαλεί και χάλαση των λείων μυικών ινών των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας και αγγειοδιαστολή⁽¹²⁾.

Ωστόσο, όσο αφορά το κυκλοφορικό σύστημα, οι επιδράσεις αυτές υπερκαλύπτονται από την κεντρικής αιτιολογίας διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁽⁷⁾. Έτσι, η υπερκαπνία φαίνεται ότι προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, καταλήγοντας τελικά σε αύξηση της παροχής O_2 στους ιστούς (Εικ. 4)⁽¹⁵⁾. Πολλές από αυτές τις επιδράσεις αναστέλλονται από τη χορήγηση β-αναστολέων, εύρημα που επιβεβαιώνει τη διέγερση του συμπαθητικού ως κομβικό σημείο⁽⁹⁾. Τα ευρήματα αυτά είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα, όσο αφορά την πιθανή θεραπευτική χρήση της υπερκαπνίας

με σκοπό την αύξηση της καρδιακής παροχής στους βαριά πάσχοντες. Είναι χαρακτηριστικό ότι η υπερκαπνία έχει αποδειχτεί αποτελεσματικότερη από τη ντομπουταμίνη ως προς την αύξηση της καρδιακής παροχής στη σηπτική καταπληξία⁽¹⁶⁾.

Αύξηση αρτηριακής πίεσης
Αύξηση καρδιακής συχνότητας
Αύξηση καρδιακής παροχής
Αύξηση παροχής οξυγόνου

Εικόνα 3: Επιδράσεις υπερκαπνίας στο καρδιαγγειακό σύστημα

$CaO_2 = (1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$ $DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$	
CaO ₂	Περιεκτικότητα αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο σε ml/L
DO ₂	Παροχή οξυγόνου στους ιστούς σε ml/min
CO	Καρδιακή παροχή σε L/min
Hb	Αιμοσφαιρίνη σε gr/dl
PaO ₂	Μερική πίεση αρτηριακού αίματος σε mmHg
SaO ₂	Κορεσμός αιμοσφαιρίνης αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο

Εικόνα 4: Καρδιακή παροχή και παροχή οξυγόνου στους ιστούς

5. Επιτρεπόμενη υπερκαπνία

Έχει πλέον παρέλθει πάνω από μία 10ετία από τη γενικευμένη υιοθέτηση του μοντέλου προστατευτικού αερισμού σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)⁽¹⁷⁾ και οι ενδείξεις αυτής της θεραπευτικής επιλογής συνεχώς διευρύνονται⁽¹⁸⁾. Σύμφωνα με τη θεωρία αλλά και τα αποτελέσματα της σχετικής κλινικής έρευνας, ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (μέχρι και 4 ml/kg ιδανικού σωματικού βάρους) σε συνδυασμό με εφαρμογή κατάλληλης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) προστατεύει το πνευμονικό παρέγχυμα από το ογκότραυμα, το βαρότραυμα, το ατελέκτραυμα, αλλά και το συνοδό βιότραυμα, που αντιπροσωπεύει την τοπική και συστηματική βλάβη από την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών που προκαλείται από την υπερδιάταση των αεραγωγών και το κυκλικό συνεχές άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων σε κάθε αναπνευστικό κύκλο που προκαλεί ο «συμβατικός» αερισμός θετικής πίεσης. Ο προστατευτικός αερισμός έχει μετρήσιμα αποτελέσματα

στη μείωση της θνητότητας των ασθενών και θεωρείται πλέον καθιερωμένη πρακτική⁽¹⁹⁾.

Μία από τις συνέπειες της συγκεκριμένης τακτικής στο μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης είναι η μείωση του κατά λεπτό κυψελιδικού αερισμού και η εμφάνιση υπερκαπνίας και οξυαιμίας. Η παρούσα πρακτική προβλέπει την ανοχή στην ανάπτυξη υπερκαπνικής οξέωσης μέχρι την πτώση της τιμής του pH στο 7,20⁽²⁾. Πέρα από τις επιδράσεις του CO₂ στη ρύθμιση της πνευμονικής κυκλοφορίας και της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης που περιγράφονται παραπάνω (**Εικ. 5**), το CO₂ έχει δείχτει ότι επιδρά αρνητικά στην κυτταρική ανάπτυξη και στις διαδικασίες επιδιόρθωσης της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης⁽²⁰⁾. Από την άλλη, φαίνεται ότι έχει διπλό ρόλο στην πρόκληση, αλλά και τον περιορισμό του οξειδωτικού στρες⁽²¹⁾. Η υπερκαπνία επίσης μειώνει τη γονιδιακή έκφραση ποικίλλων κυτοκινών που σχετίζονται με ανοσολογικούς μηχανισμούς διαμέσου αναστολής της ενεργοποίησης του NF-κB καθώς και την ίδια τη φαγοκυττάρωση⁽²⁰⁾. Φαίνεται ότι γενικά το CO₂ δρα προς την κατεύθυνση της καταστολής της ανοσολογικής απάντησης, υπάρχουν ωστόσο στοιχεία που δείχνουν ότι μπορεί να δρα επάγοντας ορισμένες εκφράσεις της που σχετίζονται με τα ουδετερόφιλα⁽²²⁾. Αν και έχει δείχτει πειραματικά ότι η υπερκαπνία μπορεί να σχετίζεται με αρνητική εξέλιξη σε συγκεκριμένα πειραματικά μοντέλα λοιμώξεων⁽²³⁾, πιθανά ο ρόλος της να είναι προστατευτικός σε σύνδρομα που συνοδεύονται από ιδιαίτερα αυξημένη φλεγμονή, όπως το ARDS⁽²¹⁾. Εξαιτίας αυτών των πολύπλευρων και μερικά αντικρουόμενων δεδομένων, είναι δύσκολο να προβλεφθούν οι κλινικές επιπτώσεις των ποικίλλων ιδιοτήτων της επιτρεπόμενης υπερκαπνίας χωρίς στοχευμένες κλινικές μελέτες που θα συγκρίνουν την εφαρμογή του προστατευτικού αερισμού με ή χωρίς εφαρμογή μεθόδων ελέγχου της υπερκαπνίας και της οξέωσης, όπως η χρήση ρυθμιστικών του pH διαλυμάτων ή εξωσωματικής οξυγόνωσης διαμέσου μεμβράνης (extracorporeal membrane oxygenation-ECMO). Μέχρι τότε, ούτε ο επαναπροσδιορισμός της υπερκαπνίας που συνοδεύει τον προστατευτικό αερισμό από επιτρεπόμενη σε θεραπευτική μπορεί να δικαιολογηθεί, αλλά ούτε και η προσπάθεια φαρμακευτικού ή μηχανικού ελέγχου του pH και της υπερκαπνίας μπορεί να προταθεί ως καθιερωμένη πρακτική⁽²⁴⁾.

Μείωση μερικής πίεσης του οξυγόνου στις κυψελίδες
Βρογχοδιαστολή και αύξηση κυψελιδικού αερισμού
Ενίσχυση υποξαιμικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης και αύξηση πνευμονικών αντιστάσεων
Επιβράδυνση κάθαρσης κυψελιδικού υγρού
Αναστολή της επιδιόρθωσης κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης
Τροποποίηση φλεγμονώδους απάντησης

Εικόνα 5: Υπερκαπνία και αναπνευστικό σύστημα

6. Συμπεράσματα

Η υπερκαπνία και η υπερκαπνική οξέωση διαπιστώνονται συχνά στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, είτε ως εκδήλωση της κύριας νόσου τους, είτε ως συνέπεια θεραπευτικών επιλογών στη διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό. Οι συστηματικές επιδράσεις της υπερκαπνίας είναι πολυεπίπεδες, άλλοτε άλλης σημασίας, ενίοτε αλληλοαναιρούμενες και αφορούν κρίσιμα συστήματα στη διαχείριση των βαριά πασχόντων ασθενών, όπως το καρδιαγγειακό, το κεντρικό νευρικό και το αναπνευστικό. Ο κλινικός γιατρός οφείλει να λαμβάνει υπόψη του αυτές τις επιδράσεις στις θεραπευτικές επιλογές. Τέλος, υπάρχει άφθονο πεδίο βασικής και κλινικής έρευνας όσο αφορά την υπερκαπνία στους βαριά πάσχοντες σχετικά με το αν και πόσο σημαντική είναι στην πρόγνωση ενός τέτοιου ασθενή με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ή ακόμη και για το αν θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να χρησιμοποιηθεί και ως προσωρινό θεραπευτικό μέσο.

7. Βιβλιογραφία

1. Adekola OO, Soriyan OO, Meka I, Akanmu ON, Olanipekun S, Oshodi TA. The incidence of electrolyte and acid-base abnormalities in critically ill patients using point of care testing (i-STAT portable analyser). Nig Q J Hosp Med 2012; 22(2): 103-108.
2. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2007; 357(11): 1113-1120.
3. Marino PL. Hypoxemia and hypercapnia. The ICU Book. Fourth. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins 2014; p.p. 391-407.
4. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia

produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91(4): 1555-1562.

5. Pollock JM, Deibler AR, Whitlow CT, et al. Hypercapnia-induced cerebral hyperperfusion: an underrecognized clinical entity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(2): 378-385.

6. Lee K, Choi HA, Edwards N, Chang T, Sladen RN. Perioperative critical care management for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67(2): 77-84.

7. Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: carbon dioxide. *Crit Care* 2010; 14(2): 220. doi: 10.1186/cc8926. Epub 2010 Apr 30.

8. Marino PL. Systemic oxygenation. *The ICU Book*. Fourth. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins 2014; p.p. 171-194.

9. Cullen DJ, Eger EI. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* 1974; 41(4): 345-349.

10. Marino PL. Oxygen therapy. *The ICU Book*. Fourth. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins 2014; p.p. 427-146.

11. Abdo WF, Heunks LMA. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care* 2012; 16(5): 323. doi: 10.1186/cc11475.

12. Wang X, Wu J, Li L, Chen F, Wang R, Jiang C. Hypercapnic acidosis activates K_{ATP} channels in vascular smooth muscles. *Circ Res* 2003; 92(11): 1225-1232.

13. Ide K, Worthley M, Anderson T, Poulin MJ. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *J Physiol* 2007; 584(Pt 1): 321-332.

14. Perez-Barcena J, Llompарт-Pou JA, O'Phelan KH. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2014; 30(4): 735-750.

15. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest* 1996; 109(5): 1215-1221.

16. Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent JL. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 178-183.

17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*

2000; 342(18): 1301-1308.

18. Wright BJ. Lung-protective Ventilation strategies and adjunctive treatments for the emergency medicine patient with acute respiratory failure. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(4): 871-887.

19. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(9): 865-873.

20. Vadász I, Hubmayr RD, Nin N, Sporn PH, Sznajder JI. Hypercapnia: a nonpermissive environment for the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46(4): 417-421.

21. Briva A, Lecuona E, Sznajder JI. [Permissive and non-permissive hypercapnia: mechanisms of action and consequences of high carbon dioxide levels]. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(7): 378-382.

22. Liu Y, Chacko BK, Ricksecker A, et al. Modulatory effects of hypercapnia on in vitro and in vivo pulmonary endothelial-neutrophil adhesive responses during inflammation. *Cytokine* 2008; 44(1): 108-117.

23. Gates KL, Wang N, et al. Hypercapnia impairs lung bacterial clearance and increases mortality in murine pseudomonas pneumonia (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A2268.

24. Marhong J, Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir Care* 2014; 59(10): 1597-1605.

Ερωτήσεις

1. Τι από τα παρακάτω ισχύει για την υπερκαπνία;

- α) Προκαλεί αγγειοσυσπασση στον εγκέφαλο;
- β) Πάντα συνυπάρχει με οξυαιμία;
- γ) Δεν έχει καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση;
- δ) Συνοδεύεται πάντοτε από μείωση της μερικής πίεσης του O_2 στις κυψελίδες;

2. Η σοβαρή υπερκαπνία:

- α) Συνοδεύεται συνήθως από υπόταση;
- β) Συνοδεύεται συνήθως από χαμηλή ενδοκράνια πίεση;
- γ) Προκαλεί αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής;
- δ) Προκαλεί η ίδια βρογχόσπασμο;

3. Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά;

- α) Η υπερκαπνία προκαλεί διέγερση του παρασυμπαθητικού;
- β) Η υπερκαπνία είναι αδύνατο να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις γιατί προκαλεί καταστολή;
- γ) Δεν υπάρχουν αντιρροπιστικοί μηχανισμοί στον οργανισμό για την υπερκαπνική οξέωση;
- δ) Η υπερκαπνία μπορεί να επιδεινώσει μία προϋπάρχουσα πνευμονική υπέρταση;

4. Ποιό από τα παρακάτω είναι σωστό για την επιτρεπόμενη υπερκαπνία στα πλαίσια του προστατευτικού αερισμού;

- α) Εφαρμόζεται χωρίς εξαιρέσεις σ' όλους τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς;
- β) Δεν υπάρχει κανένα όριο όσο αφορά την πτώση του pH που επιφέρει καθώς η σημασία της επίτευξης χαμηλού αναπνεόμενου όγκου είναι κατά πολύ μεγαλύτερη;
- γ) Εμπλέκεται στη φλεγμονώδη απόκριση στο ARDS, μία πάθηση που κατεξοχήν έχει ένδειξη για εφαρμογή προστατευτικού αερισμού;
- δ) Ο επεμβατικός αερισμός διακόπτεται σε τιμές PaCO_2 πάνω από 45 mmHg σ' όλους τους ασθενείς;

5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό;

- α) Η υπερκαπνία προκαλεί αύξηση της παροχής O_2 στους ιστούς διαμέσου μετατόπισης της καμπύλης κορεσμού της Hb με O_2 αριστερά;
- β) Η υπερκαπνική οξέωση συνοδεύεται από μείωση της καρδιακής παροχής;
- γ) Η υπερκαπνία προκαλεί ενδοκυτάρια μείωση της συγκέντρωσης ιόντων H^+ ;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. γ
- 3. δ
- 4. γ
- 5. δ

Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης: Παθοφυσιολογική προσέγγιση

Κωνσταντίνος Στυλιανού

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διαβητική κετοξέωση
3. Γαλακτική οξέωση
4. Μη οργανικές οξέώσεις
5. Συμπεράσματα

Κύρια σημεία

- Η ταξινόμηση της μεταβολικής οξέωσης σε οξεία ή χρόνια έχει μεγάλη σημασία αναφορικά με τις αναμενόμενες επιπλοκές και για την αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους από τη θεραπεία
- Η διάγνωση απαιτεί συστηματική προσέγγιση που περιλαμβάνει υποχρεωτικά τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων του ορού
- Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της οξείας μεταβολικής οξέωσης αφορούν κυρίως το καρδιαγγειακό σύστημα ενώ της χρόνιας το μυοσκελετικό
- Η θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης με χορήγηση βάσεως δεν έχει αποδεδειγμένο όφελος στη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και ενέχει κινδύνους. Εναλλακτικές θεραπείες που να αποδεικνύουν όφελος αναμένονται
- Η θεραπεία της χρόνιας μεταβολικής οξέωσης με χορήγηση βάσεως είναι επωφελής αλλά πρέπει να εξατομικεύεται

1. Εισαγωγή

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) είναι μία οξεοβασική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πρωτογενή κατανάλωση των ρυθμιστικών συστημάτων του οργανισμού, περιλαμβανομένης και της κατανάλωσης των διττανθρακικών. Οι αιτίες είναι πολλές (**Εικ. 1**) όπως και οι μηχανισμοί άμβλυνσης της πτώσης του pH. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένας ασθενής με ΜΟ μπορεί

να έχει φυσιολογικό ή και αυξημένο pH αν συνυπάρχει και άλλη πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή που αυξάνει τα διττανθρακικά του πλάσματος (λ.χ. έμετοι) ή μειώνει το CO₂ (αναπνευστική αλκάλωση). Επομένως η MO διαφέρει από την οξυαιμία η οποία αναφέρεται αποκλειστικά στην τιμή του pH και όχι στην υποκείμενη παθοφυσιολογική διαδικασία.

Η MO μπορεί να εμφανιστεί με οξεία (διάρκειας ωρών ή λίγων ημερών) ή χρόνια μορφή (διάρκειας εβδομάδων ή ετών), με διαφορετικά αίτια και επιπλοκές σε κάθε μορφή. Η οξεία MO οφείλεται συνήθως σε υπερπαραγωγή οργανικών οξέων (κετοξέα, γαλακτικό οξύ), ενώ η χρόνια MO οφείλεται συνήθως σε συνεχιζόμενη απώλεια διττανθρακικών ή σε διαταραχή της οξινποιητικής λειτουργίας των νεφρών. Η μέτρηση του χάσματος ανιόντων του ορού ($XA = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$) βοηθά στη διάγνωση και ταξινόμηση των MO σε αυξημένου και φυσιολογικού χάσματος MO, αλλά συχνά υπάρχει επικάλυψη μεταξύ αυτών. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της οξείας MO περιλαμβάνουν μείωση της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή, υπόταση, μεταβολή της απελευθέρωσης O₂, μειωμένη παραγωγή ATP, αρρυθμίες και καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της χρόνιας MO περιλαμβάνουν μυϊκό καταβολισμό και ανώμαλο οστικό μεταβολισμό. Η χρήση των διττανθρακικών θεραπευτικά στις περιπτώσεις χρόνιας MO είναι επωφελής καθώς μειώνει την οστική και μυϊκή αποδόμηση, ομαλοποιεί την ανάπτυξη των παιδιών, βελτιώνει τη σύνθεση αλβουμίνης και επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Αντίθετα χορήγηση βάσεως για την αντιμετώπιση της οξείας MO έχει υποστεί σοβαρή κριτική και παραμένει αμφιλεγόμενη και συχνά συγκεχυμένη. Σε μία πρόσφατη μελέτη από τον Kraut και συν.⁽¹⁾ αποκαλύφθηκε μία σχετική αβεβαιότητα για το πότε χορηγούμε διττανθρακικά σε ασθενείς με οξεία MO.

A) MO υψηλού χάσματος ανιόντων

- Οξεία νεφρική βλάβη
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Διαβητική κετοξέωση*
- Αλκοολική κετοξέωση
- Γαλακτική (L-γαλακτική οξέωση και d-γαλακτική οξέωση*)
- Δηλητηρίαση από σαλικυλικά
- Δηλητηρίαση από τοξική αλκοόλη (μεθανόλη, αιθυλένιο-διαιθυλένιο-προπυλένιο-γλυκόλη)
- Πυρογλουταμική οξυαιμία
- Κετοξέωση νηστείας
- Δηλητηρίαση από τολουένιο*

B) MO φυσιολογικού χάσματος ανιόντων (υπερχλωραιμική) με φυσιολογικό ή αυξημένο κάλιο

- Χορήγηση HCl ή άλλων οξέων
- Χορήγηση κατιονικών αμινοξέων
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Ανεπάρκεια επινεφριδίων (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)
- Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός
- Υπερκαλιαιμική άπω νεφροσωληναριακή οξέωση
- Ψευδοαλδοστερινισμός τύπου I
- Ψευδοαλδοστερινισμός τύπου II (σύνδρομο Gordon)
- Φάρμακα (σπιρονολακτόνη, αναστολείς προσταγλανδινών, τριαμετένη, αμιλορίδη, τριμεθοπρίμη, πενταμιδίνη, κυκλοσπορίνη)

Γ) MO φυσιολογικού χάσματος ανιόντων (υπερχλωραιμική) με χαμηλό κάλιο

- Διάρροιες
- Εντερικά, παγκρεατικά, ή χολικά συρίγγια
- Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση
- Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση
- Ουρητηρο-σιγμοειδοστομία
- Ουρητηρο-ειλεοστομία
- Διαβητική κετοξέωση*
- Δηλητηρίαση από τολουένιο*
- D-γαλακτική οξέωση*

Εικόνα 1: Αίτια μεταβολικής οξέωσης # (*Μπορεί να εμφανιστεί με αυξημένο, φυσιολογικό ή μικτό ΧΑ, #Τροποποίηση από αναφορά 17)

Οι νεφρολόγοι τείνουν να δίνουν διττανθρακικά σε υψηλότερο pH σε σχέση με τους εντατικολόγους. Συγκεκριμένα το 40% των εντατικολόγων περιμένουν και δίνουν διττανθρακικά μόνο αν το pH πέσει κάτω από 7. Το αντίστοιχο ποσοστό των νεφρολόγων είναι μόνο 6%, ενώ το 94% δίνει διττανθρακικά ακόμη και σε υψηλότερο pH. Σε ασθενείς με σοβαρή γαλακτική οξέωση το 86% των νεφρολόγων θα χορηγήσουν διττανθρακικά, έναντι 66% των εντατικολόγων. Στη διαβητική κετοξέωση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 60% έναντι 28%. Στην ίδια μελέτη και οι 2 ειδικότητες στοχεύουν σε ένα pH =7,2 με συνεχή έγχυση διττανθρακικών. Τα παραπάνω στοιχεία

αναδεικνύουν σημαντικές διαφορές στην κλινική πρακτική διαφόρων ειδικοτήτων και γιατρών που ασχολούνται με θέματα οξεοβασικών διαταραχών, διαφορές που συχνά προκύπτουν από διαφορετική παθοφυσιολογική προσέγγιση ή λόγω επαφής με διαφορετικές ομάδες ασθενών (οξείες έναντι χρόνιων διαταραχών).

Η ΜΟ προκύπτει είτε από απώλεια διττανθρακικών (διάρροιες νεφρωσοληναριακές οξεώσεις) ή από κατανάλωσή τους κατά την εξουδετέρωση άλλων οργανικών οξέων (γαλακτικά, κετοξέα κ.ά). Στις περιπτώσεις χρόνιας απώλειας διττανθρακικών (υπερχλωραιμικές ή φυσιολογικού χάσματος οξεώσεις), δεν αμφισβητείται η χρησιμότητα της χρόνιας αναπλήρωσής τους συνήθως από το στόμα. Στις οξεώσεις όμως αυξημένου χάσματος ανιόντων, όπου αθροίζονται οργανικά οξέα, η αντιμετώπιση είναι διαφορετική. Τα οργανικά οξέα χάνοντας πρωτόνια μετατρέπονται στα αντίστοιχα ανιόντα βάσεων που αργότερα μπορούν να μεταβολιστούν ξανά σε διττανθρακικά (ονομάζονται και δυνητικά διττανθρακικά). Στις περιπτώσεις αυτές αν γνωρίζαμε με βεβαιότητα ότι τα ανιόντα γαλακτικού, οξικού, υδροξυβουτυρικού κ.ά, θα μετατρεπτόταν γρήγορα και αποτελεσματικά ξανά σε διττανθρακικά, δεν θα διανοούμασταν να χορηγήσουμε διττανθρακικά. Το πρόβλημα προκύπτει από το γεγονός ότι συνήθως δεν γνωρίζουμε πόσο γρήγορα και αποτελεσματικά θα αρθεί το αίτιο που προκάλεσε την οργανική οξέωση. Για να απαντήσουμε στο ερώτημα αν θα δώσουμε διττανθρακικά, πρέπει πρώτα να απαντήσουμε σε 4 πρόσθετες ερωτήσεις:

- υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις οξυαιμίας;
- είναι απειλητικές για τη ζωή ώστε να δικαιολογούν θεραπεία με διττανθρακικά;
- πόσα διττανθρακικά θα χορηγήσουμε και
- μπορεί να υπάρχει τοξικότητα από τα διττανθρακικά;

Στα ερωτήματα αυτά θα απαντήσουμε αναλυτικά παρακάτω.

Η βαριά οξυαιμία προκαλεί μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, πτώση της καρδιακής παροχής και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Επιτρέπει την απελευθέρωση περισσότερου O_2 στους ιστούς μετατοπίζοντας την καμπύλη της οξυαιμοσφαιρίνης προς τα δεξιά (φαινόμενο Bohr). Πρωτόνια συνδέονται σε ενδο- και εξωκυττάρια πρωτεΐνες μεταβάλλοντας τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες και τη λειτουργία τους (λ.χ. ένζυμα, μεταφορείς, αντλίες). Τα φάρμακα που είναι άλατα ασθενών οξέων ή ασθενών βάσεων επηρεάζονται επίσης. Για παράδειγμα φάρμακα αλάτων ασθενών

οξέων (σαλυκυλικό, τολβουταμίδη μεθοτρεξάτη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυ-ντοϊνη) βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή σε συνθήκες οξέωσης, γεγονός που αυξάνει τη διαπερατότητα τους από τις κυτταρικές μεμβράνες και μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική τους. Το ιδανικό εξωκυττάριο pH (pH_o) είναι 7,4, ενώ το ενδοκυττάριο (pH_i) είναι γενικά χαμηλότερο και ποικίλλει από σύστημα σε σύστημα (pH_i από 7,1 έως 7,3) αλλά και εντός του κυττάρου στα διάφορα οργάνυλια. Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί διατήρησης του pH_i αλλά σε γενικές γραμμές και με ελάχιστες εξαιρέσεις, το pH_i ακολουθεί τις διακυμάνσεις του pH_o, όπως θα περιγράψουμε παρακάτω. Αποκλίσεις του pH_i από το φυσιολογικό επηρεάζουν πληθώρα κυτταρικών διεργασιών και έχουν διαφορετικές επιδράσεις ανάλογα με το εξεταζόμενο σύστημα. Για παράδειγμα ενώ η οξυαιμία προστατεύει το ΚΝΣ από τους σπασμούς από την άλλη ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο σε αρρυθμίες. Επίσης μειώνει την καρδιακή παροχή, την έκφραση αδρενεργικών υποδοχέων στη μεμβράνη των μυοκαρδιακών και λείων μυικών κυττάρων των αγγείων. Στα περισσότερα κέντρα η χορήγηση διττανθρακικών αποφασίζεται μόνο όταν το pH πέσει κάτω από 7,1 αλλά αυτός δεν είναι απόλυτος κανόνας. Αναφορικά με την ποσότητα των διττανθρακικών που θα χορηγήσουμε θεραπευτικά θα πρέπει να θυμόμαστε ότι ο όγκος κατανομής τους δεν είναι σταθερός, αλλά μεταβάλλεται ανάλογα με το pH_o. Σε φυσιολογικό pH ο όγκος κατανομής τους είναι περίπου όσο και το ολικό H₂O του οργανισμού καθώς στη ρύθμιση του pH συμμετέχει, τόσο ο ενδοκυττάριος, όσο και ο εξωκυττάριος χώρος. Σε οξυαιμία ο όγκος κατανομής κυμαίνεται από 50% έως και πάνω από 100% του σωματικού βάρους, ανάλογα με τη βαρύτητα της οξυαιμίας όπως προκύπτει από την εξίσωση του Fernandez⁽²⁾: όγκος κατανομής HCO₃⁻ = Σωματικό βάρος x (0,4+2,6:HCO₃⁻). Εφαρμόζοντας την εξίσωση αυτή διαπιστώνεται ότι ο όγκος κατανομής των διττανθρακικών αυξάνεται πολύ στην οξυαιμία και μειώνεται ελάχιστα στην αλκαλαιμία. Έτσι όταν υπολογίζουμε την ποσότητα των διττανθρακικών που πρέπει να δώσουμε για να φτάσουμε σε ένα επιθυμητό στόχο (χορηγούμενη ποσότητα = [HCO₃⁻ επιθυμητό - HCO₃⁻ πραγματικό] x όγκος κατανομής HCO₃⁻) θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη τη μεταβολή του όγκου κατανομής που έχει συμβεί από την οξυαιμία. Ωστόσο οι εξισώσεις αυτές αφορούν σε οξείες μεταβολές και δεν λαμβάνουν υπόψη την αναπνευστική και τη βραδεία νεφρική αντιρρόπηση. Δεδομένου ότι η χορήγηση διττανθρακικών συνοδεύεται από αύξηση της PaCO₂ η διόρθωση της οξυαιμίας δεν θα είναι ανάλογη

με τη διόρθωση των διττανθρακικών. Γι' αυτό οι εξισώσεις έχουν αξία μόνο ως σημείο εκκίνησης και κάθε περαιτέρω ενέργεια πρέπει να βασιστεί μόνο σε πραγματικές μετρήσεις των αερίων αίματος. Για τον ίδιο λόγο έχει προταθεί η χορήγηση εναλλακτικών αλκαλοποιητικών παραγόντων όπως το THAM και το CarbiCarb που δεν αυξάνουν την $\text{PaCO}_2^{(3)}$ αλλά επίσης δεν φαίνεται να βελτιώνουν και την επιβίωση. Η χρήση του THAM παραμένει περιορισμένη λόγω περιστατικών ηπατοτοξικότητας, υπερκαλιαιμίας και πνευμονικού οιδήματος.

Η θεραπεία με διττανθρακικά ωστόσο έχει συσχετιστεί και με αυξημένη θνητότητα, τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και στον άνθρωπο⁽⁴⁻⁶⁾ που αποδίδεται σε πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής καθώς και σε μετακινήσεις ασβεστίου και καλίου που αυξάνουν την αρρυθμιογένεση. Η χορήγηση διττανθρακικών προκαλεί αύξηση του CO_2 που διέρχεται ελεύθερα τις κυτταρικές μεμβράνες, αθροίζεται ενδοκυττάρια και προκαλεί «παράδοση» ενδοκυττάρια οξέωση. Η χορήγηση διττανθρακικών αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού οξέος και κετονικών σωμάτων, τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ζώα, τα οποία, αν δεν χαθούν στα ούρα, μεταβολίζονται και πάλι σε διττανθρακικά (δυσνητικά διττανθρακικά). Έτσι μετά την αποκατάσταση της πρωτοπαθούς διαταραχής μπορεί να προκληθεί «rebound ή αντιδραστική» μεταβολική αλκάλωση ειδικά σε καταστάσεις με χαμηλή PaCO_2 . Τέλος η θεραπεία με διττανθρακικά αυξάνει τον εξωκυττάριο όγκο και Na^+ και μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή και νεφρική λειτουργία⁽⁷⁾. Για την τελευταία επιπλοκή έχει προταθεί η χορήγηση διττανθρακικών μέσω αιμοκάθαρσης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπερωσμωτικότητας, υπερογκαιμίας και πνευμονικού οιδήματος, αλλά μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν όφελος.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η «παράδοση» ενδοκυττάρια οξέωση μετά από θεραπεία με διττανθρακικά συνήθως είναι παροδική και γρήγορα (ειδικά αν αποκατασταθεί η ιστική υποάρδευση) το pHi ακολουθεί την αύξηση του pHo . In vitro μελέτες έδειξαν ότι η ενδοκυττάρια οξέωση αυξάνει την επιβίωση των ιστών σε συνθήκες ανοξίας και ακόλουθης επαναιμάτωσης, ενώ η ενδοκυττάρια αλκάλωση -που τελικά επιφέρει η θεραπεία με διττανθρακικά-, μειώνει την επιβίωση των κυττάρων^(8,9). Επίσης η θεραπεία με διττανθρακικά διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίου, αυξάνει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και επιτείνει αποπτωτικά φαινόμενα.

Δεν είναι όμως γνωστό αν τα παραπάνω ισχύουν στον άνθρωπο καθώς οι περισσότερες κλινικές μελέτες είναι αναδρομικές παρατήρησης (για ανασκόπηση σχετικών μελετών δεξ αναφορά 10) με συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα.

2. Διαβητική κετοξέωση

Στην κετοξέωση σημαντικές ποσότητες ακετοξικού και β-υδροξυβουτυρικού χάνονται στα ούρα πριν ακόμη ο ασθενής φτάσει στο νοσοκομείο. Έτσι δεν υπάρχει μόνο πραγματικό έλλειμμα βάσεως, αλλά χάνονται και δυνητικά διττανθρακικά. Η απώλεια δυνητικής βάσεως επιτείνεται όταν ο ασθενής εισαχθεί στο νοσοκομείο και αυξηθεί η παραγωγή ούρων με την ενυδάτωση. Έτσι σχεδόν πάντοτε διαπιστώνεται άλλοτε άλλος βαθμός υπερχλωραιμικής οξέωσης και το χάσμα ανιόντων ποικίλλει από πολύ αυξημένο έως και φυσιολογικό. Παρά το γεγονός αυτό δεν χρειάζεται σχεδόν ποτέ να αναπληρωθούν τα διττανθρακικά στη σοβαρή κετοξέωση. Οι Okuda και συνεργάτες⁽¹¹⁾ απέδειξαν ότι στη διαβητική κετοξέωση η χορήγηση διττανθρακικών αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα κετοξένων και γαλακτικού στο αίμα (τριπλασιασμός) και καθυστερεί την κάθαρσή τους από το αίμα. Η χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών αποκαθιστά τον εξωκυττάριο όγκο και τη νεφρική ροή αίματος, αυξάνοντας τη νεφρική αποβολή οξέος και την αναγέννηση των διττανθρακικών, αποτελώντας έτσι τη μόνη κατάλληλη θεραπεία. Στην περίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου που δεν δείχνουν όφελος στη νοσηρότητα και θνητότητα από τη χορήγηση διττανθρακικών⁽¹²⁾, ενώ σε παιδιά με κετοξέωση φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού οιδήματος⁽¹³⁾.

Για τη θεραπεία της σοβαρής κετοξέωσης η χορήγηση βάσεως ενδείκνυται μόνο όταν το pH πέσει κάτω από 7,1, υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια και η χορήγηση ινσουλίνης υγρών και ηλεκτρολυτών αδυνατεί να επαναφέρει την οξεοβασική και αιμοδυναμική ισορροπία. Στα παιδιά απαιτείται εγρήγορση για την πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων εγκεφαλικού οιδήματος. Η χορήγηση γίνεται κατά προτίμηση με ισότονα διαλύματα διττανθρακικών σε βραδεία συνεχή έγχυση, ώστε να αποφεύγεται η υπερνατριαιμία και η απότομη αύξηση του CO_2 και με στόχο να επανέλθει το pH κοντά στο 7,2 (συγκέντρωση HCO_3^- κοντά στα 10 mEq/L).

3. Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί κακό οιωνό καθώς συνοδεύεται από πολύ υψηλή θνητότητα (80%). Σημαίνει σοβαρή ιστική υποξία, είτε λόγω αδυναμίας χρήσης του προσφερόμενου O_2 (μετορμίνη, κυανίδια) ή συνήθως λόγω σοβαρής ιστικής υποάρδευσης (καρδιογενές ή αιμορραγικό shock). Η θνητότητα είναι τόσο υψηλή, γιατί συχνά δεν είναι δυνατή η αναστροφή της πρωτοπαθούς αιτίας, ενώ η ελάττωση του γαλακτικού με φαρμακευτικά μέσα δεν βελτιώνει την επιβίωση⁽¹⁴⁾.

Η παραγωγή γαλακτικού υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι 15-30 mmol/kgΣΒ/24ωρο. Η μέγιστη ικανότητα του ήπατος να μεταβολίσει γαλακτικό σε γλυκόζη (διαμέσου γλυκονεογένεσης) ή σε CO_2 (διαμέσου του κύκλου του κιτρικού οξέος) είναι 3500 mmol/24ωρο. Αν η παραγωγή υπερβεί τις μεταβολικές ικανότητες του ήπατος ή αν ανεπαρκεί το ίδιο το ήπαρ, τότε προκύπτει γαλακτική οξέωση. Σε αερόβιες συνθήκες το πυρουβικό που παράγεται κατά την γλυκόλυση εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και καταλήγει σε ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Σε αναερόβιες συνθήκες η γλυκόλυση οδηγεί σε αύξηση του NADH (και μείωση του NAD^+) το οποίο δεν μπορεί σε αναερόβια να χρησιμοποιηθεί στον κύκλο του Krebs. Για να συνεχιστεί η παραγωγή ATP θα πρέπει να ανακτηθεί το NAD^+ , οπότε το πλεονάζον πυρουβικό αντιδρά με το NADH και με τη βοήθεια της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) μετατρέπεται σε γαλακτικό και NAD^+ και δύο πρωτόνια. Έτσι αρχίζει και πάλι η γλυκόλυση, αλλά για κάθε μόριο γαλακτικού παράγονται 2 επιπλέον H^+ (μεταβολική οξέωση). Η δραστηριότητα της LDH ρυθμίζεται από το pH και συγκεκριμένα η οξέωση μειώνει και η αλκάλωση αυξάνει την ενεργότητά της. Έτσι για παράδειγμα η αναπνευστική αλκάλωση αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της LDH, αλλά παράλληλα μειώνει και την απομάκρυνση του γαλακτικού από την κυκλοφορία (αυξάνει το χρόνο ημιζωής από 15 σε 45 λεπτά). Για το λόγο αυτό απαιτείται προσοχή κατά την πρόκληση τεχνητής υπέρπνωσης σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Τα παραπάνω εξηγούν και το λόγο για τον οποίο αυξάνεται το γαλακτικό με αλκαλοποιητική θεραπεία. Η σχέση αναερόβιας και γαλακτικής οξέωσης δεν είναι καθολική ή απόλυτη. Για παράδειγμα πολλά κύτταρα δεν αυξάνουν την παραγωγή γαλακτικού σε αναερόβιες συνθήκες, ενώ άλλα την αυξάνουν ακόμη και σε αερόβιες συνθήκες, όπως συμβαίνει ορισμένες φορές κατά τη διάρκεια σηψαιμίας.

Η παραγωγή γαλακτικού-κετοξέων συμβαίνει ενδοκυττάρια και προκαλεί αρχικά μείωση του pH_i. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα (πρωτεΐνες, φωσφορικά, διττανθρακικά) εξασθενίζουν την προκύπτουσα πτώση του pH_i. Τα παραπάνω οξέα σε χαμηλό pH_i είναι σε σημαντικό βαθμό πρωτονιωμένα (μη ιοντικά) και διέρχονται εύκολα από τις κυτταρικές μεμβράνες στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλώντας έτσι συστηματική οξέωση. Σημαντικότερη όμως είναι η συμβολή διαμεμβρανικών μεταφορέων που συμβάλλουν στην εξισορρόπηση του ενδοκυττάρια pH_i. Η αντλία γαλακτικού/H⁺ συμβάλλει τα μέγιστα στην αποβολή γαλακτικού οξέος από τα κύτταρα της καρδιάς και των μυών. Επίσης άλλες αντλίες όπως ο ανταλλάκτης Na⁺-H⁺ (NHE) και καρβονικού Na⁺-Cl⁻ (Na coupled HCO₃⁻/Cl⁻ antiporter) συμβάλλουν στην αποκατάσταση του pH_i, αλλά, καθώς αθροίζεται οξύ (πρωτόνια) στον εξωκυττάριο χώρο, η λειτουργία και των 3 αντλιών δυσχεραίνεται λόγω αύξησης της κλίσης συγκέντρωσης των ιόντων που μεταφέρουν. Επομένως κατά την ενδοκυττάρια οξέωση υπάρχουν μηχανισμοί μεταφοράς οξέος στον εξωκυττάριο χώρο που τη μετατρέπουν σε συστηματική οξέωση, η οποία με τη σειρά της δυσχεραίνει τη λειτουργία των αντλιών αποκατάστασης του ενδοκυττάρια pH_i. Η θεραπευτική χορήγηση διττανθρακικών βελτιώνει την κλίση συγκέντρωσης για την αποβολή του ενδοκυττάρια οξέος αλλά μόνο παροδικά, καθώς και εφόσον συνεχίζεται η παραγωγή γαλακτικού οξέος. Αν δεν αποκατασταθεί η ιστική υποάρδευση είναι αδύνατη η απομάκρυνση του πλεονάζοντος οξέος από τα κύτταρα και τον εξωκυττάριο χώρο που τα περιβάλλει. Η χορήγηση διττανθρακικών ενώ βελτιώνει αρχικά, τόσο το pH_o, όσο και το pH_i συμβάλλει στη συνεχή τοπική παραγωγή CO₂ (λόγω συνεχούς εξουδετέρωσης από τα παραγόμενα πρωτόνια), που λόγω της υποάρδευσης παγιδεύεται στον ενδοκυττάριο χώρο. Έτσι η μερική πίεση του CO₂ μπορεί να φτάσει ενδοκυττάρια και τα 300 mmHg συντηρώντας την οξέωση, οπότε η χορήγηση διττανθρακικών οδηγεί σε αδιέξοδο. Ένας άλλος μηχανισμός πρόκλησης κυτταρικής βλάβης με τη θεραπευτική χορήγηση διττανθρακικών αφορά τη διευκόλυνση και ενεργοποίηση της λειτουργίας του ανταλλάκτη Na⁺-H⁺ (NHE1) όπως αναλύθηκε παραπάνω. Η ενεργοποίηση του NHE1 σε μοντέλα γαλακτικής οξέωσης προκαλεί άθροιση Na⁺ και Ca²⁺ ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα την αύξηση του κυτταρικού όγκου και τοξικότητα από το Ca²⁺. Μία από τις σύγχρονες θεραπείες της γαλακτικής οξέωσης στοχεύει σ' αυτόν ακριβώς το μηχανισμό με φάρμακα που αναστέλλουν εκλεκτικά τον NHE1 και που

φαίνεται να βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία και θνητότητα σε πειραματόζωα με γαλακτική οξέωση^(15,16).

Για τη θεραπεία της σοβαρής γαλακτικής οξέωσης η χορήγηση βάσεως ενδείκνυται μόνο όταν το pH πέσει κάτω από 7,1 και υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια παρά τη χορήγηση της βέλτιστης κατά περίπτωση αγωγής (υγρών, ηλεκτρολυτών, αγγειοδραστικών φαρμάκων αντιβιοτικών κ.ά)⁽¹⁷⁾. Η χορήγηση βάσεως γίνεται κατά προτίμηση με ισότονα διαλύματα διττανθρακικών σε συνεχή έγχυση, ώστε να αποφεύγεται η υπερνατριαιμία και η απότομη αύξηση του CO_2 και με στόχο να επανέρχεται το pH κοντά στο 7,2 (συγκέντρωση HCO_3^- κοντά στα 10 mEq/L). Η χορήγηση THAM αποτελεί σωστή επιλογή σε ασθενείς με κατακράτηση CO_2 , ωστόσο σε διασωληνωμένους ασθενείς μία μικρή αύξηση του αερισμού μπορεί να αντιρροπήσει την αύξηση του CO_2 . Υπερβολική όμως αύξηση του αερισμού ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης βαροτραύματος.

Σε άλλες μορφές οξέωσης υψηλού χάσματος μπορεί να απαιτηθεί ειδική θεραπεία. Για παράδειγμα σε δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη, μεθανόλη ή διαιθυλενογλυκόλη χορηγείται φομεπιζόλη, ένας εκλεκτικός αναστολέας της αλκοολικής δεϋδρογενάσης για τη μείωση της παραγωγής οργανικών οξέων. Η αιμοκάθαρση αποτελεί επίσης μία επιλογή καθώς αφαιρεί την αρχική αλκοόλη και προσφέρει διττανθρακικά με σχετική ασφάλεια. Προκλητή αλκαλική διούρηση και αιμοκάθαρση ενδείκνυται επίσης στη δηλητηρίαση με σαλικυλικά.

4. Μη οργανικές οξέώσεις

Αντίθετα από τις οργανικές οξέώσεις, όταν η οξέωση προέρχεται από τον εξωκυττάριο χώρο (μη οργανικές υπερχλωραιμικές οξέώσεις), τότε το έλλειμμα των διττανθρακικών αναπληρώνεται μερικώς από τον ενδοκυττάριο χώρο μέσω αναστολής των αντλιών αλκαλοποίησης του ενδοκυττάριου χώρου και ενεργοποίησης της αντλίας $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (CBE, αντλία «οξινοποίησης» του ενδοκυττάριου χώρου) που μειώνει pHi προκειμένου να αυξηθεί το pHo. Έτσι ενώ τα κύτταρα (κυτταρική μεμβράνη) είναι αδιαπέραστα από τα H^+ , τελικά η συστηματική οξέωση μετατρέπεται σε ενδοκυττάρια με τους παραπάνω μηχανισμούς. Δεδομένου ότι ο ενδοκυττάριος χώρος είναι 2πλάσιος από τον εξωκυττάριο, οι παραπάνω μηχανισμοί είναι πολύ αποτελεσματικοί στο να αμβλύνουν τις επιδράσεις της συστηματικής οξέωσης.

Έτσι η συστηματική μεταβολική οξέωση δεν αντιστρέφεται μόνο με ταχεία αναπνευστική και βραδεία νεφρική αντιρρόπηση, αλλά σε σημαντικό βαθμό και από ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα.

Δεδομένου ότι στις υπερχλωραιμικές οξέώσεις υπάρχει:

- καθαρό έλλειμμα βάσεως που σε πολλές περιπτώσεις δεν μπορεί να αναπαραχθεί από το νεφρό όπως σε σοβαρή νεφρική βλάβη ή νεφροσωληνιακές οξέώσεις,
- δεν υπάρχουν δυνητικές βάσεις και
- δεν υπάρχει κίνδυνος υπερκαπνίας καθώς η κυκλοφορία είναι κατά τεκμήριο ανέπαφη, η διόρθωση της οξείας ΜΟ με ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικών μπορεί και πρέπει να γίνει όταν το pH πέσει κάτω από 7,2 και στοχεύει στο να διατηρηθεί πάνω από αυτό το όριο⁽¹⁷⁾.

Στις χρόνιες μορφές ΜΟ η χορήγηση αλκαλοποιητικών παραγόντων από το στόμα (διττανθρακικό νάτριο, κιτρικό κάλιο, κιτρικό νάτριο και μίγματα) πρέπει να στοχεύει στην πλήρη αποκατάσταση του pH⁽¹⁷⁾. Η χορήγηση κιτρικών αυξάνει την απορρόφηση του αλουμινίου από το έντερο, αλλά καθώς η χρήση φωσφοροδεσμευτικών αλουμινίου έχει σχεδόν σταματήσει μπορεί να δοθεί άφοβα. Το κιτρικό κάλιο αποτελεί πρώτη επιλογή σε ασθενείς με υποκαλιαιμία. Η σόδα αποτελεί τη φθηνότερη επιλογή, αλλά προκαλεί μετεωρισμό λόγω παραγωγής CO₂ στο στομάχι, ενώ αποτελεί και πηγή νατρίου που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελέγχουν την κατανάλωση άλατος. Αλατοκορτικοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί από παλιά σε ασθενείς με υπορρενιναιμική χρόνια ΜΟ, αλλά αυτή η θεραπεία είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με υπέρταση. Στους ασθενείς αυτούς η χρόνια οξέωση - υπερκαλιαιμία ελέγχονται καλύτερα με ρητίνες νατρίου πολυστυρένιου (Kayexalate) ή/και διουρητικά.

5. Συμπεράσματα

Η ΜΟ είναι συχνή οξεοβασική διαταραχή και μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Η διάγνωση απαιτεί συστηματική προσέγγιση που περιλαμβάνει υποχρεωτικά τον υπολογισμό του ΧΑ. Η οξεία ΜΟ έχει υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα εξαιτίας σοβαρών επιδράσεων σε βασικές λειτουργίες των κυττάρων. Η θεραπεία της οξείας ΜΟ πρέπει να στοχεύει στην απάλειψη της αιτίας που την προκάλεσε. Θεωρητικά η βελτίωση της οξεοβασικής δι-

αταραχής με χορήγηση διττανθρακικού νατρίου θα έπρεπε να βοηθά, αλλά δυστυχώς η στρατηγική αυτή δεν έχει αποδείξει κάποιο όφελος, εν μέρει και λόγω των επιπλοκών που τη συνοδεύουν. Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης βάσεως όπως το THAM και η αιμοκάθαρση ή εναλλακτικές θεραπείες όπως οι αναστολείς του NHE1 θα πρέπει να εκτιμηθούν περισσότερο στην πορεία του χρόνου. Η χρόνια ΜΟ (ακόμα και ήπια) έχει σοβαρές κλινικές επιπτώσεις και πρέπει να διορθώνεται πλήρως με χορήγηση βάσεως.

6. Βιβλιογραφία

1. Kraut JA, Kurtz. Use of base in the treatment of severe organic acidosis and critical care physicians: Results of an online survey. Clin Exp Nephrol 2006; 10: 111- 117.
2. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role of body buffers. Kidney Int 1989; 36: 747-752.
3. Luft F. Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol 2001; 12(Suppl 17): S15-S19.
4. Sing RF, Branas CA, Sing RF. Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: Medicine or toxin? J Am Osteopath Assoc 1995; 95: 52- 57,
5. Stacpoole PW. Lactic acidosis. The case against bicarbonate therapy. Ann Intern Med 1986; 105: 276-279.
6. Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit-The role of buffers. Crit Care 2004; 8:259-265.
7. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 2009; 20(4): 692-695.
8. Curren RT, Gores GJ, Thurman RG, Lemasters JJ. Protection by acidic pH against anoxic cell killing in the perfused rat liver: Evidence for a pH paradox. FASEB J 1991; 5: 207-210.
9. Bing OH, Brooks WW, Messer JV. Heart muscle viability following hypoxia: Protective effect of acidosis. Science 1973; 180: 1297-1298.
10. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. Crit Care 2015; 19: 175.

11. Okuda Y, Androgué HJ, Field JB, Nohara H, Yamshita K. Counter-productive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2000; 81: 314-319.
12. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis 2001; 38:703-727.
13. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 2001; 344: 264-269.
14. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, Nunnally RL, Levin DL. Carbi-carb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis: Effect on arterial blood gases, lactate concentration, hemodynamic variables and intracellular pH. Chest 1993; 104: 913-918.
15. Wu D, Arias J, Bassuk J, et al. Na⁺/H⁺ exchange inhibition delays the onset of hypovolemic circulatory shock in pigs. Shock 2008; 29: 519-525.
16. Wu DM, Bassuk J, Arias J, Doods H, Adams JA. Cardiovascular effects of Na⁺/H⁺ exchanger inhibition with BiiB513 following hypovolemic circulatory shock. Shock 2005; 23: 269-274.
17. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol 2010; 6(5): 274-285.

Ερωτήσεις

1. Ο όγκος κατανομής των διττανθρακικών:

- α) Είναι περίπου ίσος με το ολικό ύδωρ του οργανισμού και αυξάνεται σε μεταβολική οξέωση;
- β) Αυξάνεται σε μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Μειώνεται σε μεταβολική οξέωση;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

2. Στην οξεία μεταβολική οξέωση:

- α) Χορηγούμε bolus διττανθρακικά όταν το pH πέσει κάτω από 7,2;
- β) Χορηγούμε διττανθρακικά σε αργή έγχυση όταν το pH πέσει κάτω από 7,1 και με στόχο την αποκατάσταση του pH στα φυσιολογικά όρια;
- γ) Χορηγούμε διττανθρακικά σε αργή έγχυση όταν το pH πέσει κάτω από 7,1 και με στόχο την επαναφορά του pH στο 7,2;
- δ) Δεν χορηγούμε ποτέ διττανθρακικά;

3. Στις οργανικές οξεώσεις:

- α) Αυξάνεται πρώτα το ενδοκυττάριο pH και ακολούθως μειώνεται το εξωκυττάριο με τη λειτουργία αντλιών αλκαλοποίησης του ενδοκυτταρίου χώρου;
- β) Το γαλακτικό οξύ είναι μη ιονισμένο, οπότε διαχέεται με ευκολία από την κυτταρική μεμβράνη, αλλά καθοριστικό ρόλο για την αποβολή του παίζει ο συμμεταφορέας γαλακτικού/πρωτονίων;
- γ) Τα κετονικά σώματα δεν διαχέονται εύκολα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

4. Στις οργανικές οξεώσεις:

- α) Η χορήγηση διττανθρακικών βελτιώνει προσωρινά τη λειτουργία του ανταλλάκτη νατρίου/πρωτονίων και βοηθά στην αύξηση του ενδοκυτταρίου pH;
- β) Η χορήγηση διττανθρακικών είναι βλαπτική γιατί η ενεργοποίηση του ανταλλάκτη νατρίου/πρωτονίων επιτρέπει σημαντική είσοδο ιόντων νατρίου και ασβεστίου στο κύτταρο;
- γ) Η αύξηση του ενδοκυτταρίου pH μετά τη χορήγηση διττανθρακικών διεγείρει μηχανισμούς απόπτωσης του κυττάρου;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

5. Στη μεταβολική οξέωση:

- α) Η πρόκληση αναπνευστικής αλκάλωσης μειώνει την παραγωγή οργανικών οξέων και αυξάνει την καθαρότητά τους;
- β) Η χορήγηση διττανθρακικών μειώνει την παραγωγή οργανικών οξέων και αυξάνει την καθαρότητά τους;
- γ) Η χορήγηση THAM προσφέρει αποδεδειγμένο όφελος και είναι ασφαλής;
- δ) Τίποτε από τα παραπάνω;
- ε) Οι απαντήσεις α, β, και γ είναι σωστές;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. γ
- 3. β
- 4. δ
- 5. δ

Διαφορική διάγνωση και θεραπεία κετοξέωσεων

Αλεξάνδρα Ουζούνη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Παθοφυσιολογία κετοξέωσης
 - 2.2. Σύνθεση και προσδιορισμός κετονοσωμάτων
3. Αίτια κετοξέωσης
 - 3.1. Κετοξέωση νηστείας
 - 3.2. Αλκοολική κετοξέωση
 - 3.3. Διαβητική κετοξέωση
 - 3.3.1. Αιτιολογία
 - 3.3.2. Παθοφυσιολογία
 - 3.4. Κετοξέωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
4. Διαφορική διάγνωση κετοξέωσης
 - 4.1. Ιστορικό
 - 4.2. Εργαστηριακός έλεγχος
 - 4.3. Διαφορική διάγνωση από άλλες μεταβολικές οξέωσεις με αυξημένο χάσμα ανιόντων
 - 4.4. Διαφορική διάγνωση των διαφόρων κετοξέωσεων μεταξύ τους
 - 4.5. Διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με προδιάθεση ανάπτυξης κετοξέωσης
 - 4.5.1. Σακχαρώδης διαβήτης
 - 4.5.2. Χρόνιος αλκοολισμός
 - 4.5.3. Εγκυμοσύνη
 - 4.6. Έλεγχος ύπαρξης πρόσθετης οξεοβασικής διαταραχής
5. Θεραπεία κετοξέωσης
 - 5.1. Θεραπεία κετοξέωσης νηστείας
 - 5.2. Θεραπεία ΑΚΟ
 - 5.2.1. Αποκατάσταση ΑΚΟ
 - 5.3. Θεραπεία ΔΚΟ
 - 5.3.2. Αξιολόγηση σοβαρότητας ΔΚΟ
 - 5.3.3. Επείγοντες στόχοι θεραπείας της ΔΚΟ
 - 5.3.4. Παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας της ΔΚΟ
 - 5.3.5. Αξιολόγηση αποκατάστασης ΔΚΟ

5.3.6. Θεραπευτικές παρεμβάσεις

I. Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών

II. Χορήγηση ινσουλίνης

III. Αναπλήρωση ηλεκτρολυτών

IV. Χορήγηση διττανθρακικών

V. Θεραπεία συνυπάρχουσας λοίμωξης ή άλλης οξείας νόσου

VI. Προσδοκία από τη θεραπεία της ΔΚΟ

5.3.7. Θεραπεία ευγλυκαιμικής ΔΚΟ

5.3.8. Ειδικές ομάδες ασθενών

5.3.9. Σημαντικές επιπλοκές της θεραπείας της ΔΚΟ

5.3.10. Πρόληψη ΔΚΟ

6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η κετογένεση αποτελεί φυσιολογικό προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού στη νηστεία

- Οι κετοξεώσεις οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτελούν εκτροπή του παραπάνω φυσιολογικού μηχανισμού

- Οι κετοξεώσεις ανήκουν στην κατηγορία των μεταβολικών οξεώσεων με αυξημένο χάσμα ανιόντων, όπου η αύξηση του τελευταίου αποδίδεται στη συσσώρευση κετοξέων

- Η παθογένεια των κετοξεώσεων είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης ισορροπίας μεταξύ ινσουλίνης και των ανταγωνιστικών προς αυτή ορμονών, με αποτέλεσμα την εκσημασμένη λιπόλυση, την εκτροπή του ηπατικού μεταβολισμού των λιπιδίων προς την κατεύθυνση της κετογένεσης, τη συσσώρευση των κετοξέων και την τελική ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων

Οι κύριες μορφές κετοξεώσεων είναι:

- της νηστείας
- η αλκοολική
- η διαβητική
- της εγκυμοσύνης, στα πλαίσια των ειδικών φυσιολογικών μεταβολών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της

- Η διαφορική διάγνωση των κετοξεώσεων θα μπορούσε να διαχωριστεί σε τρία σκέλη:

- από άλλες μορφές μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων
- μεταξύ τους
- από άλλες κλινικές καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα απουσία ωστόσο οξεώσεως

- από μεταβολικές οξέώσεις άλλης αιτιολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών με προδιάθεση προς κετοξέωση και συγκεκριμένα διαβητικούς, χρόνιους αλκοολικούς και εγκυμονούσες
 - Η θεραπεία των κετοξέωσεων διαφοροποιείται ως προς το είδος τους με κύριο ωστόσο σκοπό την αναστροφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξή τους και οι οποίοι σε μεγάλο μέρος τους είναι κοινοί
 - Η θεραπεία κυμαίνεται από την απλή χορήγηση γλυκόζης που απαιτεί η κετοξέωση νηστείας, την επιπρόσθετη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών που απαιτεί η αλκοολική κετοξέωση έως την πολυσχιδή θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ)
 - Η θεραπεία της ΔΚΟ απαιτεί τη χορήγηση υγρών, ινσουλίνης, αναπλήρωση ηλεκτρολυτών και σε σπάνιες περιπτώσεις τη χορήγηση διττανθρακικών, ενώ σημαντικότερο ρόλο παίζει η αντιμετώπιση του εκλυτικού αίτιου
 - Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η θεραπεία της ΔΚΟ θα πρέπει να εστιάζει τόσο στην υγεία της μητέρας, όσο και του παιδιού και να λαμβάνει υπόψη το ειδικό φυσιολογικό καθεστώς της εγκυμοσύνης και την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης «ευγλυκαιμικής ΔΚΟ»

1. Εισαγωγή

Η κετογένεση αποτελεί φυσιολογικό προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού στη νηστεία, προκειμένου να υπάρχει παροχή καυσίμων επί απουσίας υδατανθράκων. Ως καύσιμα σ' αυτή την περίπτωση χρησιμοποιούνται τα κετονοσώματα, τα οποία παράγονται από το ακετυλο-CoA κυρίως στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων, όταν η χρησιμοποίηση των υδατανθράκων εμποδίζεται εξαιτίας σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης ή γλυκόζης και η ενέργεια θα πρέπει να εξασφαλίζεται από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Μετά τη σύνθεσή τους τα κετοξέα απελευθερώνονται και μεταφέρονται στους περιφερικούς ιστούς, όπου μπορούν να οξειδωθούν παράγοντας την απαραίτητη για τη διατήρηση των μεταβολικών διεργασιών ενέργεια⁽¹⁻³⁾

Οι κετοξέσεις οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτελούν εκτροπή του παραπάνω φυσιολογικού μηχανισμού. Η κετοξέωση αποτελεί μορφή μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων λόγω υπερβολικής συγκέντρωσης κετονοανιόντων στο αίμα^(1,4).

2. Παθοφυσιολογία κετοξέωσης

Μία απόλυτη ή σχετική ένδεια ινσουλίνης που συνοδεύεται από περίσσεια ανταγωνιστικών ορμονών είναι παρούσα σε όλες τις περιπτώσεις κετοξέωσης και αποτελεί το γενεσιουργικό αίτιό τους⁽⁴⁾.

Πολλές ορμόνες ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης και σ' αυτές συγκαταλέγονται το γλουκαγόνο, η κορτιζόλη, τα οιστρογόνα, η αυξητική ορμόνη, οι κατεχολαμίνες και η κορτικοτρόπος ορμόνη. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ορμόνες αυτές ανταγωνίζονται την ινσουλίνη είναι περίπλοκοι και συμπεριλαμβάνουν:

- αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης (κατεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη),
- ανταγωνιστικές μεταβολικές επιδράσεις (μείωση παραγωγής γλυκογόνου, αναστολή γλυκόλυσης),
- προώθηση της περιφερικής αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (επινεφρίνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη),
- αύξηση γλυκονεογένεσης (επινεφρίνη, γλουκαγόνο, κορτιζόλη),
- αύξηση γλυκογονόλυσης (επινεφρίνη, γλουκαγόνο, κορτιζόλη) και
- ενεργοποίηση λιπόλυσης (επινεφρίνη, αυξητική ορμόνη).

Οι ορμόνες αυτές, οι επονομαζόμενες και ορμόνες του «στρες», ενεργοποιούν καταβολικές μεταβολικές διεργασίες σε αντιδιαστολή με την ινσουλίνη που αποτελεί την κύρια αναβολική ορμόνη⁽¹⁻⁵⁾.

Οι ανταγωνιστικές προς την ινσουλίνη ορμόνες δρουν σε ιστούς ευαίσθητους στη δράση της ινσουλίνης, προκειμένου να επιτραπεί η παραγωγή των εναλλακτικών ενεργειακών υποστρωμάτων. Στους ιστούς αυτούς συγκαταλέγονται οι μύες, ο υποδόριος ιστός (λίπος) και το ήπαρ⁽⁶⁾.

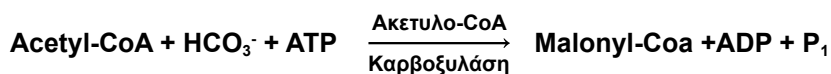
Στον υποδόριο λιπώδη ιστό ο συνδυασμός της μείωσης της ινσουλίνης και της αύξησης των ανταγωνιστικών ορμονών οδηγεί σε ενεργοποίηση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, η οποία δρα στις αποθήκες των τριγλυκεριδίων του υποδόριου ιστού, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ). Τα ΕΛΟ μετέπειτα μεταφέρονται στο ήπαρ συνδεδεμένα με αλβουμίνη όπου μεταβολίζονται σε κετονοσώματα στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων^(1-3,6).

Τα ΕΛΟ μεταβολίζονται κατά την β-οξειδωση σε ακετυλο-CoA, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs προκειμένου να παραχθεί ενέργεια. Σε περίπτωση όμως που υπάρχει υπερβολική απελευθέρωση ΕΛΟ στα πλαίσια

των ορμονικών διαταραχών της κετοξέωσης, η ποσότητα του ακετυλο-CoA που παράγεται μπορεί να ξεπεράσει τις δυνατότητες του κύκλου του Krebs και ο οξειδωτικός μηχανισμός του ήπατος διαταράσσεται, με αποτέλεσμα τα ΕΛΟ να μεταβολίζονται πρωταρχικά σε κετοξέα, που χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική μορφή ενέργειας^(2,3,7).

Τι προκαλεί όμως την εκτροπή του ηπατικού μεταβολισμού των λιπιδίων προς την παραγωγή κετοξέων;

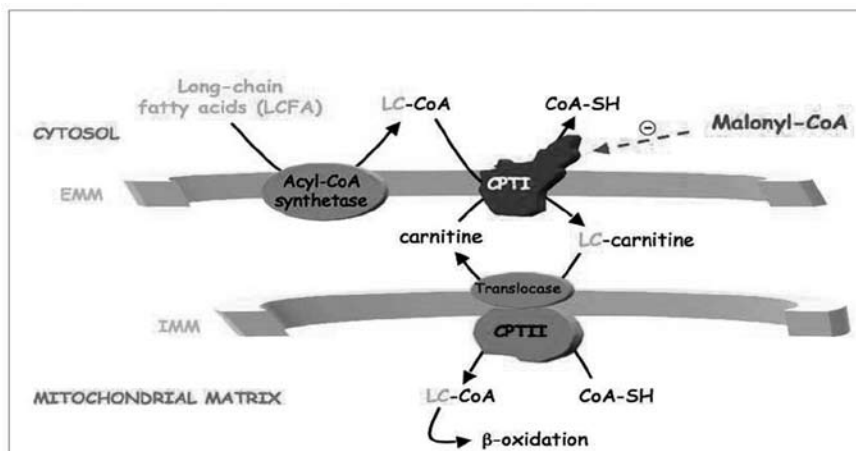
Το πιθανό βήμα κλειδί είναι η αναστολή της δράσης του ενζύμου ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης που είναι απαραίτητο για την παραγωγή μαλονυλο-CoA από το ακετυλο-CoA, όπως φαίνεται στην παρακάτω αντίδραση:



Το ένζυμο αυτό αναστέλλεται από:

- τα αυξημένα επίπεδα ΕΛΟ,
- τη μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης και κυρίως από
- την αύξηση των επιπέδων του γλουκαγόνου.

Και οι τρεις παραπάνω παράγοντες είναι παρόντες στην κετοξέωση. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της παραγωγής και των επιπέδων του μαλονυλο-CoA που παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του ηπατικού μεταβολισμού των ΕΛΟ. Αποτελεί τον πρώτο μεσολαβητή στο μεταβολισμό των ΕΛΟ αναστέλλοντας την οξείδωση τους διαμέσου αναστολής της carnitine acyl transferase (CAT1). Η CAT1 καταλύει την μεταφορά των ΕΛΟ από το ακετυλο-CoA στην καρνιτίνη και από εκεί στο εσωτερικό των μιτροχondρίων και άρα ρυθμίζει την είσοδό τους στον οξειδωτικό μεταβολικό δρόμο. Η μείωση του λόγου ινσουλίνη/γλουκαγόνο μειώνει έμμεσα την αναστολή που ασκείται στη δραστηριότητα της CAT1, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο να υπόκεινται οξείδωση περισσότερα ΕΛΟ και να παράγονται αντίστοιχα περισσότερα κετοξέα^(1,4,6) (**Εικ. 1**).



Εικόνα 1: Η μείωση της δραστηριότητας της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του μολονο-CoA με αποτέλεσμα τη διακοπή της κατασταλτικής του δράσης στην οξείδωση των ΕΛΟ, τα οποία πλέον οξειδώνονται έκδηλα, γεγονός που οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ακετυλο-CoA και ακετοξικού οξέος

Ποιος είναι όμως ο λόγος της μείωσης της δραστηριότητας της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης; Η δραστηριότητά της ρυθμίζεται από την ποσότητα κιτρικού οξέος στο κύτταρο. Όσο περισσότερο περιστρέφεται ο κύκλος του Krebs, τόσο περισσότερο κιτρικό οξύ παράγεται και τόσο υψηλότερη είναι η δραστηριότητα της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης, που με τη σειρά της αναστέλλει την παραγωγή κετοξένων. Αν διακοπεί η παροχή υποστρώματος στον κύκλο του Krebs μειώνεται η παραγωγή κιτρικού οξέος και σχηματίζονται κετοξέα εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης και μείωσης των επιπέδων του μολονυλο-CoA. Σε καθεστώς απόλυτης ή σχετικής ένδειας ινσουλίνης και περίσσειας γλουκαγόνου η γλυκόλυση αναστέλλεται, η εισροή υποστρώματος στον κύκλο του Krebs μειώνεται και ενεργοποιείται η παραγωγή κετοξένων οδηγώντας σε κετοξέωση⁽¹⁾.

Η κετοξέωση εμφανίζεται όταν ο ρυθμός ηπατικής κετογένεσης ξεπερνά:

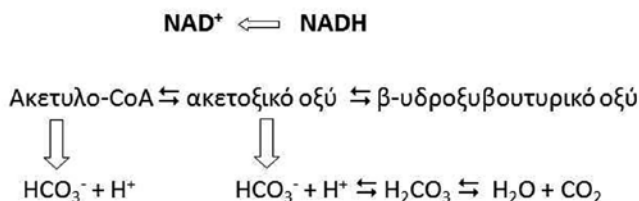
- το ρυθμό οξείδωσης κετοξένων στους περιφερικούς ιστούς,
- τη νεφρική απεκκριτική δυνατότητα και
- την ικανότητα των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων ρυθμιστικών διαλυμάτων προς εξουδετέρωση των κετοξένων, με αποτέλεσμα

την εξάντληση της αλκαλικής παρακαταθήκης και την εμφάνιση κετοναιμίας και μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) με αυξημένο χάσμα ανιόντων (ΧΑ). Η αναπνευστική αντιρρόπηση της ΜΟ οδηγεί σε ταχεία και βαθεία αναπνοή, τη χαρακτηριστική αναπνοή Kussmaul^(2,3,8).

2.2. Σύνθεση και προσδιορισμός κετονοσωμάτων

Στα κετονοσώματα συγκαταλέγονται το ακετοξικό και το β-υδροξυβουτυρικό οξύ που είναι ισχυρά οργανικά οξέα με pKa 3,58 και 4,70 αντίστοιχα και η ακετόνη που δεν είναι οξύ και η οποία παράγεται με μη ενζυμική αποκαρβοξυλίωση από το ακετοξικό οξύ. Η ακετόνη είναι πτητική ουσία, η οποία συσσωρεύεται στο ορό και αποβάλλεται από τους πνεύμονες οδηγώντας στη χαρακτηριστική απόπνοια των ασθενών με κετοξέωση^(2,3,6,8).

Οι κύριες αντιδράσεις παραγωγής των κετοξέων, ξεκινώντας από την παραγωγή ακετοξικού οξέος από το ηπατικό ακετυλο-CoA είναι:



Τόσο το ακετοξικό όσο και το β-υδροξυβουτυρικό αποδίδουν ένα H^+ που εξουδετερώνεται από ένα HCO_3^- στο αίμα.

Έτσι προκύπτει ότι: Αύξηση του ΧΑ = μείωση $[\text{HCO}_3^-]$

Το αποτέλεσμα είναι μία αμιγής ΜΟ με αυξημένο ΧΑ⁽⁴⁾

Ο λόγος ακετοξικό/β-υδροξυβουτυρικό οξύ εξαρτάται από το προέχον οξειδοαναγωγικό καθεστώς όπως αυτό καθορίζεται από τον λόγο NADH/NAD^+ . Η αύξηση του NADH οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του β-υδροξυβουτυρικού από ακετοξικό, ενώ η αύξηση του NAD^+ ευνοεί την αντίθετη φορά της αντίδρασης. Ένας απλός κανόνας είναι ότι, όσο βαρύτερη είναι η οξέωση, τόσο αυξάνεται η ποσότητα του β-υδροξυβουτυρικού⁽⁴⁾.

Ο παραδοσιακός τρόπος προσδιορισμού των κετοξέων είναι διαμέσου της δοκιμασίας νιτροπρωσσικού, η οποία όμως προσδιορίζει μόνο το ακετοξικό και όχι το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Επειδή το β-υδροξυβουτυρικό αποτελεί το κυρίαρχο κετοξύ στις κετοξέωσεις, είναι παρόν σε συγκεντρώ-

σεις 3-10 φορές υψηλότερες από το ακετοξικό, η μέτρηση των κετονών με τη χρήση της δοκιμασίας νιτροπρωσσικού μπορεί σ' ένα μεγάλο βαθμό να υποεκτιμά την κετοναιμία που υπάρχει στους ασθενείς^(2,3,6).

Ειδικά επί παρουσίας μικτής οξεοβασικής διαταραχής, λ.χ. συνυπάρχουσας γαλακτικής οξέωσης, το β-υδροξυβουτυρικό μπορεί να είναι μέχρι και 20 φορές υψηλότερο του ακετοξικού οξέος. Αυτό συμβαίνει επειδή στη γαλακτική οξέωση παράγεται NADH κατά τη διαδικασία παραγωγής γαλακτικού οξέος και η δοκιμασία νιτροπρωσσικού είναι αρνητική, παρόλο που μπορεί να υπάρχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα κετονοσωμάτων⁽⁴⁾.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μειώνεται ο λόγος NADH/NAD⁺ με αποτέλεσμα να επικρατεί το ακετοξικό οξύ και η δοκιμασία νιτροπρωσσικού να θετικοποιείται ή να γίνεται πιο θετική, αυτό δεν σημαίνει ότι η οξέωση επιδεινώνεται και η θεραπευτική μας στρατηγική δεν θα πρέπει να στηρίζεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Επίσης επί θετικής δοκιμασίας και επιβεβαίωσης της διάγνωσης δεν απαιτείται επανάληψη της δοκιμασίας^(2,3,9).

Ο ποσοτικός προσδιορισμός του β-υδροξυβουτυρικού με ειδικές ενζυμικές μεθόδους είναι διαθέσιμος και θα πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει υπόνοια ψευδώς αρνητικής δοκιμασίας νιτροπρωσσικού. Βέβαια υπάρχουν πλέον κετονόμετρα τα οποία προσδιορίζουν τα επίπεδα β-υδροξυβουτυρικού επί κλίνης, σε περίπτωση όμως που δεν είναι διαθέσιμα, είμαστε αναγκασμένοι να στηριζόμαστε στα επίπεδα pH, HCO₃⁻ και ΧΑ για την παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας^(6,10-14).

3. Αίτια κετοξέωσης

Κύρια αίτια κετοξέωσης είναι:

- η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ),
- η κετοξέωση νηστείας,
- η αλκοολική κετοξέωση (ΑΚΟ),
- η κετοξέωση υπερέμεσης όπου υπάρχει επιπλέον απώλεια ιόντων H⁺ από τους εμέτους και άρα συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση,
- η κετοξέωση της εγκυμοσύνης στα πλαίσια συνδρόμου υπερέμεσης ή σε διαβητικές εγκύους (ΔΚΟ) και
- η κετοξέωση από δίαιτα πλούσια σε λίπη και φτωχή σε υδατάνθρακες.

Στη ΔΚΟ η πρωταρχική αιτία της κετοξέωσης είναι η σχετική ή απόλυτη

έλλειψη ινσουλίνης, ενώ στην ΑΚΟ και στην κετοξέωση νηστείας η πρωταρχική αιτία είναι η έλλειψη γλυκόζης, που οδηγεί σε μειωμένη έκκριση και παραγωγή ινσουλίνης^(2,3,15).

3.1. Κετοξέωση νηστείας

Σε καθεστώς νηστείας ο οργανισμός μεταπίπτει από το μεταβολισμό που στηρίζεται στους υδατάνθρακες στην οξείδωση των λιπών, καθώς η μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων οδηγεί σε μείωση της γλυκόζης ορού και επακόλουθη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης. Αυτό συμβαίνει αφού πρώτα εξαντληθούν οι ηπατικές αποθήκες γλυκογόνου (μετά από περίπου 13-24 ώρες νηστείας), οι οποίες κινητοποιούνται υπό την επίδραση της περίσσειας γλουκαγόνου. Η εξάντληση των αποθηκών γλυκογόνου οδηγεί σε αναστολή της γλυκόλυσης και επομένως σε ενεργοποίηση της κετογένεσης⁽¹⁻⁴⁾.

Η κετοξέωση μπορεί να εμφανιστεί μετά από νηστεία μιας νύχτας, όπου παράγονται περίπου 50 mEq κετοξέων, αλλά τυπικά απαιτεί 3-14 24ωρα για να εκδηλωθεί στη μέγιστη σοβαρότητά της. Χαρακτηριστικά τα επίπεδα κετονοανιόντων είναι μόνο 1-2 mEq/L και αυτό δεν θα αυξήσει ιδιαίτερα το ΧΑ. Η οξέωση ακόμη και μετά από παρατεταμένη νηστεία είναι πάντοτε ήπια έως μέτρια, με επίπεδα κετοξέων από 3-10 mmol/L και $\text{pH} > 7,3$ ενώ τα HCO_3^- σπάνια μειώνονται κάτω από 18 mEq/L. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης, αν και χαμηλότερη από τη φυσιολογική, είναι όμως επαρκής ώστε να διατηρεί τα επίπεδα $\text{ELO} < 1$ mmol/L. Αυτό μειώνει την παροχή υποστρώματος στο ήπαρ και έτσι περιορίζεται η κετογένεση. Οι κετόνες επίσης προκαλούν κάποιου βαθμού έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα, ενώ υπό την επίδραση του γλουκαγόνου διατηρείται ενός βαθμού γλυκονεογένεσης και άρα παροχή υποστρώματος στον κύκλο του Krebs. Τέλος ο ρυθμός παραγωγής κετοξέων στην περίπτωση της νηστείας ξεπερνά ελάχιστα τον οριστικό μεταβολισμό τους στους περιφερικούς ιστούς⁽²⁻⁴⁾.

Η κετοξέωση νηστείας παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις, όπως παρατεταμένη νηστεία, υποθρεψία, μετά από γαστρικό by-pass, δίαιτα Atkins και αλκοολισμό^(7,15-18).

3.2. Αλκοολική κετοξέωση

Το 1940 ο Dillon περιέγραψε για πρώτη φορά την ΑΚΟ ως ξεχωριστό σύνδρομο. Πρόκειται για μεταβολική επιπλοκή του συνδυασμού της κατάχρησης αλκοόλ και της νηστείας, γεγονός που την καθιστά σοβαρότερη κλινική οντότητα από την απλή κετοξέωση νηστείας⁽⁹⁾.

Αν και η ΑΚΟ παρατηρείται συνήθως σε ενήλικες όλων των ηλικιών με ιστορικό αλκοολισμού και συνοδό υποθρεψία, έχει περιγραφεί και σε περιστασιακούς πότες όλων των ηλικιών. Οι ασθενείς χαρακτηριστικά έχουν ιστορικό πρόσφατης μέθης, που ακολουθείται από μία περίοδο περιορισμένης ή απύουσας πρόσληψης τροφής και αλκοόλ διάρκειας μερικών ημερών, συνέπεια κοιλιακού άλγους, εμέτων και ναυτίας. Στην παραπάνω εικόνα μπορεί να προστεθεί και η εμφάνιση μιας οξείας νόσου (λ.χ. λοίμωξη, παγκρεατίτιδα, γαστρορραγία, εντερορραγία)^(9,20-25).

Χαρακτηρίζεται από ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, αυξημένες κετόνες ορού και φυσιολογική, μειωμένη ή ήπια αυξημένη γλυκόζη αίματος, ενώ μία συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση είναι συνηθισμένη δευτεροπαθώς στους εμέτους και την ένδεια όγκου^(9,20-23).

Τα επίπεδα ΕΛΟ μπορεί να είναι υψηλά έως 3,5 mmol/L, παρέχοντας πληθώρα υποστρώματος για τον διαταραγμένο ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων προκειμένου να παραχθούν κετοξέα με αποτέλεσμα την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής οξέωσης (pH έως 7)⁽⁴⁾.

Η έλλειψη μαγνησίου, φωσφόρου και καλίου παρατηρείται συχνά στα πλαίσια της υποθρεψίας⁽⁴⁾.

Η ΑΚΟ αποδίδεται στις συνδυασμένες επιδράσεις του αλκοόλ και της νηστείας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, με αποτέλεσμα στην παθογένεσή της πλην των παθοφυσιολογικών γεγονότων που περιγράφονται παραπάνω να προστίθενται και αυτά που σχετίζονται με το μεταβολισμό του αλκοόλ^(9,23).

Τα τρία κύρια παθοφυσιολογικά γεγονότα στην ΑΚΟ είναι:

- **Μείωση του λόγου ινσουλίνης/γλουκαγόνο**, που προκαλούνται από τη νηστεία και τη δράση ανταγωνιστικών ορμονών, με αποτέλεσμα τη διέγερση της λιπόλυσης και της κετογένεσης. Επίσης τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης εμποδίζουν τη χρησιμοποίηση κετόνων από ιστούς ευαίσθητους στη δράση της ινσουλίνης
- **Αύξηση του λόγου $NADH/NAD^+$** εξαιτίας του μεταβολισμού του

αλκοόλ. Ο ηπατικός μεταβολισμός της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη και έπειτα σε οξικό άλας απαιτεί την αναγωγή του NAD^+ σε NADH και οδηγεί σε αύξηση του λόγου NADH/NAD^+ . Η αύξηση του λόγου NADH/NAD^+ έχει τις παρακάτω επιπτώσεις:

- περιορίζει τη μετατροπή του γαλακτικού σε πυρουβικό με αποτέλεσμα την αύξηση του γαλακτικού οξέος,
 - αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση επειδή το πυρουβικό δεν είναι διαθέσιμο για την παραγωγή γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και
 - αυξάνει το λόγο υδροξυβουτυρικού/ακετοξικού οξύ, με αποτέλεσμα αρνητική δοκιμασία νιτροπρωσσικού.
- **Ένδεια όγκου** εξαιτίας εμέτων, περιορισμένης πρόσληψης υγρών και αναστολής έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης από την αιθανόλη, που οδηγεί σε αφυδάτωση, μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και αποβολής κετοξένων. Επίσης η ένδεια όγκου αυξάνει τη συγκέντρωση των ανταγωνιστικών ορμονών διεγείροντας επιπλέον την λιπόλυση και την κετογένεση, τέλος αποτελεί ισχυρό διεγέρτη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και είναι υπεύθυνη για τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης που με τη σειρά τους ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης αυξάνοντας ακόμη περισσότερο την κινητοποίηση των λιπαρών οξέων και την κετογένεση. Η αφυδάτωση μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοφοριακή κατάρριψη και/ή γαλακτική οξέωση^(9,20-25).

3.3. Διαβητική κετοξέωση

Η ΔΚΟ αποτελεί τη συχνότερη αιτία κετοξέωσης. Αποτελεί οξεία, σοβαρή, απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) που συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αλλά όχι σπάνια και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με προδιάθεση για κετοξέωση ή στα πλαίσια έντονου φυσικού στρες^(8,27-34).

Αποτελεί καθεστώς απόλυτης, σε περίπτωση παράληψης δόσης ή σχετικής, όταν η συνήθης δόση δεν καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες κατά τη διάρκεια φυσιολογικού στρες, έλλειψης ινσουλίνης που επιδεινώνεται λόγω της προκύπτουσας υπεργλυκαιμίας, αφυδάτωσης και οξέωσης προκαλώντας σοβαρές διαταραχές του μεταβολισμού^(8,27-34).

Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από την βιοχημική τριάδα^(9,35)

- κετοναιμία: Αύξηση κετονών αίματος >5 mEq/L
- υπεργλυκαιμία: Γλυκόζη αίματος >250 mg/dl
- οξυναιμία (οξέωση): Αρτηριακό pH <7,3, HCO_3^- <15-18 mEq/L

Και την επιπρόσθετη παρουσία:

- αφυδάτωσης
- αυξημένου ΧΑ >16 mEq/L
- αυξημένης ωσμωτικότητας.

3.3.1. Αιτιολογία

Κυριότεροι εκλυτικοί παράγοντες ΔΚΟ είναι η παράληψη δόσης ινσουλίνης και η ύπαρξη κάποιας λοίμωξης, ενώ μπορεί να αποδοθεί και σε μία πληθώρα άλλων αιτιών που αναφέρονται στην **εικόνα 2**^(2,3,4,6,8).

Φάρμακα:

Αντιψυχωτικοί παράγοντες:

Κλοζαπίνη
Ολανζαπίνη
ΡΙσπεριδόνη

Ναρκωτικές ουρίες

Κοκαΐνη
Αλκοόλ

Άλλα

Κορτικοειδή
Γλουκαγόνο
Ιντερφερόνη
Πενταμιδίνη
Συμπαθητικομημικά
Θειαζιδικά διουρητικά

Λοιμώξεις (30-40% των περιστατικών)

Πνευμονία
Σήψη
Λοίμωξη ουροποιητικού

Έλλειψη ινσουλίνης

Δυσλειτουργία αντλίας ινσουλίνης
Μη συμμόρφωση στην ινσουλινοθεραπεία (20-25%)
Νεοεμφανιζόμενος ΣΔ (15-25%)
Διαβήτης Brittle

Άλλες καταστάσεις στρες:

Ακρομεγαλία, αρτηριακή θρόμβωση, ΑΕΕ, σύνδρομο Cushing,
Αιμοχρωμάτωση, OEM, παγκρεατίτιδα, εγκυμοσύνη, τραύμα,
Ψυχολογικό στρες, shock, υπογκαιμία, τραύμα, οξεία κοιλία

Εικόνα 2: Αίτια ΔΚΟ (στο 25% των περιπτώσεων η αιτία της ΔΚΟ δεν μπορεί να ανιχνευτεί)

3.3.2. Παθοφυσιολογία

Η ΔΚΟ αποτελεί εκτροπή των φυσιολογικών προσαρμοστικών μηχανισμών του οργανισμού στη νηστεία. Παρά τη μεγάλη ποσότητα κυκλοφορούσης γλυκόζης αυτός ο υδατάνθρακας δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εξαιτίας έλλειψης ινσουλίνης. Έτσι εν μέσω αφθονίας το ηπατικό κύτταρο φωνάζει «Νηστεία» και παράγει κετόνες.

Όπως και οι άλλες κετοξεώσεις η ΔΚΟ θα πρέπει να γίνεται αντιληπτή ως ορμονική διαταραχή, αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης και των ανταγωνιστικών της ορμονών, όπου υπάρχει εκσημασμένη έλλειψη ινσουλίνης σε έδαφος υψηλών επιπέδων ορμονών που ανταγωνίζονται τις δράσεις της, ειδικά του γλουκαγόνου^(1,6,8).

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με ΔΚΟ είναι συνήθως βαριά πάσχοντες όχι μόνο εξαιτίας της ΔΚΟ που αποτελεί μεταβολική καταστροφή, αλλά επίσης επειδή μία σοβαρή υποκείμενη λοίμωξη ή άλλη διαταραχή μπορεί να είναι παρούσες. Η παρουσία ενός εκλυτικού παράγοντα που μπορεί να πυροδοτήσει φυσιολογικό στρες οδηγεί σε σημαντική αύξηση των ορμονών του στρες που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Το γλουκαγόνο εκκρίνεται ως απάντηση στην έλλειψη ινσουλίνης και την αδυναμία των κυττάρων να χρησιμοποιήσουν τη γλυκόζη ως καύσιμο⁽⁴⁾.

Επίσης διάφορες κυτοκίνες όπως η IL1, IL6 και ο TNF-α ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Έτσι δεν αποτελεί έκπληξη ότι πολλές αιτίες στρες καθώς και το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) μπορούν να προκαλέσουν την εκδήλωση ΔΚΟ σε ασθενείς με έλλειψη ινσουλίνης⁽¹⁾.

Αυτό που διαφοροποιεί την ΔΚΟ από τις άλλες μορφές κετοξεώσεων είναι η εκσημασμένη υπεργλυκαιμία και αφυδάτωση καθώς και οι συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Καθώς ο μηχανισμός κετογένεσης έχει περιγραφεί αναλυτικά σε προηγούμενη ενότητα θα εστιάσουμε στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για την ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας, της αφυδάτωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών^(6,8).

Υπεργλυκαιμία Η εκσημασμένη υπεργλυκαιμία που παρατηρείται επί ΔΚΟ δεν είναι τόσο ξεκάθαρα εξηγήσιμη όπως πιστεύαμε κάποτε⁽¹⁾.

Η υπεργλυκαιμία είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας χρησιμοποίησης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, της εντατικοποίησης της ηπατικής γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης και της αυξημένης περιφερικής

αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^(6,8).

Η ορμονική ανισορροπία που χαρακτηρίζει την ΔΚΟ οδηγεί σε λιπόλυση, πρωτεόλυση και μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γλυκερόλης και αλανίνης που προσθέτουν επιπλέον υπόστρωμα στον γλυκονεογενετικό μηχανισμό. Η γλυκονεογένεση αποτελεί την κύρια αιτία αύξησης της γλυκόζης ορού στην ΔΚΟ^(2,3,8).

Η μείωση του λόγου ινσουλίνη/γλουκαγόνο οδηγεί επίσης σε αναστολή της γλυκόλυσης. Το γλουκαγόνο αναστέλλει την γλυκόλυση καθώς καταστέλλει δραστικά το σχηματισμό της φρουκτοζο-2,6-φωσφατάσης, που αποτελεί έναν ισχυρό αλλοστερικό ρυθμιστή ενός σημαντικού για την γλυκόλυση ενζύμου, της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 (PFK1). Συγκεκριμένα το γλουκαγόνο δεσμεύει τον μεμβρανικό του υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη διέγερση της κινάσης A και τη μετατροπή της φρουκτοζο-2,6-φωσφατάσης σε φρουκτοζο-6-φωσφατάση, που οδηγεί στην αναστολή της γλυκόλυσης, την επακόλουθη μείωση της εισροής ατόμων άνθρακα στον κύκλο του Krebs, τη διέγερση της κετογένεσης και την επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας.

Η επίδραση της ινσουλίνης στην πρόκληση υπεργλυκαιμίας είναι πολύ λιγότερο ξεκαθαρισμένη αν και βέβαια οι επιδράσεις της είναι αντιστροφές αυτών του γλουκαγόνου⁽¹⁾.

Αφυδάτωση Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση αφυδάτωσης στην ΔΚΟ είναι:

- η ωσμωτική διούρηση λόγω υπεργλυκαιμίας,
- οι έμετοι που παρατηρούνται συχνά στη ΔΚΟ στα πλαίσια της οξέωσης και
- η αδυναμία πρόσληψης υγρών, στα πλαίσια ναυτίας, εμέτων και μείωσης επιπέδου συνειδήσεως.

Η αύξηση της γλυκόζης δημιουργεί υπερωσμωτικότητα του εξωκυττάριου χώρου, με αποτέλεσμα την μετακίνηση H_2O από τα κύτταρα προς αυτόν και την ανάπτυξη ενδοκυττάριας αφυδάτωσης, ενώ ταυτόχρονα δρα ως ωσμωτικά δραστική ουσία προκαλώντας ωσμωτική διούρηση^(1-3,6,8).

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΔΚΟ. Η νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης στα σωληνάκια είναι αποτελεσματική μέχρι του ουδού των 240 mg/dl, πέραν του οποίου εμφανίζεται γλυκοζουρία που οδηγεί σε ωσμωτική διούρηση. Συνέπεια της ωσμωτικής διούρησης είναι η αφυδάτωση, η υπογλυκαιμία, η εμφάνιση υπερωσμωτικότητας και απώλειες

ηλεκτρολυτών όπως Na^+ , K^+ , PO_4^{3-} ^(1,6).

Η σοβαρή σύμπτυξη του εξωκυττάριου όγκου υγρών στα πλαίσια της αφυδάτωσης οδηγεί επίσης σε ιστική υποάρδευση με πιθανό επακόλουθο την εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης και οξείας νεφρικής βλάβης (ONB)⁽⁸⁾.

Χαρακτηριστικά η απώλεια ελεύθερου ύδατος στη ΔΚΟ είναι περίπου 6 L ή 100 ml/kgΣΒ. Το αρχικό 50% αυτής της ποσότητας προέρχεται από τον ενδοκυττάριο χώρο και προηγείται των σημείων αφυδάτωσης, ενώ το άλλο 50% προέρχεται από τον εξωκυττάριο χώρο και είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση σημείων αφυδάτωσης⁽⁸⁾.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές Οι σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που παρατηρούνται στα πλαίσια της ΔΚΟ είναι αποτέλεσμα^(1-3,6,8,27)

- απωλειών στα πλαίσια της ωσμωτικής διούρησης, αυξημένης έκκρισης αλδοστερόνης και πιθανής συνύπαρξης εμέτων,
- του οξεωτικού περιβάλλοντος που οδηγεί σε εξωκυττάρια μετακίνηση K^+ και PO_4^{3-} σε ανταλλαγή με τα H^+ και την επακόλουθη απώλειά τους στα ούρα και
- της νεφρικής απέκκρισης κετονών με τη μορφή αλάτων Na^+ και K^+ που οδηγεί σε επιπλέον απώλειες των ιόντων αυτών.

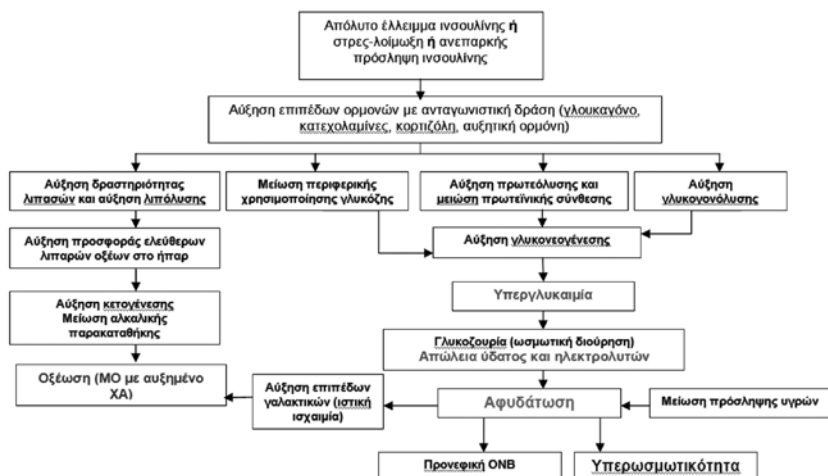
Διαταραχές επιπέδου καλίου Παρατηρείται σημαντική μείωση του «ολικού K^+ » (total body potassium loss) από 3-5 mEq/kgΣΒ. Αυτό δεν αντανakλάται αναγκαστικά από τα επίπεδα K^+ του ορού, το οποίο μπορεί να είναι μειωμένο, εντός φυσιολογικών ορίων ή ακόμη και αυξημένο. Ασθενείς που παρουσιάζονται αρχικά με υποκαλιαιμία θεωρείται ότι έχουν σοβαρού βαθμού ένδεια ολικού K^+ (total body potassium depletion). Το K^+ ορού μπορεί να μειωθεί σημαντικά μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας και την ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+ που προκαλείται από αυτή^(1,6,8).

Υπονατριαιμία Η αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος μετακινεί H_2O από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας εξ αραιώσεως, γι' αυτό και το Na^+ ορού θα πρέπει να διορθώνεται ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης ορού:

$$\text{Διορθωμένο } \text{Na}^+ = \text{Μετρούμενο } \text{Na}^+ + 0,016 \times (\gamma\lambda\upsilon\kappa\acute{o}\zeta\eta \text{ ορού} - 100)^{(8)}$$

Το πραγματικό έλλειμμα Na^+ λόγω νεφρικών κυρίως απωλειών στα πλαίσια ωσμωτικής διούρησης και με τη μορφή αλάτων κετονοανιόντων ανέρχεται σε 2-10 mEq/L⁽¹⁾.

Μία συνολική εικόνα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΔΚΟ φαίνονται σχηματικά στην **εικόνα 3**.



Εικόνα 3: Παθογενετικοί μηχανισμοί ΔΚΟ

Η κετοξέωση και η υπεργλυκαιμία εμφανίζονται λόγω έλλειψης ινσουλίνης και αύξησης του γλουκαγόνου και τα περισσότερα κλινικά ευρήματα είναι αποτέλεσμα των δύο αυτών διαταραχών. Η απώλεια ηλεκτρολυτών, η αφυδάτωση και η υπερωσμωτικότητα μπορεί να αναπτυχθούν εξαιτίας αυτών. Αν τα παραπάνω γεγονότα δεν διορθωθούν με την κατάλληλη θεραπεία η ΔΚΟ μπορεί ταχέως να εξελιχθεί σε καθεστώς φτωχής ιστικής αιμάτωσης, διαταραχή της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας, πολυσυστηματική ανεπάρκεια και θάνατο^(4,5).

Ανάπτυξη υπερχλωραιμικής ΜΟ στα πλαίσια της ΔΚΟ Ενώ η ΜΟ με αυξημένο ΧΑ αποτελεί το σύνηθες εύρημα της ΔΚΟ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί και ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, δηλαδή υπερχλωραιμική ΜΟ^(2,3).

Στα αρχικά στάδια της ΔΚΟ ο εξωκυττάριος όγκος είναι σχεδόν φυσιολογικός και τα κετονοσώματα που παράγονται απεκκρίνονται ταχύτατα από τους νεφρούς ως άλατα Na^+ και K^+ προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτροχημική σταθερότητα. Η αυξημένη απέκκριση αυτών των αλάτων αντιστοιχεί με την απώλεια HCO_3^- στα ούρα, ενώ ταυτόχρονα οι νεφροί κατακρατούν NaCl με σκοπό τα ιόντα Cl^- να αντικαταστήσουν τα «χαμένα» HCO_3^- . Η αύξηση της συγκέντρωσης Cl^- επηρεάζει το ΧΑ καθώς αυτό ισού-

ται με $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. Άρα η αύξηση του Cl^- οδηγεί σε μείωση του ΧΑ σε φυσιολογικά επίπεδα παρά την επιμονή της ΜΟ^(2,4).

Κατά την εξέλιξη της ΔΚΟ αναπτύσσεται ένδεια όγκου και αφυδάτωση. Η παραγωγή κετοξέων υπερβαίνει την ικανότητα των νεφρών προς αποβολή τους, με αποτέλεσμα να κατακρατούνται και να προκύπτει αυξημένο ΧΑ^(2,3).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η ΜΟ με αυξημένο ΧΑ μετατρέπεται και πάλι σε υπερχλωραιμική, καθώς η θεραπεία συνοδεύεται από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων NaCl και οδηγεί στη διακοπή της παραγωγής κετοξέων. Επίσης η αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου οδηγεί σε αυξημένη νεφρική απέκκριση κετονοσωμάτων με τη μορφή αλάτων Na^+ . Η απώλεια αυτών των πιθανών HCO_3^- σε συνδυασμό με την κατακράτηση του χορηγούμενου NaCl συμμετέχει στην επανεμφάνιση υπερχλωραιμικής ΜΟ^(2,3).

Επίσης το K^+ και το Na^+ που χορηγήθηκαν ως ενδοφλέβια διαλύματα NaCl και KCl εισέρχονται στα κύτταρα σε ανταλλαγή με τα ιόντα H^+ , με τελικό αποτέλεσμα την έγχυση HCl στο εξωκυττάριο υγρό^(2,3).

Η αποκατάσταση της υπερχλωραιμικής ΜΟ επιτυγχάνεται σε διάστημα αρκετών ημερών, καθώς τα επίπεδα HCO_3^- αποκαθίστανται με τη μεσολάβηση των νεφρών^(2,3).

Κατά την παρουσίαση της ΔΚΟ και οι δύο τύποι ΜΟ μπορεί να υφίστανται και τότε η αύξηση του ΧΑ θα είναι μικρότερη από το αναμενόμενο για το βαθμό μείωσης του επιπέδου των HCO_3^- και το Δέλτα Χάσμα (ΔX) θα είναι $<0,8$. Όπου το ΔX αντιστοιχεί σε:

$$\Delta\text{X}/\Delta\text{HCO}_3^- = (\text{ΧΑ ασθενους}-12)/(27-\text{HCO}_3^-\text{ασθενούς})^{(4,36)}$$

3.4. Κετοξέωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ανάπτυξη κετοξεώσεως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διευκολύνεται από την εγκατάσταση φυσιολογικών προσαρμοστικών μηχανισμών του οργανισμού, προκειμένου να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις τις περιόδου κύησης, αλλά και στα πλαίσια των ορμονικών μεταβολών τις περιόδου αυτής⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Φυσιολογική προσαρμογή στην εγκυμοσύνη Το οξεοβασικό καθεστώς της εγκυμοσύνης αντιστοιχεί σε μία αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση με $\text{pH} = 7,43$, $\text{pCO}_2 = 30 \text{ mmHg}$, $\text{HCO}_3^- = 19-20 \text{ mEq/L}$. Η

αναπνευστική αλκάλωση οφείλεται στην κεντρική διέγερση της αναπνοής από την προγεστερόνη, τη μεταβολή του όγκου των πνευμόνων και τη διαταραχή της ενδοτοκότητας, που οδηγούν σε υπεραερισμό και μείωση της PaCO_2 . Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση αντirroπείται από τη νεφρική απέκκριση HCO_3^- με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων τους στον ορό και τη μείωση της αλκαλικής παρακαταθήκης. Η μείωση της αλκαλικής παρακαταθήκης καθιστά τη γυναίκα περισσότερο ευάλωτη στην ανάπτυξη ΜΟ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη αποτελεί διαβητογόνο περιβάλλον, καθώς παρατηρείται, σχετική ινσουλινοαντίσταση. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παράγονται ορμόνες όπως Human Placental Lactogen (HPL), προγεστερόνη και κορτιζόλη, οι οποίες παρεμποδίζουν τη δράση της μητρικής ινσουλίνης και συμβάλουν σ' αυτό το διαβητογόνο περιβάλλον, ειδικά στα προχωρημένα στάδια της εγκυμοσύνης. Τέλος η ινσουλινάση πλακουντιακής προέλευσης, εξαντλεί επιπλέον τη μητρική ινσουλίνη. Για τους παραπάνω λόγους η παραγωγή ινσουλίνης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ επί ΣΔ η ανάγκη για εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης αυξάνεται. Η προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης μπορεί να μη συμβαδίζει με τις αυξημένες ανάγκες, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη επίπτωση της ΔΚΟ στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της⁽³⁷⁾.

Ταυτόχρονα η εγκυμοσύνη θεωρείται κατάσταση επιταχυνόμενης νηστείας, καθώς τόσο το έμβρυο, όσο και ο πλακούντας καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης, με αποτέλεσμα η εγκυμονούσα να παρουσιάζει χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Έτσι μία ολονύκτια νηστεία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη λιπόλυση και κετογένεση με αυξημένα επίπεδα κετονοσωμάτων. Τα επίπεδα των κετονοσωμάτων σε μία φυσιολογική εγκυμοσύνη μπορεί να είναι 2-4 φορές υψηλότερα απ' ότι σε μία μη έγκυο γυναίκα⁽⁴⁻³⁷⁾.

ΔΚΟ στην εγκυμοσύνη Οι παράγοντες που μπορεί να προδιαθέσουν έγκυες γυναίκες να αναπτύξουν ΔΚΟ είναι η νηστεία, το στρες του τοκετού, η διακοπή της ινσουλίνης, η χρήση β-συμπαθητικομιμητικών και τοκολυτικών παραγόντων, η χορήγηση κορτικοειδών για την αναπνευστική ωρίμανση του εμβρύου, ο πρώιμος τοκετός και η υπερέμεση με συνοδό αφυδάτωση⁽³⁷⁾.

Η κλινική εικόνα της ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού της τροποποιημένης φυσιολογίας της εγκυ-

μοσύνης και της παθοφυσιολογίας της ΔΚΟ⁽³⁷⁾.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΚΟ στην εγκυμοσύνη διαφοροποιούνται από αυτά των μη εγκύων ασθενών όσο αφορά τα επίπεδα γλυκόζης και HCO_3^- . Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να εμφανιστεί και ΔΚΟ με σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ($<180 \text{ mg/dl}$) σε ποσοστό 10-40%, κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται ως «ευγλυκαιμική ΔΚΟ» και εμφανίζεται συνήθως μετά από μία περίοδο σοβαρών κα επίμονων εμέτων ή παρατεταμένης νηστείας. Ως παθογενετικοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται η εξάντληση των ηπατικών αποθεμάτων γλυκογόνου, με αποτέλεσμα την καταστολή της γλυκονεογένεσης και η ενεργοποίηση της κετογένεσης ως αποτέλεσμα μείωσης του λόγου ινσουλίνης/γλουκογόνου. Η κέτωση είναι συνήθως σοβαρότερου βαθμού καθώς συνυπάρχουν ΔΚΟ και κετοξέωση νηστείας. Όσο αφορά τα επίπεδα HCO_3^- θα πρέπει να είναι $<15 \text{ mEq/L}$, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση, καθώς τα βασικά τους επίπεδα είναι ήδη μειωμένα στις εγκυμονούσες στα πλαίσια της αντιρροπούμενης αναπνευστικής αλκάλωσης^(37,40-47).

Κετοξέωση στην εγκυμοσύνη στα πλαίσια υπερέμεσης και νηστείας Η κετοξέωση νηστείας παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις σπάνια όμως μπορεί να φτάσει σε σοβαρότητα την κετοξέωση νηστείας της εγκυμοσύνης, καθώς χαρακτηρίζεται από τις ειδικές φυσιολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν σε παραπάνω ενότητα. Υπό τις παραπάνω συνθήκες μία βραχεία περίοδος νηστείας μπορεί να οδηγήσει σε κετοξέωση που χαρακτηρίζεται ως «επιταχυνόμενη νηστεία»⁽⁴⁸⁻⁵³⁾.

Μία υπερβολική αντίδραση στη νηστεία με αυξημένη παραγωγή κετονών σε σχέση με τις μη εγκύους το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχει πρωτοπεριγραφεί από το Felg και Lynch το 1970. Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώθηκε και αναλύθηκε από τον Metzger⁽⁵¹⁾ που κατέδειξε σημαντική αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων και του β-υδροξυβουτυρικού οξέος μετά από 12 ώρες νηστείας κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Αυτή η εντατικοποιημένη αντίδραση στην προχωρημένη εγκυμοσύνη αποτελεί πιθανό μηχανισμό ταχείας προσαρμογής της μητέρας στο μεταβολισμό των λιπών, προκειμένου τα λιγότερο αναλώσιμα καύσιμα όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη του εμβρύου^(48-50, 51-53).

Το σύνδρομο υπερέμεσης αποτελεί ένα στρεσογόνο καθεστώς και

άρα οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ορμονών του στρες, οι οποίες σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, οδηγούν στην ανάπτυξη κετοξέωσης νηστείας, η οποία επιδεινώνεται από τη συνυπάρχουσα αφυδάτωση που οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης με συνοδό μείωση της αποβολής κετοξένων⁽⁴⁸⁻⁵³⁾.

4. Διαφορική διάγνωση κετοξέωσεων

Η διαφορική διάγνωση των κετοξέωσεων είναι πολυσχιδής και θα μπορούσε να διαχωριστεί σε τρία σκέλη. Αρχικά η παρουσία μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ θα πρέπει να οδηγήσει στον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην παραπάνω οξεοβασική διαταραχή και οι οποίες αναγράφονται στην **εικόνα 4**.

- Διαβητική κετοξέωση
- Αλκοολική κετοξέωση
- Κετοξέωση νηστείας / ασιτίας
- Αιτία σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή θηλασμό (σπάνια) – κετοξέωση εγκυμοσύνης
- Γαλακτική οξέωση
- Δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη
- Δηλητηρίαση από αιθανόλη
- Δηλητηρίαση από μεθανόλη
- Δηλητηρίαση από παραλδεϋδη
- Ραβδομύλυση
- Δηλητηρίαση από σαλικυλικά
- Δηλητηρίαση από ισονιαζίδη
- Σοβαρή ουραιμία – νεφρική ανεπάρκεια
- Πυρογλουταμική οξέωση (5-οξοπρολιναιμία)
 - Συγγενής έλλειψη τρανσφεζράσης της γλουταθειόνης
 - Λήψη θεραπευτικών δόσεων ακεταμινοφαίνης
- D-γαλακτική οξέωση (σύνδρομο βραχέως εντέρου μετά από εντερεκτομή λεπτού εντέρου)
- Μη ισορροπημένη διαίτα: λ.χ. υψηλή σε λίπη και χαμηλή σε υδατάνθρακες
- Νεφρική γλυκοζουρία

Εικόνα 4: Καταστάσεις που συνοδεύονται από μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ

Ένας μνημοτεχνικός κανόνας για να θυμόμαστε τα αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ είναι ο ακόλουθος: MUDPILLES (Methanol, Uremia, DKA, AKA, Paraldehyde, Isoniazid, Lactic Acidosis, Ethanol,

Ethyleneglycol, Salicylates, Starvation).

Το δεύτερο σκέλος της διαφορικής διάγνωσης περιλαμβάνει το διαχωρισμό των κετοξεώσεων μεταξύ τους.

Τέλος θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη ότι ασθενείς με προδιάθεση εμφάνισης κετοξέωσης και συγκεκριμένα οι διαβητικοί, οι χρόνιοι αλκοολικοί και οι εγκυμονούσες μπορεί να εμφανίσουν μεταβολική οξέωση άλλης αιτιολογίας. Επίσης μπορεί να εμφανίζουν κλινικές καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα, απουσία ωστόσο μεταβολικής οξέωσης. Ο εντοπισμός τέτοιων περιπτώσεων είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή αντιμετώπιση των ασθενών.

Μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον ενέχει επίσης ο αποκλεισμός συνύπαρξης άλλων οξεοβασικών διαταραχών.

Η επίτευξη της διαφορικής διάγνωσης απαιτεί την ύπαρξη υψηλής κλινικής υποψίας, τη λήψη ενός εμπειριστατωμένου ιστορικού, τη διεξοδική κλινική εξέταση και ενδελεχή εργαστηριακό έλεγχο.

4.1. Ιστορικό

Η λήψη ιστορικού αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαφορική διάγνωση των κετοξεώσεων.

Το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση ιστορικού ΣΔ και χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ, ενώ η αξιολόγηση της παρούσας νόσου οφείλει να συνοδεύεται από την αναζήτηση κάποιας οξείας νόσου, λοιμώδους ή άλλης αιτιολογίας, καθώς και τη διερεύνηση λήψης τοξικών ουσιών ή φαρμάκων ή την παράληψη δόσης ινσουλίνης. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σκόπιμη είναι η διευκρίνιση παρουσίας εγκυμοσύνης^(6,8).

Ιδιαίτερης σημασίας είναι επίσης η λήψη ιστορικού διατροφικών συνηθειών προκειμένου να καθοριστεί η πρόσφατη ενεργειακή πρόσληψη και ο αποκλεισμός ή επιβεβαίωση παρατεταμένης νηστείας. Επίσης το είδος της δίαιτας όπως η λήψη υπερβολικών ποσοτήτων πρωτεϊνών σε συνδυασμό με ελάχιστη ποσότητα υδατανθράκων έχει ιδιαίτερη σημασία^(4,16-18).

Σημαντικό στοιχείο του ιστορικού της πρόσφατης νόσου αποτελεί και η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή, καθώς η παρουσία μείζονος ή ελάσσονος κατάθλιψης θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση πρόσληψης τροφής, σε κατάχρηση αλκοόλ, αλλά και παράληψη δόσεων ινσουλίνης⁽⁵⁴⁾.

4.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα καθοδηγήσει τη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει^(6,56):

- **Αέρια αρτηριακού αίματος:**

- pH
- HCO_3^-
- PaO_2 , PaCO_2 , $\text{SaO}_2\%$
- σε περίπτωση που δεν υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια η βαρύτητα μιας οξέωσης μπορεί να εκτιμηθεί και με τον προσδιορισμό αερίων φλεβικού αίματος, καθώς η διαφορά του pH μεταξύ φλεβικού και αρτηριακού αίματος είναι 0,02-0,15, ενώ η διαφορά HCO_3^- δεν ξεπερνά τα 1,88 mEq/L. Αρτηριακό αίμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι βαριά πάσχοντες (τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής) και στους οποίους θα πρέπει να παρακολουθείται η PaO_2 και η $\text{SaO}_2\%$ ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

- **Ηλεκτρολύτες ορού: K^+ , Cl^- , PO_4^{3-} , Mg^{2+}**

- Σε περίπτωση συνύπαρξης υπεργλυκαιμίας θα πρέπει να γίνεται διόρθωση του Na^+ ορού σύμφωνα με αυτή⁽⁸⁾
- Χάσμα ανιόντων
το χάσμα ανιόντων σε mEq/L υπολογίζεται ως εξής:
 $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$,
η φυσιολογική τιμή του χάσματος ανιόντων είναι <12 mEq/L και
η παρουσία φυσιολογικού ΧΑ δεν αποκλείει την παρουσία κετοξέωσης, καθώς η συνύπαρξη σοβαρής υπερχλωραιμικής ΜΟ οδηγεί σε σημαντική μείωση του ΧΑ όπως περιγράφηκε σε άλλο σημείο του κειμένου⁽²⁻⁴⁾.

- **Δέλτα Χάσμα:** Πρωταρχική χρησιμότητα του ΔΧ είναι ο έλεγχος της παρουσίας πρόσθετης οξεοβασικής διαταραχής πλην της ΜΟ με αυξημένο ΧΑ όπως είναι η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ)⁽³⁶⁾.

- Υπολογισμός ΔΧ: $\Delta\text{X} = \Delta\text{XA} - \Delta\text{HCO}_3^-$
 $\Delta\text{XA} = \text{XA ασθενούς} - 12 \text{ mEq/L (φυσιολογικό ΧΑ)}$
 $\Delta\text{HCO}_3^- = 27 \text{ mEq/L (φυσιολογικά HCO}_3^-) - \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς}$

(όπου $\Delta XA = \text{Διαφορά } XA \text{ και } \Delta HCO_3^- = \text{Διαφορά } HCO_3^-$)

Η φυσιολογική τιμή του είναι $\Delta X=0$

Αν $\Delta X > +6$ έχουμε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και μεταβολική αλκάλωση

Αν $\Delta X < -6$ έχουμε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και υπερχλωραιμική ΜΟ

Επίσης το ΔX παριστάνεται και από τον λόγο:

$$\Delta XA/\Delta HCO_3^- (\text{delta ratio } \delta R) = (XA \text{ ασθενούς} - 12)/(27 - HCO_3^- \text{ ασθενούς})$$

- Αν $\delta R = 1-1,6$ έχουμε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ
- Αν $\delta R < 1$ έχουμε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και υπερχλωραιμική ΜΟ
- Αν $\delta R > 1,6$ έχουμε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ΜΑ
- **Ωσμωτικότητα ορού:** μετράει σωματίδια σε ένα υγρό διαμέρισμα:
- $2(Na^+ + K^+) + (Γλυκόζη/18) + (Ουρία/6)$ (φ.τ. = 285-295 mOsm/kg H_2O)
- **Ωσμωτικό χάσμα:** αποτελεί τη διαφορά μεταξύ μετρούμενης ωσμωτικότητας και υπολογισμένης (φυσιολογική τιμή <10 mOsm/L). Αυξημένο ωσμωτικό χάσμα ανευρίσκεται σε δηλητηρίαση από μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη και παραλδεϋδη, ΔΚΟ, ΑΚΟ, γαλακτική οξέωση και ασιτία. Στις κετοξεώσεις τα ωσμώνια πιθανολογείται ότι προέρχονται από την γλυκερόλη, που προέρχεται από τη διάσπαση των λιπών και τους μεταβολίτες της ακετόνης^(2,6,9).
- **Γλυκόζη αίματος**
- **HbA_{1c}:** προκειμένου να διευκρινιστεί αν υπάρχει αδιάγνωστος ΣΔ
- **Ουρία, κρεατινίνη:** διευκρίνιση ύπαρξης νεφρικής ανεπάρκειας
- **Κετόνες ορού:** διευκρίνιση ύπαρξης κέτωσης
- **Γενική αίματος:** ιδιαίτερης σημασίας είναι ο προσδιορισμός του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, προκειμένου να διαγνωστεί ή αποκλειστεί μία λοίμωξη⁽⁶¹⁾
- **Γενική ούρων:** προς ανίχνευση κετονουρίας, σακχαρουρίας, πυοσφαιρίων, νιτρικών
- **ΗΚΓ:** προς αποκλεισμό ή διάγνωση ΟΕΜ και αρρυθμιών
- **Μεθανόλη:** επί υποψίας δηλητηρίασης από μεθανόλη
- **Γαλακτικά:** επί υποψίας αμιγούς ή συνυπάρχουσας γαλακτικής οξέωσης.

- **Ακετόνη:** ανίχνευση κετοναιμίας
- **Αιθυλενογλυκόλη:** επί υποψίας δηλητηρίασης από αιθυλενογλυκόλη
- **Οξαλικά ούρων:** ανευρίσκονται σε δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη⁽²⁾
- **Σαλικυλικά:** επί υποψίας δηλητηρίασης από σαλικυλικά
- **α/α θώρακα:** επί υποψίας λοίμωξης αναπνευστικού ή άλλης αναπνευστικής διαταραχής
- **Καλλιέργειες βιολογικών υγρών (αίματος, ούρων κ.ά):** επί υποψίας λοίμωξης ή σήψης προς διευκρίνιση του αιτιολογικού παράγοντα
- **Ηπατικά ένζυμα και παγκρεατικές δοκιμασίες:** επί υποψίας παγκρεατίτιδας^(32,63).

4.3. Διαφορική διάγνωση από άλλες μεταβολικές οξεώσεις με αυξημένο χάσμα ανιόντων

Γαλακτική οξέωση Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γαλακτικών στο αίμα, αποτέλεσμα του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης, παρουσία ή απουσία ιστικής υποξίας και αδυναμίας μεταβολισμού της σε πυροουβικό (γαλακτική οξέωση τύπου Α ή Β). Η ανίχνευση υψηλών επιπέδων γαλακτικού οξέος επιβεβαιώνει τη διάγνωσή της. Συνοδά εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν η χαμηλή μερική πίεση O_2 στο αρτηριακό αίμα, ο μειωμένος κορεσμός της Hb σε O_2 και η απουσία κετοναιμίας. Ένας βαθμός γαλακτικής οξέωσης μπορεί να συνυπάρχει, τόσο στη ΔΚΟ, όσο και στην ΑΚΟ ειδικά σε σοβαρές περιπτώσεις με σημαντικού βαθμού αφυδάτωση που οδηγεί σε ιστική ισχαιμία^(2,4).

Δηλητηριάσεις Οι δηλητηριάσεις από αιθυλενογλυκόλη, μεθανόλη και παραλδεϋδη (κατασταλτικό και υπνωτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σπάνια στο τρομώδες παραλήρημα των αλκοολικών) συνοδεύονται από αύξηση του ωσμωτικού χάσματος, ενώ στην πρώτη συνυπάρχουν και κρύσταλλοι οξαλικού στα ούρα. Η διάγνωσή τους στηρίζεται στο ιστορικό λήψης της ουσίας, κυρίως από αλκοολικούς ως υποκατάστατο της αιθανόλης (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη), αλλά και στα πλαίσια ατυχήματος ή απόπειρας αυτοχειρίας. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης τίθεται με τον προσδιορισμό των επιπέδων τους στο αίμα^(2,3,65).

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά χαρακτηρίζεται από την αυξημένη παραγωγή και μειωμένη κατανάλωση γαλακτικού οξέος, ενώ στα παιδιά μπορεί να είναι αυξημένη και η παραγωγή κετοξέων στα πλαίσια μείωσης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδανθράκων και την εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου. Η μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι το αποτέλεσμα της συσσώρευσης σαλικυλικού και γαλακτικού οξέος καθώς και κετοξέων και άλλων οργανικών οξέων. Συνήθως συνυπάρχει αναπνευστική αλκάλωση στα πλαίσια διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου από τα σαλικυλικά, που όμως παρατηρείται κυρίως στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά προέχει το μεταβολικό στοιχείο. Η υποψία δηλητηρίασης τίθεται από το ιστορικό λήψης ενώ επιβεβαιώνεται από τον προσδιορισμό των επιπέδων του σαλικυλικού στο αίμα^(2,3,65).

Νεφρική ανεπάρκεια: προχωρημένη ΧΝΝ ή σοβαρή ΟΝΒ Στην προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια το αυξημένο ΧΑ αποδίδεται στην συσσώρευση φωσφορικού και θειικού οξέος, ενώ απουσιάζουν τα κετοξέα. Ένας βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας βέβαια μπορεί να συνυπάρχει σε περίπτωση βαριάς κετοξέωσης ειδικά αν πρόκειται για ΔΚΟ, που συνοδεύεται από σοβαρού βαθμού αφυδάτωση και νεφρική υποάρδευση^(3,6).

4.4. Διαφορική διάγνωση των διαφόρων κετοξεώσεων μεταξύ τους

Ο διαχωρισμός των κετοξεώσεων μεταξύ τους θα βασιστεί στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο. Συγκεκριμένα στα πλαίσια του εργαστηριακού ελέγχου χρήσιμα στοιχεία αποτελούν η βαρύτητα της οξέωσης και κετοναιμίας, καθώς και τα επίπεδα γλυκόζης του ορού.

Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κετοναιμία και συνήθως σοβαρή ΜΟ σε ασθενή με γνωστό ιστορικό ΣΔ τύπου 1 ή 2 ή πρωτοδιγνωσμένο ΣΔ. Το pH είναι σχεδόν πάντοτε <7,3 και τα HCO_3^- <18 mEq/L ενώ η γλυκόζη αίματος είναι συνήθως >250 mg/dl εκτός των σπάνιων περιπτώσεων ευγλυκαιμικής ΔΚΟ, όπου και πάλι η γλυκόζη ορού σπάνια είναι χαμηλότερη από 180 mg/dl^(35,37,40).

Στην ΑΚΟ τα επίπεδα γλυκόζης του ορού μπορεί να ποικίλλουν από μειωμένες μέχρι ήπια αυξημένες. Το pH μπορεί να είναι σχεδόν φυσιολογικό, καθώς συχνά συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση στα πλαίσια των εμετών και της αφυδάτωσης που τη συνοδεύουν, επίσης υπάρχει ένα στοιχείο

αντιρροπιστικής αναπνευστικής αλκάλωσης στα πλαίσια υπεραερισμού. Τα επίπεδα αιθανόλης δεν βοηθούν στη διαφορική διάγνωση, καθώς συχνά είναι αρνητικά ή σχετικά χαμηλά εξαιτίας αποχής για κάποια 24ωρα⁽⁶⁴⁾.

Στην κετοξέωση στα πλαίσια αστίας τα επίπεδα γλυκόζης συνήθως είναι χαμηλά, ενώ η οξέωση ακόμη και μετά από παρατεταμένη νηστεία είναι πάντοτε ήπια έως μέτρια, με επίπεδα κετοξέων έως 3-5 mmol/L και σπάνια 10 mEq/L και pH 7,3^(2,4).

4.5. Διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με προδιάθεση ανάπτυξης κετοξέωσης

4.5.1. Σακχαρώδης διαβήτης

Στα υπεργλυκαιμικά επείγοντα εκτός από τη ΔΚΟ συγκαταλέγεται και η υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (ΥΥΚ) που μπορεί συχνά να διαγνωστεί λανθασμένα ως ΔΚΟ. Ωστόσο στην ΥΥΚ δεν παρατηρείται σοβαρού βαθμού οξέωση, ενώ τα επίπεδα των κετονών είναι χαμηλά ή απόντα. Παρατηρείται σημαντική υπερωσμωτικότητα και είναι συνήθως αποτέλεσμα σοβαρού βαθμού αφυδάτωσης. Τέλος ενώ η ΔΚΟ βρίσκεται συνήθως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αν και η διάγνωση της δεν είναι απίθανη σε ειδική ομάδα ασθενών με ΣΔ τύπου 2, η ΥΥΚ αναπτύσσεται κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΚΟ ανάλογα με την βαρύτητα της και της ΥΥΚ φαίνονται στην εικόνα 5⁽⁶⁵⁾.

	ΔΚΟ			ΥΥΣ
Χάσμα ανιόντων	>10 mEq/L	>12 mEq/L	>12 mEq/L	Ποικίλλει
Αρτηριακό pH	7,24 - 7,3	7 - 7,23	<7	>7,3
Δραστική ωσμωτικότητα ορού	Ποικίλλει	Ποικίλλει	Ποικίλλει	>320 mOsm/kg
Διανοητική κατάσταση	Εγρήγορη	Εγρήγορη ή ζάλη	Λήθαργος ή κώμα	Λήθαργος ή κώμα
HCO ₃ ⁻ ορού	15 - 18 mEq/L	10 - 14 mEq/L	<10 mEq/L	>18 mEq/L
Κετόνες ορού και ούρων	+	+	+	Ήπια αυξημένες

Εικόνα 5: Διαγνωστικά κριτήρια ΔΚΟ και ΥΥΣ

Το ΧΑ το αρτηριακό pH, η διανοητική κατάσταση και τα επίπεδα HCO₃⁻ του ορού προσδιορίζουν παραδοσιακά τη βαρύτητα της ΔΚΟ.

Η ΔΚΟ θα πρέπει επίσης να διαφοροδιαγνωστεί από άλλα αίτια ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ειδικά από:

- **Τη δηλητηρίαση από σαλικυλικά:** Και οι δύο καταστάσεις παρουσιάζουν παρόμοια κλινική εικόνα με συνοδό υπεργλυκαιμία και κετοξέωση, η οποία παρατηρείται κυρίως στα παιδιά. Και οι δύο περιπτώσεις μπορεί να συνοδεύονται από οξονουρία και γλυκοζουρία. Ωστόσο το ιστορικό λήψης του φαρμάκου συμβάλλει τα μέγιστα στη σωστή διάγνωση, όπως επίσης και ο προσδιορισμός των σαλικυλικών στο αίμα⁽²⁾.

- **Τη γαλακτική οξέωση:** Αν και ένας βαθμός γαλακτικής οξέωσης μπορεί να βρεθεί σε περίπτωση βαριάς ΔΚΟ, σοβαρού βαθμού γαλακτική οξέωση μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II που συνεχίζουν τη λήψη μετφορμίνης στα πλαίσια οξείας νόσου. Στη διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ από τη γαλακτική οξέωση, χρήσιμος μπορεί να φανεί ο προσδιορισμός του ΔΧ, καθώς στην ΔΚΟ ο λόγος του ΔΧ ισούται περίπου με 1 καθώς πολλά κετονοσώματα αποβάλλονται με τα ούρα αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, έτσι έχουμε μείωση των μη μετρήσιμων ανιόντων, φθάνοντας περίπου στο επίπεδο μείωσης των HCO_3^- . Αυτό δεν συμβαίνει στη γαλακτική οξέωση, όπου συνήθως ο λόγος του ΔΧ είναι >1 , καθώς συνυπάρχει συνήθως κυκλοφοριακό shock και νεφρική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα το ΧΑ στην γαλακτική οξέωση να είναι μεγαλύτερο από τη μείωση των διττανθρακικών. Αυτό βέβαια δεν θα φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο σ' έναν ασθενή με ΔΚΟ και ΟΝΒ, καθώς και εκεί το ΔΧ θα είναι >1 . Επίσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ και στα αρχικά στάδια της ΔΚΟ το ΔΧ μπορεί να είναι <1 καθώς συνυπάρχει υπερχλωραιμική ΜΟ. Το ιστορικό λήψης μετφορμίνης στα πλαίσια οξείας νόσου και τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού βοηθούν στη διαφορική διάγνωση αυτής της επικίνδυνης για τη ζωή κλινικής κατάστασης που απαιτεί άμεση έναρξη παρατεταμένων συνεδριών αιμοκάθαρσης^(2,4,37).

Διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ θα πρέπει να γίνει επίσης από καταστάσεις όπως⁽⁶⁾.

- **Γαστρεντερίτιδα:** Συνοδεύεται από υπερχλωραιμική ΜΟ στα πλαίσια απώλειας HCO_3^- και K^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα και επαναρρόφησης μεγάλων ποσοτήτων NaCl από τους νεφρούς, ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης.

- **Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ):** μπορεί να συνοδεύεται από γαλακτική οξέωση στα πλαίσια ιστικής ισχαιμίας

- **Παγκρεατίτιδα:** μπορεί να συνυπάρχει γαλακτική οξέωση στα πλαίσια ιστικής ισχαιμίας και σημαντική αύξηση παγκρεατικών δοκιμασιών.

Οι παραπάνω κλινικές καταστάσεις μπορεί να εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την παρουσία ΔΚΟ.

4.5.2. Χρόνιος αλκοολισμός

Παρόμοια συμπτώματα με αυτά της αλκοολικής κετοξέωσης σ' ένα χρόνιο αλκοολικό ασθενή μπορεί να οφείλονται σε οξεία παγκρεατίτιδα, δηλητηρίαση από μεθανόλη, δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη και δηλητηρίαση από παραλεδεϋδη⁽⁹⁾.

Ο αποκλεισμός ή επιβεβαίωση τους είναι απαραίτητη προκειμένου να αποφευχθεί η καθυστέρηση στην αντιμετώπιση των σοβαρότατων και πιθανά θανατηφόρων αυτών καταστάσεων. Σε περίπτωση που δεν μπορεί να αποκλειστεί η κατανάλωση τοξικών αλκοολών ως αιτία του αυξημένου ΧΑ σκόπιμος είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων μεθανόλης και αιθυλενογλυκόλης, ενώ η ανίχνευση κρυστάλλων οξαλικού στα ούρα υποδεικνύουν τη δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη^(2,9,65).

Επίσης σε περίπτωση ασθενή με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ η συνύπαρξη ΣΔ δεν αποκλείεται, γεγονός που ειδικά υπό συνθήκες οξείας νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει σε συνύπαρξη ΑΚΟ, ΔΚΟ και γαλακτικής οξέωσης. Το συγκεκριμένο κλινικό σκηνικό δύναται να παρουσιαστεί με βαρύτατα κλινική εικόνα και ιδιαίτερα αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Το ιστορικό ΣΔ, χρόνιου αλκοολισμού και πρόσφατης οξείας νόσου, καθώς και η σοβαρή μεταβολική οξέωση με ιδιαίτερα αυξημένο ΧΑ, η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικών θα συμβάλλουν στην ορθή διάγνωση. Επίσης ο προσδιορισμός της HbA_{1c} μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση ή στον αποκλεισμό της ύπαρξης ΣΔ σ' έναν αλκοολικό ασθενή^(9,26,65).

4.5.3. Εγκυμοσύνη

Σοβαρή μεταβολική οξέωση μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και είναι συνήθως αποτέλεσμα ΔΚΟ σε γυναίκες με ΣΔΙ, γαλακτικής οξέωσης εξαιτίας σήψης, οξέος λιπώδους ήπατος εγκυμοσύνης που οδηγεί σε ΜΟ και φτωχής διαιτητικής πρόσληψης ή παρατεταμένης νηστείας που οδηγεί σε κετοξέωση νηστείας⁽⁷⁾.

Όπως και στην περίπτωση της αλκοολικής κετοξέωσης η ανίχνευση άλλων αιτίων μεταβολικής οξέωσης πλην των κετοξεώσεων είναι ζωτικής σημασίας, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο που κυοφορεί.

Όσο αφορά την ΔΚΟ στα πλαίσια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ανάπτυξης «ευγλυκαιμικής» ΔΚΟ ειδικά σε γυναίκες με συνοδό σύνδρομο υπερέμεσης και μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης που συνοδεύεται από σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ορού (<180 mg/dl) και αποτελεί ουσιαστικά ένα συνδυασμό ΔΚΟ και κετοξέωσης εξαιτίας ασιτίας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να αποτελέσει διαφοροδιαγνωστική πρόκληση και απαιτεί υψηλό επίπεδο κλινικής υποψίας^(5,45-47).

4.6. Έλεγχος ύπαρξης πρόσθετης οξεοβασικής διαταραχής

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η διευκρίνιση συνύπαρξης επιπρόσθετης οξεοβασικής διαταραχής πλην της ΜΟ με αυξημένο ΧΑ επιτυγχάνεται με τον προσδιορισμό του ΔΧ. Η διευκρίνιση αυτή είναι μέγιστου κλινικού ενδιαφέροντος καθώς θα καθορίσει τον προγραμματισμό και την τροποποίηση της θεραπευτικής παρέμβασης.

5. Θεραπεία κετοξεώσεων

Η θεραπεία των κετοξεώσεων εξαρτάται από την αιτιολογία της και ποικίλλει από την απλή σίτιση που απαιτεί η κετοξέωση νηστείας μέχρι την πιο ειδική αντιμετώπιση που χρήζει η ΑΚΟ και την πολυσχιδή αντιμετώπιση της ΔΚΟ.

5.1. Θεραπεία κετοξέωσης νηστείας

Για την κετοξέωση νηστείας δεν περιγράφεται ειδική θεραπεία. Η έγκαιρη παροχή υδατανθράκων (γλυκόζης) σε περίπτωση κετοξέωσης νηστείας επιτρέπει την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλει την παραπέρα παραγωγή κετονών. Σε ασθενείς με περιορισμένη δυνατότητα ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, όπως είναι οι διαβητικοί, τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να παρακολουθούνται και η χορήγηση ινσουλίνης μαζί με γλυκόζη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μέρος της θεραπείας⁽¹⁶⁾.

5.2. Θεραπεία ΑΚΟ

Η θεραπεία της ΑΚΟ κατευθύνεται προς την αναστροφή των τριών κύριων παθοφυσιολογικών αιτιών του συνδρόμου, την⁽⁹⁾:

- εξωκυττάρια ένδεια όγκου στα πλαίσια εμέτων και αδυναμίας πρόσληψης υγρών
- εξάντληση γλυκογόνου εξαιτίας αδυναμίας σίτισης και καταστολή γλυκονεογένεσης από την αιθανόλη
- αύξηση του λόγου NADH/NAD^+ στα πλαίσια μεταβολισμού της αιθανόλης

Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί διαμέσου της χορήγησης ενδοφλέβιων διαλυμάτων NaCl και γλυκόζης.

Η χορήγηση διαλυμάτων NaCl 0,9% θα πρέπει να ακολουθεί τους γενικούς κανόνες υποκατάστασης όγκου, με γνώμονα την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με σοβαρή συννοσηρότητα όπως είναι αυτοί με καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια προς αποφυγή υπερυδάτωσης⁽⁹⁾.

Η χορήγησης διαλυμάτων γλυκόζης 5% οδηγεί σε ταχεία αποκατάσταση της οξέωσης καθώς διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει αυτή του γλουκαγόну, με αποτέλεσμα την αναστολή κινητοποίησης λιπαρών οξέων από τον υποδόριο ιστό και τη μείωση της ηπατικής παραγωγής κετοξέων^(3,9,21-24).

Καθώς οι ασθενείς με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ παρουσιάζουν συνήθως συνοδό υποθρεψία σκόπιμη είναι η ταυτόχρονη υποκατάσταση βιταμινών και ηλεκτρολυτών. Αρχικά τα ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να περιέχουν υδατοδιαλυτές βιταμίνες, πυριδοξίνη, θειαμίνη, φυλλικό οξύ και ηλεκτρολύτες, Mg^{2+} , PO_4^{3-} και K^+ . Σκόπιμη μάλιστα θεωρείται η χορήγηση θειαμίνης σε δόση 100 mg ενδοφλέβια πριν από την έναρξη χορήγησης υγρών προκειμένου να προληφθεί η ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας Wernicke ή ψύχωση Korsakoff. Επίσης η εξασφάλιση ισορροπημένης θρέψης θεωρείται μείζονος σημασίας^(3,9,21-24).

Η χορήγηση ινσουλίνης είναι εξαιρετικά επικίνδυνη καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η χρήση ινσουλίνης ενδείκνυται μόνο αν υπάρχει υπόνοια για «άτυπο ΣΔ» ή αν παρουσιαστεί υπεργλυκαιμία ($>300 \text{ mg/dl}$)^(3,21-24).

Η χορήγηση HCO_3^- έχει ένδειξη μόνο σε περίπτωση που το pH είναι

<7,10 και δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών^(9,21-24).

Σε έναν αλκοολικό ασθενή πάντοτε θα πρέπει να σκεφτόμαστε την πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης άλλων τοξικών ουσιών ή φαρμάκων. Συχνά ωστόσο η θεραπεία της ΑΚΟ θα πρέπει να ξεκινήσει πριν αποκλειστεί η ταυτόχρονη λήψη τοξικής αλκοόλης, ναρκωτικών ή φαρμάκων. Δύο ακόμη σημαντικά στοιχεία που θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας όταν αντιμετωπίζουμε έναν ασθενή με ΑΚΟ είναι το γεγονός ότι μπορεί να συνυπάρχει και ΔΚΟ, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι διαβητικός, ενώ αυξημένη εγρήγορση απαιτεί η αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου στέρησης. Τέλος μείζονος σημασίας είναι η αναζήτηση πιθανού εκλυτικού παράγοντα, λ.χ. η παρουσία μιας λοίμωξης και η άμεση αντιμετώπισή του⁽⁹⁾.

5.2.1. Αποκατάσταση ΑΚΟ

Η αλκοολική κετοξέωση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα παύουν να υφίστανται ταχύτατα, ακόμη και σε σοβαρές περιπτώσεις, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και γλυκόζης. Σε περίπτωση που δεν παρατηρείται αποκατάσταση της ΑΚΟ με υποχώρηση της οξέωσης και/ή της κέτωσης θα πρέπει να αναζητηθεί η παρουσία άλλης οξεοβασικής διαταραχής όπως είναι η ΔΚΟ σε έδαφος γνωστού ή πρωτοδιαγνωσμένου ΣΔ ή γαλακτικής οξέωσης στα πλαίσια σήψης και ιστικής ισχαιμίας^(3,4,9,21-24).

5.3. Θεραπεία ΔΚΟ

5.3.1. Απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας

- Κετόνες αίματος
- Γλυκόζη αίματος
- Ουρία και ηλεκτρολύτες
- Αέρια αίματος
- Γενική αίματος (λευκά και τύπος)
- Κ/α αίματος (σε πιθανή λοίμωξη)
- ΗΚΓ
- Α/α θώρακος (αποκλεισμός λοίμωξης, καθεσώς υδάτωσης)
- Γενική και καλλιέργεια ούρων

- Τεστ εγκυμοσύνης
- Παγκρεατικές δοκιμασίες

5.3.2. Αξιολόγηση σοβαρότητας ΔΚΟ

Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΔΚΟ. Η παρουσία ενός από τα παρακάτω μπορεί να είναι ενδεικτική σοβαρής ΔΚΟ^(10,35)

- Κετόνες >6 mmol/L
- HCO_3^- <5 mEq/L
- Φλεβικό/αρτηριακό pH <7
- Υποκαλιαιμία κατά την προσέλευση (<3,5 mmol/L)
- Glasgow Complication Score (GCS) <12
- SaO_2 <92% στον αέρα (δεδομένου ότι υπάρχει φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία)
- ΣΑΠ <90 mmHg
- Σφύξεις >100/λεπτό
- ΧΑ >16 mEq/L

Σε περίπτωση παρουσίας ενός από τα παραπάνω συνιστάται εισαγωγή σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ, καθώς η κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση θα πρέπει στα αρχικά στάδια της θεραπείας να πραγματοποιείται ανά ώρα και μετά ανά δίωρο προκειμένου να γίνεται η κατάλληλη προσαρμογή της θεραπείας. Επίσης σ' αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει χειρουργικό αίτιο της αποδιοργάνωσης που απαιτεί συντονισμό πολλαπλών ειδικοτήτων για τον καθορισμό της κατάλληλης χρονικής στιγμής της χειρουργικής παρέμβασης^(8,10,66-68).

5.3.3. Επείγοντες στόχοι θεραπείας της ΔΚΟ

Επείγοντες στόχοι και άξονας της θεραπείας της ΔΚΟ είναι^(8,66-68):

- Η ταχεία αναπλήρωση του ελλείμματος όγκου με ενδοφλέβια υγρά με γνώμονα την αύξηση της ΑΠ και την εξασφάλιση της σπειραματικής διήθησης
- Η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με τη χορήγηση ινσουλίνης και υγρών
- Η διόρθωση της οξέωσης και αποκατάσταση της οξεοβασικής

ισορροπίας

- Αντιστροφή της κέτωσης
- Η πρόληψη της υποκαλιαιμίας
- Αναπλήρωση ηλεκτρολυτών και συνεχιζόμενων απωλειών υγρών
- Αναγνώριση και αντιμετώπιση υποκείμενης αιτίας

5.3.4. Παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας της ΔΚΟ

Η αποκατάσταση της ΔΚΟ εξαρτάται από τη βελτίωση της κετοναιμίας και της οξέωσης, έτσι η μέτρηση των κετονών αίματος, του pH του φλεβικού ή αρτηριακού αίματος, του επιπέδου των HCO_3^- και του ΧΑ αντιπροσωπεύει την άριστη παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Απαραίτητη επίσης είναι η τακτική μέτρηση γλυκόζης αίματος προς διαπίστωση της μείωσης των επιπέδων της, αλλά και την αποφυγή υπογλυκαιμίας. Ενώ η τακτική μέτρηση των ηλεκτρολυτών και ιδιαίτερα του K^+ θεωρείται αναπόσπαστο κομμάτι της παρακολούθησης προς αποφυγή υπερ- ή υποκαλιαιμίας^(10,35).

5.3.5. Αξιολόγηση αποκατάστασης ΔΚΟ

Η ΔΚΟ θεωρείται αποκατεστημένη όταν^(6,10,35)

- Το pH >7,3
- Τα HCO_3^- >15 mEq/L
- Τα επίπεδα κετονών <0,6 mmol/L, προκειμένου να αποφευχθεί η επανέναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης αν το επίπεδο των κετονών αυξηθεί μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης
- Γλυκόζη αίματος <200 mg/dl

Παραδοσιακά ο καθορισμός της μεταβολικής βελτίωσης της ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της θεραπείας εστίαζε στη μείωση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης και την αποκατάσταση φυσιολογικού pH, HCO_3^- ορού και ΧΑ. Βέβαια η γλυκόζη αποτελεί απλά ένα δείκτη της υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής, η αποκατάσταση του pH και των HCO_3^- μπορεί να επηρεαστεί από την ανάπτυξη υπερχλωραιμικής ΜΟ στα πλαίσια της θεραπείας με φυσιολογικό ορό και το ΧΑ ενδεχομένως να επηρεαστεί από την παρουσία συνυπάρχουσας γαλακτικής οξέωσης ή υπερχλωραιμικής ΜΟ⁽¹⁰⁾.

Πρόσφατες εξελίξεις και συγκεκριμένα η χρήση επί κλίνης κετονόμετρων που μετρούν β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το κύριο κετοξύ στην πλήρως εκδηλωμένη ΔΚΟ, μας επιτρέπουν να εστιάζουμε στην υποκείμενη μεταβολική διαταραχή: την κετοναιμία. Το γεγονός αυτό απλοποιεί τη θεραπεία των ασθενών και ειδικά αυτών που παρουσιάζονται με ήπια αύξηση της γλυκόζης, αλλά με σοβαρή οξέωση εξαιτίας κετοναιμίας στα πλαίσια ευγλυκαιμικής ΔΚΟ. Καθώς η αποκατάσταση της ΔΚΟ εξαρτάται από την καταστολή της κετογένεσης η μέτρηση των κετονών αίματος αντιπροσωπεύει την πλέον βέλτιστη πρακτική στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

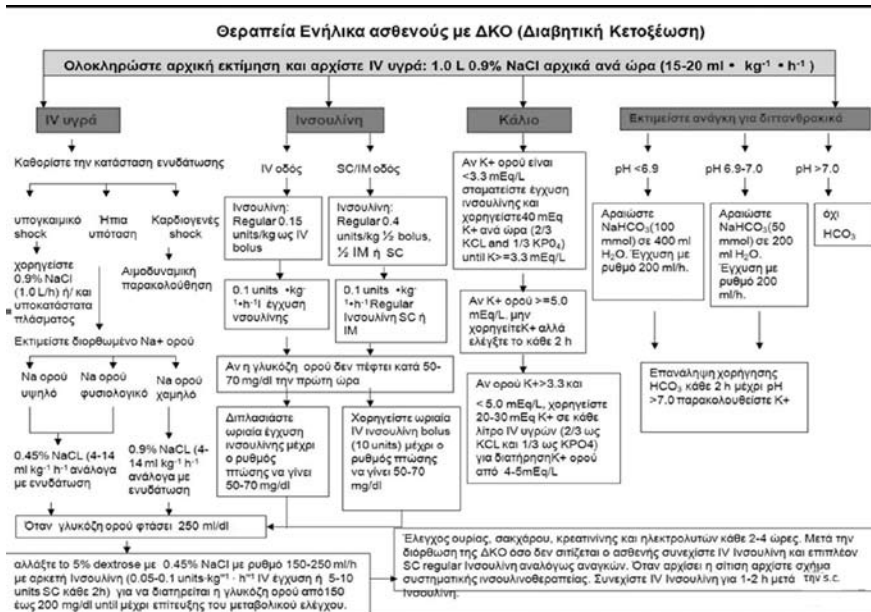
Σε περίπτωση αδυναμίας προσδιορισμού κετονών αίματος τα HCO_3^- μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων ωρών. Αλλά μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστα μετά εξαιτίας της επίδρασης των υψηλών επιπέδων Cl^- και την ανάπτυξη υπερχλωραιμικής ΜΟ. Σ' αυτή την περίπτωση θα μπορούσε να φανεί χρήσιμο το ΧΑ και η επαναφορά του σε φυσιολογικά επίπεδα αρκεί βέβαια να μη συνυπάρχει άλλη αιτία αύξησης ή μείωσης του ΧΑ⁽¹⁰⁾.

5.3.6. Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η αντιμετώπιση της ΔΚΟ απαιτεί^(6, 66-68)

- I. Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών
- II. Χορήγηση Ινσουλίνης
- III. Χορήγηση ηλεκτρολυτών
- IV. Χορήγηση HCO_3^- (σπάνια)
- V. Αντιμετώπιση οξείας νόσου

και απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 6**.

**Εικόνα 6:** Αντιμετώπιση ΔΚΟ σε ενήλικα ασθενή

Ενώ υπάρχει γενική συμφωνία σχετικά με την αναγκαιότητα και αποτελεσματικότητα των παραπάνω θεραπευτικών μέτρων, υπάρχει διαφωνία σχετικά με το ιδανικό θεραπευτικό πρωτόκολλο, το οποίο διαφοροποιείται όσο αφορά το είδος και το ρυθμό έγχυσης των ενδοφλέβιων υγρών, το σχήμα ινσουλinoθεραπείας, την αναπλήρωση των ηλεκτρολυτικών ελλειμμάτων και την αναγκαιότητα χορήγησης NaHCO₃. Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις πιθανότατα αντανακλούν τη συνήθη πρακτική του εκάστοτε κέντρου, βασισμένη στην κλινική εμπειρία και τα χαρακτηριστικά του προς αντιμετώπιση πληθυσμού.

I. Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το πιο σημαντικό αρχικό θεραπευτικό βήμα είναι η κατάλληλη αναπλήρωση υγρών και έπειτα η χορήγηση ινσουλίνης για τη σταδιακή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας και της οξέωσης. Η αναπλήρωση των υγρών καθιστά την κλινική εικόνα σαφέστερη και μπορεί να είναι επαρκής για τη διόρθωση της οξέωσης, καθώς εξασφαλίζει τη βέλτιστη διούρηση και αποβολή κετονοσωμάτων με τα ούρα^(6,10,66-68).

Κύριος σκοπός αναπλήρωσης υγρών είναι η:

- Αποκατάσταση κυκλοφορούντος όγκου και αρτηριακής πίεσης
- Κάθαρση κετονών διαμέσου αύξησης της διούρησης
- Διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Αραίωση των επιπέδων γλυκόζης και των ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών
- Αντιστάθμιση του αποτελέσματος της ωσμωτικής διούρησης^(6,10)

Το τυπικό έλλειμμα H_2O σε έναν ενήλικα ασθενή είναι 100 ml/kgΣΒ, για ένα άτομο 70 kg αυτό αντιστοιχεί σε 7 L που θα πρέπει να αναπληρωθεί ως κρυσταλλοειδές διάλυμα⁽¹⁰⁾.

Αρχικά ο ενδογειακός όγκος θα πρέπει να αποκατασταθεί γρήγορα, προκειμένου να αυξηθεί η ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα και να εξασφαλιστεί η νεφρική αιμάτωση. Οι συνήθεις ελάχιστες ανάγκες σε υγρά ενός ενήλικα είναι τα 3 L φυσιολογικού ορού τις πρώτες 5 ώρες. Το υπόλοιπο έλλειμμα H_2O διορθώνεται με πιο αργούς ρυθμούς μέσα σε ένα 24ωρο. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, ΣΚΑ, υπερήλικες, εφήβους και παιδιά ο ρυθμός και ο όγκος του υγρού υποκατάστασης θα πρέπει να τροποποιείται^(6,10,66-68).

Για την αναπλήρωση του ελλείμματος των υγρών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση κρυσταλλοειδή παρά κολλοειδή διαλύματα. Τα κολλοειδή διαλύματα θα πρέπει αν είναι δυνατό να αποφεύγονται εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου θνητότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με τη χρήση τους. Ένδειξη χορήγησης κολλοειδών διαλυμάτων υπάρχει μόνο όταν υπάρχει υπογκαιμικό σοκ^(10,69).

Τα $NaCl$ 0,9% θεωρείται το διάλυμα υποκατάστασης πρώτης επιλογής, με ή χωρίς συμπλήρωμα K^+ ανάλογα με τις απαιτήσεις. Στα μειονεκτήματά του συγκαταλέγονται η πρόκληση υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης που μπορεί να προκαλέσει νεφρική αγγειοσύσπαση, ολιγουρία και καθυστέρηση της αποκατάστασης της ΜΟ⁽¹⁰⁾.

Θεραπευτικά πρωτόκολλα

1^ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Μετά την αρχική αξιολόγηση του ασθενούς (ογκαιμία, αιμοδυναμική κατάσταση, αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων, ΑΠ, ηλεκτρολύτες, σωματικό βάρος) και την εργαστηριακή επιβεβαίωση της υπεργλυκαιμίας, της κετοναιμίας και της οξέωσης την 1^η ώρα της θεραπείας χορηγούμε $NaCl$ 0,9% με ρυθμό 1L/ώρα ή 15-20 ml/kgΣΒ/ώρα.

Μετά την αρχική χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών θα πρέπει να καθοριστεί η κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς.

- Επί σοβαρής αφυδατώσεως χορηγούμε NaCl 0,9% με ρυθμό 1 L/ώρα ή 15-20 ml/kgΣΒ/ώρα και/ή κολλοειδή διαλύματα.
- Επί παρουσίας καρδιογενούς σοκ συνιστάται η συνεχής αιμοδυναμική παρακολούθηση
- Επί ήπιας αφυδατώσεως σε σταθεροποιημένους ασθενείς αξιολογούμε το διορθωμένο ως προς την υπεργλυκαιμία Na^+ ορού.
 - Σε περίπτωση που το Na^+ του ορού είναι αυξημένο ή φυσιολογικό χορηγούμε NaCl 0,45% σε ρυθμό 4-14 ml/kgΣΒ/ώρα ή 250-500 ml/ώρα ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης.
 - Σε περίπτωση μειωμένου Na^+ ορού χορηγούμε NaCl 0,9% με ρυθμό 1 L/ώρα ή 15-20 ml/kgΣΒ/ώρα
- Όταν η γλυκόζη του ορού φτάσει στα 250 mg/dl θα πρέπει να συγχρηγοούνται D/W 5% και NaCl 0,45% στα 150-250 ml/ώρα ή D/W 10% και NaCl 0,9%⁽⁶⁾.

2° Θεραπευτικό Πρωτόκολλο: Ένα άλλο σχήμα προτείνει η αρχική διόρθωση των απωλειών θα πρέπει να γίνεται με διάλυμα NaCl 0,9% ή διάλυμα Ringer Lactated. Ειδικά σε ασθενείς με έντονη αφυδάτωση η χορήγηση μεγάλων όγκων διαλυμάτων NaCl οδηγεί στην ανάπτυξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης. Έτσι ίσως είναι σκόπιμη η χορήγηση ισορροπημένων ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της υπερχλωραιμικής ΜΟ και την ταχύτερη αποκατάσταση της οξέωσης.

Ο συνιστώμενος ρυθμός χορήγησης είναι:

- 1-3 L την 1^η ώρα
- 1 L τη 2^η ώρα
- 1 L τις επόμενες 2 ώρες
- 1 L κάθε 4 ώρες ανάλογα με τον βαθμό της αφυδάτωσης και την μέτρηση της ΚΦΠ

Πάντοτε με στόχο την διατήρηση επαρκούς ΑΠ, πίεσης σφυγμού, αποβολής ούρων και επίπεδο συνειδήσεως⁽³⁵⁾.

3° Θεραπευτικό Πρωτόκολλο: Αν η ΣΑΠ είναι <90 mmHg κατά την προσέλευση μπορεί να οφείλεται σε αφυδάτωση, αλλά ας μη ξεχνάμε και άλλα πιθανά αίτια λ.χ. σήψη, καρδιακή ανεπάρκεια κ.ά.

- Χορήγηση 500 ml NaCl 0,9% σε 10-15 λεπτά, σε περίπτωση που

η ΣΑΠ παραμένει <90 mmHg επανάληψη χορήγησης 500 ml NaCl 0,9%

- Επί απουσίας βελτίωσης υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ύπαρξης άλλων αιτιών μείωσης της ΑΠ και ανάγκη μετακίνησης του ασθενούς σε ΜΑΦ/ΜΕΘ
- Σε περίπτωση που η ΣΑΠ >90 mmHg συνεχίζουμε τη χορήγηση υγρών με τον παρακάτω ρυθμό σε ένα άτομο βάρους 70 kg:
 - NaCl 0,9% 1 L την 1^η ώρα (συμπληρώνουμε K⁺ στην περίπτωση που ο ασθενής έχει λάβει ήδη 1 L για την αποκατάσταση της ΑΠ)
 - NaCl 0,9% 1 L + KCl για τις επόμενες 2 ώρες
 - NaCl 0,9% 1 L + KCl για τις επόμενες 2 ώρες
 - NaCl 0,9% 1 L + KCl για τις επόμενες 4 ώρες
 - NaCl 0,9% 1 L + KCl για τις επόμενες 4 ώρες
 - NaCl 0,9% 1 L + KCl για τις επόμενες 6 ώρες
 - Όταν η γλυκόζη ορού μειωθεί κάτω από 250 mg/dl αρχίζουμε τη χορήγηση D/W 10% με ρυθμό 125 ml/ώρα μαζί με NaCl 0,9%

Μετά την 12^η ώρα μπορεί να απαιτείται επαναξιολόγηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς⁽¹⁰⁾.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι ο ρυθμός χορήγησης υγρών θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία, την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τα ζωτικά σημεία, τη διούρηση, το ρυθμό αποκατάστασης των εργαστηριακών παραμέτρων, το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας, αλλά και το ατομικό ιστορικό του, όσο αφορά την παρουσία συννοσηρότητας.

II. Χορήγηση ινσουλίνης

Αποτελεί το κλειδί της θεραπείας και απαιτείται για τη μετάβαση από την καταβολική στην αναβολική κατάσταση, καθώς επιτρέπει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς, μειώνει την γλυκονεογένεση, την λιπόλυση και την κετογένεση⁽⁶⁾.

Σκοπός της ινσουλινοθεραπείας είναι:

- Καταστολή της κετογένεσης
- Μείωση της γλυκόζης αίματος
- Διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών⁽¹⁰⁾

Βασικές αρχές ινσουλινοθεραπείας^(6,8,10,35,70-75)

- Η χορήγηση ινσουλίνης θα πρέπει να αρχίσει 1-2 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών καθώς επιτρέπει τον έλεγχο των πραγματικών επιπέδων K^+ , επίσης η ινσουλίνη μπορεί να είναι πιο επικίνδυνη και λιγότερο αποτελεσματική πριν από τη χορήγηση υγρών
- Η χορήγησή της θα πρέπει να αρχίζει αφού εξασφαλιστεί ότι το K^+ του ορού είναι $>3,3 \text{ mEq/L}$, καθώς σε αντίθετη περίπτωση υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής υποκαλιαιμίας
- Συστήνεται η χρήση αποκλειστικά και μόνο ινσουλίνης βραχείας δράσης για τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας
- Κατά προτίμηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια οδός, καθώς η υποδόρια απορρόφηση της ινσουλίνης είναι περιορισμένη εξαιτίας της αφυδάτωσης. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί υποδόρια χορήγηση η δόση θα πρέπει να είναι αυξημένη ($0,15 \text{ U/kgSB/2ωρο}$) με συγκρίσιμα αποτελέσματα με την ενδοφλέβια χορήγηση, όμως η ύφεση της κέτωσης απαιτεί 6 επιπλέον ώρες
- Κατά την ενδοφλέβια έγχυση συστήνεται η χρήση καθορισμένου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης ίσο με $0,1 \text{ U/kgSB/ώρα}$, ώστε η δόση της να είναι ανάλογη με το σωματικό βάρος. Η μέγιστη αρχική δόση έγχυσης ινσουλίνης είναι 15 U/ώρα για άτομα σωματικού βάρους $>150 \text{ kg}$. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται το τρέχον σωματικό βάρος. Η χρήση καθορισμένης δόσης ινσουλίνης ανά kgSB επιτρέπει την ταχεία κάθαρση κετοξέων από το αίμα. Αυτή η δόση μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή σε περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, όταν τα επίπεδα των κετονών δεν μειώνονται αρκετά γρήγορα και/ή τα επίπεδα HCO_3^- δεν αυξάνονται αρκετά γρήγορα
- Δεν θα πρέπει να χορηγείται εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ινσουλίνης αρκεί η ενδοφλέβια έγχυση να αρχίσει άμεσα με τη χορήγηση τουλάχιστον $0,1 \text{ U/kgSB/ώρα}$. Σε περίπτωση που δοθεί δόση εφόδου θα πρέπει να δίδεται ενδομυϊκά και μόνο σε περίπτωση που αργεί η έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης
- Η γλυκόζη αίματος δεν θα πρέπει να μειωθεί κάτω από 200

mg/dl κατά τις 4-5 πρώτες ώρες τις θεραπείας. Από τη 10ετία του '70 ακόμη γνωρίζουμε ότι η έγχυση χαμηλής δόσης ινσουλίνης (0,1 U/kgΣΒ/ώρα) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης με ρυθμό παρόμοιο με αυτόν που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υψηλών δόσεων, με αποτέλεσμα τη μείωση της γλυκόζης κατά 50-60% τις πρώτες ώρες. Ο θεωρητικός κίνδυνος μεγάλων ωσμωτικών μεταβολών εξαιτίας ταχείας μεταβολής της γλυκόζης πλάσματος είναι πολύ σπάνια στην ΔΚΟ και η χρήση 0,1 U/kgΣΒ/ώρα είναι ασφαλής.

- Η υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης μακράς δράσης και βασικής ινσουλίνης θα πρέπει να συνεχίζεται στους ασθενείς που την λάμβαναν, καθώς παρέχει απόθεμα ινσουλίνης όταν διακόπτεται η ενδοφλέβια χορήγηση, έτσι αποφεύγεται η υποτροπή της υπεργλυκαιμίας. Η συνέχιση της χρήσης βασικής ανθρώπινης ινσουλίνης μπορεί επίσης να είναι ασφαλής
- Με την αποκατάσταση της ΔΚΟ ο ασθενής θα πρέπει να μεταβεί σε υποδόριο σχήμα ινσουλίνης που θα πρέπει να καθοριστεί από διαβητολόγο, ειδικά αν πρόκειται για νεοεμφανιζόμενο ΣΔ. Ο διαβητολόγος θα πρέπει να εμπλακεί μέσα στο πρώτο 24ωρο
- Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ τύπου I θα πρέπει να αρχίσει η χορήγηση ινσουλίνης μακράς δράσης μετά από 6 ώρες θεραπείας σε δόση 0,25 U/kgΣΒ μία φορά το 24ωρο προκειμένου να αποφευχθεί η υποτροπή της κετοξέωσης όταν θα διακοπεί η ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης
- Σε περίπτωση που ο ασθενής σιτίζεται κανονικά, η υποδόρια χορήγηση βραχείας δράσης ινσουλίνης θα πρέπει να αρχίσει 30 λεπτά - 2 ώρες πριν από τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης
- Αν ο ασθενής μετά την αποκατάσταση της ΔΚΟ έχει ναυτία και δεν μπορεί να σιτιστεί χορηγούμε D/W 5 % και ινσουλίνη βραχείας ή ταχείας δράσης υποδόρια/4ωρο με γνώμονα η γλυκόζη ορού να διατηρείται μεταξύ 100-180 mg/dl
- Οι ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη μπορούν να συνεχίσουν το συνηθισμένο τους σχήμα αρκεί η

HbA_{1c} να είναι <8%.

- Οι ασθενείς που δεν λάμβαναν ινσουλίνη, η συνολική ημερήσια δόση υπολογίζεται με βάση τον τύπο: $\Sigma B \times 0,5 - 0,75$ U. Η δόση των 0,75 U αφορά τους ασθενείς με πιθανή ινσουλinoαντίσταση. Ο καθορισμός της συνολικής ημερήσιας δόσης εξαρτάται από την ευαισθησία του ασθενούς στην ινσουλίνη, το βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το σωματικό βάρος και την ηλικία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη για πρώτη φορά οι απαιτήσεις τους σε ινσουλίνη μπορεί να μειωθούν σημαντικά μέσα σε λίγες ημέρες εξαιτίας υποχώρησης της ινσουλinoαντοχής που οφείλεται στη ΔΚΟ⁽¹⁰⁾.

Θεραπευτικά πρωτόκολλα ινσουλinoθεραπείας

1^ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Ανάλογα με τη βαρύτητα της ΔΚΟ συστήνεται:

- Αρχικά χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης ινσουλίνης actrapid σε δόση 0,15 U/kgΣΒ και συνέχιση με ενδοφλέβια δόση 0,1 U/kgΣΒ/ώρα
- Παράληψη εφάπαξ δόσης και άμεση έναρξη συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης σε δόση 0,14 U/kgΣΒ/ώρα
- Σε ανεπίπλεκη ΔΚΟ προτιμήστε την υποδόρια οδό χορήγησης ινσουλίνης ταχείας δράσης σε αρχική εφάπαξ δόση 0,3-0,2 U/kgΣΒ/ώρα και έπειτα 0,1 U/kgΣΒ κάθε ώρα ή 0,2 U/kgΣΒ κάθε 2 ώρες

Σε περίπτωση που η γλυκόζη αίματος δεν μειωθεί κατά 10% την 1^η ώρα συστήνεται η χορήγηση 0,14 U/kgΣΒ εφάπαξ ενδοφλέβια, ενώ δεν υπάρχουν συστάσεις για την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης φτάσουν στα 200 mg/dl συστήνεται η μείωση του ρυθμού συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης σε 0,05-0,1 U/kgΣΒ/ώρα και η προσθήκη ενδοφλέβιας χορήγησης D/W, με στόχο την διατήρηση της γλυκόζης του ορού στα 150-200 mg/dl⁽⁶⁾.

2^ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Η αρχική ενδοφλέβια δόση ινσουλίνης είναι 0,1 U/kgΣΒ/ώρα έως ότου επιτευχθεί γλυκόζη αίματος 180 mg/dl. Σ' αυτό το επίπεδο γλυκόζης μειώνουμε το ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης, έως ότου αποκατασταθεί η κέτωση.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει αντλία ινσουλίνης προσθέτουμε 60 U ινσουλίνης σε 500 ml NaCl 0,9% με ρυθμό έγχυσης 50 ml/ώρα. Ένα μέρος της ινσουλίνης προσκολλάται στα τοιχώματα των γραμμών και γι' αυτό θα πρέπει να ξεπλένονται με διάλυμα ινσουλίνης, επίσης η δόση αυτή αντιστοιχεί σ' έναν ασθενή βάρους 60 kg, 6 μονάδες ανά ώρα.

Αν η γλυκόζη αίματος δεν μειωθεί κατά 50-75 mg/dl την 1^η ώρα, η χορηγούμενη δόση ινσουλίνης θα πρέπει να 2πλασιαστεί⁽³⁵⁾.

Στόχοι ινσουλινοθεραπείας^(6,8,10,27)

- **Μείωση των επιπέδων των κετονών αίματος κατά 0,5 mmol/L/ώρα:** Οι κετόνες θα πρέπει να αρχίζουν να μειώνονται μέσα σε ώρες, αν η ινσουλίνη χορηγείται σε επαρκή δόση. Όμως η κάθαρση των κετονών μπορεί φαινομενικά να καθυστερεί εξαιτίας της μετατροπής του β-υδροξυβουτυρικού σε ακετοξικό οξύ, καθώς η οξέωση υποχωρεί
- **Αύξηση των HCO_3^- φλεβικού αίματος κατά 3 mEq/L/ώρα:** Το pH και τα επίπεδα HCO_3^- θα πρέπει επίσης να βελτιώνονται γρήγορα με τη χορήγηση της ινσουλίνης, αλλά η αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων HCO_3^- μπορεί να απαιτεί 24 ώρες
- **Μείωση της γλυκόζης κατά 50-75 mg/dl/ώρα**
- **Διατήρηση του K^+ μεταξύ 4-4,5 mEq/L**

Σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνονται αυτοί οι στόχοι ο ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης θα πρέπει να αυξηθεί, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τα επίπεδα K^+ ορού.

Σκοπός ενδοφλέβια χορήγησης γλυκόζης

Καθώς σκοπός της θεραπείας είναι τόσο η κάθαρση των κετονών, όσο και η ομαλοποίηση της γλυκόζης αίματος συχνά απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση D/W 5% ή 10% προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία και να επιτραπεί η συνέχιση χορήγησης του ενδοφλέβιου σχήματος ινσουλίνης για να κατασταλεί η κετογένεση^(6,10)

III. Αναπλήρωση ηλεκτρολυτών

Αναπλήρωση K^+ Η ωσμωτική διούρηση σε συνδυασμό με την απώλεια K^+ υπό τη μορφή αλάτων κετοξέων οδηγεί σε σημαντική μείωση του σωματικού K^+ . Το έλλειμμα K^+ υπολογίζεται σε 5-10 mEq/kgΣΒ και θα πρέπει να αναπληρώνεται.

Όμως αν και υπάρχει σημαντική μείωση των αποθεμάτων K^+ , η έλλειψη ινσουλίνης, η οξέωση και το έλλειμμα όγκου προκαλούν σημαντική αύξηση του K^+ ορού στα πλαίσια της εξωκυττάριας μετακίνησής του, με αποτέλεσμα στα αρχικά στάδια της θεραπείας να μην απαιτείται χορήγηση $K^{+(2,3,6)}$.

Με την έναρξη ωστόσο της θεραπείας αποκαλύπτεται το πραγματικό μέγεθος της ένδειας K^+ καθώς παρατηρείται μείωσή του στον ορό εξαιτίας:

- Αραίωσης στα πλαίσια της ενυδάτωσης
- Αύξηση της απέκκρισης στα πλαίσια βελτίωσης της νεφρικής άρδευσης
- Ενδοκυττάρια μετακίνηση στα πλαίσια χορήγησης ινσουλίνης και διόρθωσης της οξέωσης⁽⁶⁾

Έτσι η χορήγηση του απαιτείται προκειμένου να προληφθεί η βαριά υποκαλιαιμία, η όποια εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ, ενώ συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων K^+ του ορού ανά 2-4 ώρες στα αρχικά στάδια θεραπείας^(2,3,6).

Όπως και στις άλλες παραμέτρους της θεραπείας τα θεραπευτικά πρωτόκολλα ποικίλλουν.

1^ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Αφού διασφαλιστεί η επαρκής νεφρική λειτουργία και αποβολή ούρων (50 ml/ώρα) συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση K^+ ανάλογα με τα επίπεδά του στον ορό:

- $K^+ < 3,3$ mEq/L: διακοπή ινσουλίνης και χορήγηση 30 mEq K^+ /ώρα έως ότου το $K^+ \geq 3,3$ mEq/L
- $K^+ \geq 5,2$ mEq/L: δεν χορηγούμε K^+ και ελέγχουμε τα επίπεδά του ανά 2ωρο
- $K^+ \geq 3,3$ mEq/L και $< 5,2$ mEq/L: χορηγούμε 20-30 mEq KCl σε κάθε L ενδοφλέβιων υγρών ή 10-15 mEq/ώρα

Στόχος είναι η διατήρηση του K^+ ορού μεταξύ 4-5 mEq/L. Σε περίπτωση που ο φωσφόρος του ορού είναι χαμηλός χρησιμοποιούμε φωσφορικό $K^{+(6)}$.

2^ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Ανάλογα με τα επίπεδα K^+ ορού η αναπλήρωση του ελλείμματός του θα πρέπει να γίνεται ως εξής:

- $K^+ > 6 \text{ mEq/L}$: δεν χορηγούμε συμπληρώματα K^+
- $K^+ = 4,5-6 \text{ mEq/L}$: χορηγούμε 10 mEq/L KCl
- $K^+ = 3-4,5 \text{ mEq/L}$: χορηγούμε 20 mEq/L KCl

Συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων κάθε ώρα και διακοπή της χορήγησής του όταν ξεπεράσει τα 5 mEq/L .

Η παρακολούθηση των επιπέδων θα πρέπει να συνεχίσει ακόμη και μετά τη διακοπή χορήγησής του, εξαιτίας κινδύνου επανεμφάνισης υποκαλιμίας.

Σε περίπτωση σοβαρής υποκαλιαιμίας αποφεύγουμε τη χορήγηση ινσουλίνης, εκτός αν έχει αρχίσει η χορήγηση K^+ με σκοπό την αποφυγή αρρυθμιών⁽³⁵⁾.

Η υποκατάσταση θα πρέπει να αρχίσει με την αρχική χορήγηση υγρών σε περίπτωση που αυτό είναι χαμηλό ή εντός φυσιολογικών ορίων. Προσθέτουμε $20-40 \text{ mEq KCl}$ σε κάθε L υγρών σε περίπτωση που $K^+ < 5,5 \text{ mEq/L}$

3ο Θεραπευτικό πρωτόκολλο: Καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ONB που σχετίζεται με τη σοβαρή αφυδάτωση, συστήνεται να μη χορηγείται K^+ κατά την αρχική υποκατάσταση υγρών και για όσο παραμένει $> 5,5 \text{ mEq/L}$.

Συστήνεται η χορήγηση $\text{NaCl } 0,9\%$ μαζί με K^+ (40 mEq/L) όσο το επίπεδο του ορού είναι $< 5,5 \text{ mEq/L}$ και ο ασθενής διατηρεί διούρηση.

- Όταν το επίπεδο είναι $< 3,5 \text{ mEq/L}$ θα πρέπει να γίνει αναπροσαρμογή της χορήγησης
- Όταν το ισοζύγιο υγρών το επιτρέπει αυξάνουμε το ρυθμό χορήγησης του διαλύματος $\text{NaCl } 0,9\%$ μαζί με $K^+ 40 \text{ mEq/L}$
- Σε άλλη περίπτωση αυξάνουμε τις συγκεντρώσεις K^+ του διαλύματος
- Επίσης σ' αυτήν την περίπτωση συστήνεται η μετακίνηση του ασθενούς σε ΜΑΦ και η τακτική παρακολούθηση Na^+ , K^+ , HCO_3^-
- Ρυθμός χορήγησης:
 - $K^+ > 5,5 \text{ mEq/L}$: δεν χορηγούμε K^+
 - $K^+ = 3,5-5,5 \text{ mEq/L}$: 40 mEq/L χορηγούμενων υγρών
 - $K^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$: επιπλέον προσθήκη K^+ ⁽³⁵⁾

Αναπλήρωση φωσφόρου Το έλλειμμα φωσφόρου μπορεί να είναι σημαντικό έως και 1 mmol/kgΣΒ . Τα επίπεδά του στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά ή αυξημένα κατά την προσέλευση, αλλά μειώνονται κατά τη

διάρκεια της θεραπείας καθώς ο φωσφόρος εισέρχεται ενδοκυτάρια. Η χορήγησή του δεν συστήνεται, καθώς έχει συσχετιστεί με υπασβεστιαϊμία και υπομαγνησιαιμία. Επειδή όμως η ένδεια φωσφόρου έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μυϊκής κόπωσης, ραβδομυόλυσης, αιμόλυσης, αναπνευστικής ανεπάρκειας και καρδιακές αρρυθμίες, συστήνεται η χορήγησή του όταν ο φωσφόρος ορού $<1 \text{ mg/dl}$ ή επί εμφανίσεως επιπλοκών και σε ασθενείς με αναιμία, αναπνευστικά προβλήματα και ΣΚΑ. Η συνιστώμενη δόση είναι 20-30 mEq φωσφορικού καλίου σε κάθε L ενδοφλέβιων υγρών^(1,2,3,6).

Αναπλήρωση μαγνησίου Είναι μειωμένο στη ΔΚΟ και επί εμφανίσεως παραισθήσεων, τρόμου, μυϊκών σπασμών, επιληπτικών κρίσεων και αρρυθμιών ή επί μείωσης των επιπέδων του $<1,2 \text{ mg/dl}$ συστήνεται η χορήγηση του⁽⁶⁾.

IV. Χορήγηση διττανθρακικών

Σήμερα είναι αποδεκτή η άποψη ότι η χορήγηση ινσουλίνης από μόνη της είναι ικανή να διορθώσει άμεσα την οξυαιμία και να αυξήσει τα επίπεδα HCO_3^- του αίματος ώστε να τείνουν προς τα φυσιολογικά επίπεδα, καθώς διακόπτει την κετογένεση και την κατανάλωση των διττανθρακικών^(2,3).

Οι μελέτες δεν έδειξαν να υπάρχει βελτίωση της κλινικής έκβασης με την εξωγενή χορήγηση HCO_3^- , ενώ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα τους στο αίμα τόσο γρήγορα, ώστε να προκληθεί παράδοση μείωση του pH του ΕΝΥ, καθώς προκαλεί αύξηση του CO_2 που διαχέεται εύκολα⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾.

Επίσης η οξέωση μπορεί να αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό καθώς βελτιώνει την παροχή O_2 στους ιστούς προκαλώντας μία προς τ' αριστερά μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης O_2 , έτσι η χορήγησή τους πιθανά να οδηγήσει στην εμφάνιση ιστικής ισχαιμίας⁽¹⁰⁾.

Η οξεία και πρώιμη διόρθωση της οξέωσης με χορήγηση HCO_3^- μπορεί επίσης να επιδεινώσει την υποκαλσιαιμία, ενώ έχει συσχετιστεί και με την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος στα παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Τέλος η χορήγηση HCO_3^- μπορεί να καθυστερήσει τη μείωση του λόγου γαλακτικού/πυρροβικού οξέος και των κετοξέων σε σύγκριση με τη χορήγηση NaCl ^(10,35).

Διττανθρακικά θα πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν η οξέωση είναι τόσο σοβαρή μετά την 1^η ώρα θεραπείας, που να απειλεί τη ζωή του ασθενούς, ειδικά όταν συνυπάρχει σήψη ή γαλακτική οξέωση^(8,35).

Η χρήση τους είναι επιτακτικότερη όταν συνυπάρχουν αρρυθμίες ή υπόταση αφού η ινσουλίνη δεν μπορεί να αυξήσει τα HCO_3^- του αίματος άμεσα, αλλά απαιτείται τουλάχιστον μία ώρα. Θα πρέπει επίσης να δίδονται σχετικά νωρίς σε ασθενείς με έντονη οξυαιμία επί υπερχλωραιμικής ΜΟ⁽³⁾.

Έτσι επί σοβαρής ΔΚΟ συστήνεται η χορήγηση μικρών ποσοτήτων NaHCO_3 για να αυξηθεί το pH σε ασφαλή επίπεδα. Το ακριβές επίπεδο το pH στο οποίο θα πρέπει να αρχίζει η χορήγηση HCO_3^- καθώς και η συχνότητα χορήγησης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο και κυμαίνονται από 6,9-7,1 και 30 λεπτά με 2 ώρες αντίστοιχα.

Ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο προτείνει σε περίπτωση που το pH είναι <6,9 τη χορήγηση 100 mEq/L HCO_3^- σε συνδυασμό με 20 mEq KCl (σε 2 ώρες), η δόση αυτή μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά 2ωρο, έως ότου το pH γίνει $\geq 6,9$ με ταυτόχρονη παρακολούθηση των επιπέδων K^+ ανά 2ωρο. Αν το pH είναι $\geq 6,9$ δεν συστήνεται η χορήγηση NaHCO_3 , ενώ αλλού αναφέρεται η χορήγηση αρχικής δόσης 100-150 ml 1,4% NaHCO_3 με δυνατότητα επανάληψης της δόσης κάθε 30 λεπτά αν είναι απαραίτητο⁽⁶⁾.

V. Θεραπεία συνυπάρχουσας λοίμωξης ή άλλης οξείας νόσου

Κάθε διαγνωστικό μέσο θα πρέπει να επιστρατευτεί, προκειμένου να αναγνωριστεί και στη συνέχεια να αντιμετωπιστεί μία υποκείμενη οξεία νόσος. Μία από τις συχνότερες αιτίες εμφάνισης ΔΚΟ είναι η παρουσία λοιμώξεων. Κοινές θέσεις λοίμωξης αποτελούν το ουροποιητικό, οι μαλακοί ιστοί, τα ιγμόρεια, το δέρμα τα δόντια και οι πνεύμονες. Η παρουσία λοίμωξης μειώνει τη χρήση της γλυκόζης κατά 50%. Η άμεση και κατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών (ούρων, αίματος κ.ά) ή η εμπειρική θεραπεία πριν τη διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων θα βοηθήσει στον έλεγχο του σακχάρου^(6,35).

VI. Προσδοκία από τη θεραπεία της ΔΚΟ

Μετά από 24 ώρες η ΔΚΟ θα πρέπει να έχει αποκατασταθεί και ο ασθενής να σιτίζεται κανονικά και να έχει επανέλθει στη συνήθη ινσουλίνη του. Σε περίπτωση που αυτό δεν ισχύει είναι σημαντικό να καθοριστεί και να αντιμετωπιστεί η αιτία της αποτυχίας ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Δεν είναι σύνηθες η ΔΚΟ να μην έχει αποκατασταθεί μέσα σε 24 ώρες

με την κατάλληλη θεραπεία.

5.3.7. Θεραπεία ευγλυκαιμικής ΔΚΟ

Η αρχική αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι ίδια με αυτή μιας «κλασικής» ΔΚΟ, απαιτείται ωστόσο η χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων γλυκόζης με τη μορφή διαλυμάτων υψηλής συγκέντρωσης (D/W 10% ή 20%) από την αρχή της θεραπείας, προκειμένου να επιτραπεί η χορήγηση σχετικά μεγάλων ποσοτήτων ινσουλίνης που απαιτούνται για τη διόρθωση της σοβαρής οξέωσης σ' αυτούς τους ασθενείς, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται η εμφάνιση υπογλυκαιμίας^(10,54).

5.3.8. Ειδικές ομάδες ασθενών

Οι ασθενείς αυτοί χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης τους:

- **Υπερήλικες, ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΑ:** Απαιτείται προσεκτική αναπλήρωση υγρών, κυρίως εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος στα πλαίσια υπερυδάτωσης.

- **Εγκυμονούσες:** Η θεραπεία της ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτή που εφαρμόζεται στους υπόλοιπους ασθενείς και διέπεται από τους ίδιους κανόνες, ωστόσο η ευγλυκαιμική ΔΚΟ είναι συχνότερη, το γεγονός αυτό τροποποιεί την ανάγκη χορήγησης διαλυμάτων γλυκόζης, τα οποία θα πρέπει να χορηγούνται από την αρχή της θεραπείας^(5,37,46).

- **Παιδιά και νεαροί ενήλικες:**

- Η ινσουλίνη θα πρέπει να χορηγείται σταδιακά και η αποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών να γίνεται με προσοχή εξαιτίας περιορισμένων δεδομένων και το φόβο εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος
- Το έλλειμμα υγρών θα πρέπει να αποκαθίσταται μέσα σε 36-48 ώρες αρχικά με NaCl 0,9% με ρυθμό 20 ml/kgΣΒ για 1-2 ώρες και έπειτα με NaCl 0,9-0,45% ανάλογα με τις ανάγκες. Μόλις η ΑΠ σταθεροποιηθεί και η διούρηση είναι επαρκής χορηγούμε NaCl 0,45%
- Σε περίπτωση υπογκαιμικού shock συστήνεται η χορήγηση

- NaCl 0,9% με ρυθμό 20 ml/kgΣΒ/ώρα, ενώ επί ήπιας υποτάσης με ρυθμό 10 ml/kgΣΒ/ώρα
- Όταν η γλυκόζη ορού φτάσει τα 250 mg/dl συστήνεται η συγχορήγηση D/W 5% με στόχο τη διατήρηση της γλυκόζης ορού στα 150-250 mg/dl. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί και η χορήγηση D/W 10% και ηλεκτρολυτών
- Δεν συστήνεται η εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας ινσουλίνης, αλλά η συνεχής ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση, σε δόσεις ανάλογες με τους ενήλικες ανά kgΣΒ
- Η υποκατάσταση του ελλείμματος K^+ απαιτεί μεγαλύτερες συγκεντρώσεις K^+ ανά L χορηγούμενων υγρών, καθώς χορηγούνται μικρότεροι όγκοι εξαιτίας του μικρότερου σωματικού βάρους των νεαρών ασθενών. Ο στόχος είναι η διατήρηση του K^+ ορού μεταξύ 3,5-5 mEq/L
- Αν το pH <7 επαναλαμβάνουμε τη μέτρησή του μετά από την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών. Μόνο αν το pH παραμένει <7 χορηγούμε σε μία ώρα 2 mEq/kgΣΒ $NaHCO_3$ σε φυσιολογικό ορό
- Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας η ουρία, κρεατινίνη, γλυκόζη, φλεβικό pH θα πρέπει να ελέγχονται ανά 2-4 ώρες^(6,8,81,82)

5.3.9. Σημαντικές επιπλοκές της θεραπείας της ΔΚΟ

Υποκαλιαιμία και υπερκαλιαιμία Αποτελούν επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ που σχετίζονται με την ανεπαρκή ή υπερβολική χορήγηση συμπληρωμάτων K^+ και γι' αυτό απαιτείται η τακτική παρακολούθηση⁽¹⁰⁾.

Υπογλυκαιμία Η υπογλυκαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ξαφνικά με τη διόρθωση της κετοξέωσης εξαιτίας βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης. Η εμφάνιση ιατρογενούς υπογλυκαιμίας είναι συχνό λάθος που συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την υποτροπή της κέτωσης εξαιτίας κινητοποίησης ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών, γεγονός που απαιτεί την παράταση της θεραπείας και αποκατάστασης. Ο άλλος κίνδυνος που προκύπτει από την ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας και της υπερωσμωτικότητας είναι η πιθανή ταχεία μετακίνηση H_2O στο υπερωσμωτικό ενδοκυττάριο περιβάλλον, με αποτέλεσμα την πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος.

Η σοβαρή υπογλυκαιμία σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, οξεία εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και η κατάλληλη χορήγησή της όταν απαιτείται προλαμβάνουν την επιπλοκή^(6,10).

Εγκεφαλικό οίδημα Αποτελεί σοβαρή και μείζονα επιπλοκή, παρατηρείται στο 0,5-1% των περιστατικών και μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ. Εγκεφαλικό οίδημα ικανό να προκαλέσει συμπτώματα είναι σχετικά σπάνιο σε ενήλικες, αν και το ασυμπτωματικό εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να είναι συχνό εύρημα. Συμπτωματικό εγκεφαλικό οίδημα προσβάλλει κυρίως τα παιδιά (1% των παιδιών με ΔΚΟ), στα οποία αποτελεί και την κύρια αιτία θνητότητας στα πλαίσια ΔΚΟ. Είναι υπεύθυνο για το 70-80% των θανάτων που αποδίδονται στο ΣΔ στα παιδιά <12 ετών^(6,9,10,83,84).

Η εμφάνισή του κατά την έναρξη της θεραπείας συνήθως συνοδεύεται από επιδείνωσή του κατά τη διάρκεια της πορείας της. Η αποδιοργάνωση του επιπέδου συνειδήσεως παρά τη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων, συνήθως υποδεικνύει την παρουσία του, ενώ η διάγνωση απαιτεί διενέργεια MRI εγκεφάλου. Στα διαγνωστικά κριτήρια συγκαταλέγονται η παθολογική αντίδραση στον πόνο, η στάση απομυελίνωσης ή απεγκεφαλισμού, η παράλυση κρανιακών νεύρων, τα παθολογικά αναπνευστικά μοτίβα, η διακύμανση του επιπέδου συνειδήσεως, η επίμονη βραδυκαρδία, η ακράτεια και μη ειδικά συμπτώματα, όπως έμετοι, κεφαλαλγία, λήθαργος, αύξηση της διαστολικής ΑΠ⁽⁹⁾.

Η παρατήρηση ότι το εγκεφαλικό οίδημα συνήθως εμφανίζεται μερικές ώρες μετά από την έναρξη της θεραπείας, οδήγησε στην υπόθεση ότι είναι ιατρογενές, αν και αυτό αμφισβητείται. Η ακριβής αιτία του φαινομένου είναι άγνωστη. Ίσως η εγκεφαλική υποαιμάτωση και η μετέπειτα επαναιμάτωση να είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός. Οι διαταραχές της διανοητικής κατάστασης θεωρείται ότι οφείλονται μερικά σε ενδογενή ωσμώλια, τα οποία προστατεύουν τα εγκεφαλικά κύτταρα από τη συρρίκνωση καθώς ή ΔΚΟ αναπτύσσεται^(8,10).

Η εμφάνισή του σχετίζεται με τη διάρκεια και σοβαρότητα της ΔΚΟ, την επίμονη υποθερμία και τη χορήγηση NaHCO_3 , τη νεαρή ηλικία, τον νεοεμφανιζόμενο ΣΔ με 1^η εκδήλωση την ΔΚΟ, τα υψηλά επίπεδα ουρίας, τα χαμηλά επίπεδα PaCO_2 , τα χαμηλά επίπεδα Na^+ , την καθυστέρηση αποκατάστασης της υπονατριαιμίας, την σοβαρή υπεργλυκαιμία κατά την προ-

σέλευση και τη χορήγηση ινσουλίνης την 1^η ώρα και υγρών τις 4 πρώτες ώρες^(6,8).

Η ταχεία και υπερβολική χορήγηση υπότονων υγρών δεν είναι σίγουρο ότι συμβάλλει στην εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος, αν και θα μπορούσε να οδηγήσει σε απότομη μείωση της ωσμωτικότητας του ορού. Υπάρχουν ελάχιστες έως μηδαμινές ενδείξεις που να υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία, αν και είναι ελκυστική, καθώς γνωρίζουμε ότι στα πλαίσια της εξωκυττάριας υπερτονικότητας, τα εγκεφαλικά κύτταρα υπόκεινται σε πολύπλοκες μεταβολικές αναμορφώσεις. Ενδογενή ωσμώλια (μυοϊνοσιτόλη, ταυρίνη) παράγονται στον εγκέφαλο προκειμένου να περιοριστεί η συρρίκνωσή τους. Φαίνεται λοιπόν λογικό πως το χορηγούμενο υπότονο υγρό θα μπει γρήγορα στα εγκεφαλικά κύτταρα, προκαλώντας εγκεφαλικό οίδημα. Όμως σε πειραματόζωα η επιθετική ινσουλινοθεραπεία είναι πιο πιθανό να σχετίζεται με το εγκεφαλικό οίδημα απ' ότι η επιθετική ενυδάτωση^(1,8).

Σημεία εγκεφαλικού οιδήματος που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση είναι η κεφαλαλγία, οι εμμένοντες έμετοι, η υπέρταση, η βραδυκαρδία, ο λήθαργος και άλλα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα⁽⁶⁾.

Θεραπευτικά συστήνεται η χορήγηση μαννιτόλης και υπέρτονου NaCl.

- 0,5-1 g/kgΣΒ μαννιτόλης ενδοφλέβια: χορηγείται σε 20 λεπτά και μπορεί να επαναληφθεί σε περίπτωση που δεν παρατηρηθεί βελτίωση σε 30-120 λεπτά και
- σε περίπτωση που δεν υπάρχει ανταπόκριση χορηγούμε NaCl 3%, 5-10 ml/kgΣΒ σε 30 λεπτά^(6,8,10).

Πνευμονικό οίδημα Είναι σπάνιο στη ΔΚΟ και πιθανότατα ιατρογενές καθώς εμφανίζεται μέσα σε λίγες ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας στα πλαίσια ταχείας έγχυσης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σε υπερήλικες και ασθενείς με ΣΚΑ και ΧΝΝ. Η αιτιολογία του είναι παρόμοια με του εγκεφαλικού οιδήματος. Επί εμφανίσεως πνευμονικού οιδήματος συστήνεται η χορήγηση O₂ και διουρητικών^(10,85,86).

Καρδιακές αρρυθμίες Η εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών αποδίδεται στην ύπαρξη σοβαρής υποκαλσιμίας και βαριάς οξέωσης κατά την προσέλευση ή ως αποτέλεσμα της θεραπείας της ΔΚΟ. Συνήθως η διόρθωσή της αιτίας επαρκεί για την αποκατάσταση της αρρυθμίας, ενώ επί επιμονής της συστήνεται η καρδιολογική εκτίμηση. Η παρακολούθηση του ρυθμού με μόνιτορ προτείνεται κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης των ηλεκτρο-

λυτικών διαταραχών⁽⁶⁾.

Ανάπτυξη υπερχλωραιμικής ΜΟ Ο περιορισμός του φαινομένου ίσως μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση πιο ισορροπημένων ενδοφλέβιων διαλυμάτων που περιέχουν μικρότερη ποσότητα Cl⁻ (Ringer ή NaCl 0,45%)⁽⁶⁾.

5.3.10. Πρόληψη ΔΚΟ

Πρώιμη αναγνώριση συμπτωμάτων ΣΔ για άμεση διάγνωση.

Εκπαίδευση ασθενών και συνοδών για την τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης σε περίπτωση οξείας νόσου: τακτικότερη μέτρηση σακχάρου, μείωση δόσης ινσουλίνης σε περίπτωση μείωσης πρόσληψης τροφής, κετόνες ούρων (ταινίες εμβάπτισης) και ορού (κετονόμετρο) αν η γλυκόζη ορού > 240 mg/dl⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾.

6. Βιβλιογραφία

1. Pathophysiology of DKO. 24/10/2006. Available at: <http://www.anaesthetist.com/icu/organs/endocr/dm/Findex.htm#dka.htm>.
2. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική οξέωση. Αίτια και διαφορική διάγνωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. University Studio Press 2006, Θεσσαλονίκη σελ. 473-501.
3. Comprehensive clinical nephrology. 4rd Edition. Juergen Floege, MD, Richard J. Johnson, MD 2010 by Saunders, Elsevier Inc.
4. Acid base physiology. Chapter 8.2. ketoacidosis. Available at: www.anaesthesiaMCQ.com
5. Chico M, Levine SN, Lewis DF. Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. J Perinatol 2008; 2: 310-312.
6. Westerberg DP. Diabetic Ketoacidosis - Evaluation and treatment. Am Fam Physician 2013; 87(5): 337-346b.
7. Sinha N, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Starvation Ketoacidosis: A Cause of Severe Anion Gap Metabolic Acidosis in Pregnancy. Case Report in Critical Care Vol 2014, Article ID 906283, 4 pages.
8. Diabetic ketoacidosis, treatment and management. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/118361-treatment>. Updated 29/10/2014.
9. McGuire LC. Alcoholic ketoacidosis: Review. Emerg Med J 2006; 23: 417-420.
10. Joint British Diabetes Societies Inpatient care group: The man-

agement of diabetic ketoacidosis in adults. Second Edition. Available at: <https://www.diabetes.org.uk>. 2 September 2013.

11. Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004; 30(3): 395-402.

12. Arora S, Henderson SO, Long T, Menchine M. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency department triage: beta-hydroxybutyrate versus the urine dipstick. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 852-854.

13. Wallace TM, Matthews DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM* 2004; 97(12): 773-780.

14. Timmons JA, Myer P, Maturen A, et al. Use of beta-hydroxybutyric acid levels in the emergency department. *Am J Ther* 1998; 5(3): 159-163.

15. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2074-2081.

16. Owen OE, Caprio S, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Boden G, Owen RS. "Ketosis of starvation: a revisit and new perspectives. *Clin Endocrinol Metabol* 1983; 12(2): 359-379.

17. Chen T-Y, Smith W, Rosenstock JL, Lessnau KD. A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet* 2006; 367: 958.

18. Bruegger D, Rehm M, da Silva L, Christ F, Finsterer U. "Severe metabolic acidosis resulting from a dislocated gastric band. *Obesity Surgery* 2004; 14(4): 555-55.

19. Schreiber M, Steele A, Goguen J, et al. Can a severe degree of ketoacidosis develop overnight? *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(2): 192-197.

20. Adams SL. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8(4): 749-60.

21. Harper JP. Alcoholic ketoacidosis. *N Z Med J* 1997; 110(1036): 18.

22. Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(2): 209-219.

23. Palmer JP. Alcoholic ketoacidosis: clinical and laboratory presentation, pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab* 1983; ID-AM17047/AM/NIADDK(2):381-389.

24. Al-Sanouri I, Dikin M, Soubani AO. Critical care aspects of alcohol abuse. *South Med J* 2005; 98(3): 372-381.

25. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, et al. The syndrome of alcoholic

ketoacidosis. Am J Med 1991; 91(2): 119-128.

26. Ngatchu T, Sangwaiya A, Dabiri A, et al. Alcoholic ketoacidosis with multiple complications: a case report. Emerg Med J 2007; 24(11): 776-777.

27. The Merck Manual: Diabetic ketoacidosis. Available at: <https://www.merckmanuals.com> June 2014

28. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. Am J Med 1996; 101(1): 19-24.

29. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2006; 144(5): 350-357.

30. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. Arch Intern Med 2004; 164(17): 1925-1931

31. Trachtenberg DE. Diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician 2005; 71(9): 1705-1714.

32. Wilson JF. In clinic. Diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 2010; 152 (1):ITC1-1 ITC1-15.

33. Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. Intern Med 2000; 39(1): 10-14.

34. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. Emerg Med Clin North Am 2005; 23(3): 609-628, vii.

35. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fesher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32(7): 1335-1343.

36. Μαυροματίδης Κ. Χάσμα HCO_3^- ή Δέλτα Χάσμα. Στο: Περί χασμάτων. University Studio Press 2008, Θεσσαλονίκη σελ. 31-44.

37. Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy. Crit Care Med 2005; 33(10): 347-353.

38. Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD. "Acid-base regulation in pregnancy. Am J Physiol 1976; 231(6): 1764-1769.

39. Cugell DW, Frank NR, Gaensler EA, Badger T L. Pulmonary function in pregnancy. I. Serial observations in normal women. Am Rev Tuberc 1953; 67(5): 568-597.

40. Tarif N, Al Badr W. Eyglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. Saudi J Kidney Dis Transplant 2007; 18(4): 590-593.

41. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of eyglycemic keto-acidosis during periods of insulin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76(5): 1192-1198.

42. Cousins L. Pregnancy Complications among diabetic women: Review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 140-149.
43. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996; 13(7): 449-451.
44. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3): 324-330.
45. Franke B, Carr D, Hatem M. A case of euglycaemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Diabetic Medicine* 2001; 18(10): 858-859.
46. Parker JA, Conway DL. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetr Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3): 533-543.
47. Napoli A, Framarino M, Colatrella A, et al. Eating disorders and diabetic ketoacidosis in a pregnant woman with type 1 diabetes: a case report. *Eating and Weight Disorders* 2011; 16(2): e146-e149.
48. Keay S, Fox R. Maternal ketoacidosis complicating acute starvation in pregnancy. *J Obstetr Gynaecol* 2000; 20(5): 539.
49. Mahoney CA. Extreme gestational starvation ketoacidosis: case report and review of pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1992; 20(3): 276-280.
50. Patel A, Felstead D, Doraiswami M, Stocks GM, Waheed U. Acute starvation in pregnancy: a cause of severe metabolic acidosis. *Intern J Obstetr Anesthesia* 2011; 20(3): 253-256.
51. Metzger BE, Ravnikar V, Vileisis RA, Freinkel N. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet* 1982; 1(8272): 588-592.
52. Burbos N, Shiner AM, Morris E. Severe metabolic acidosis as a consequence of acute starvation in pregnancy. *Arch Gynecol Obstetr* 2009; 279(3): 399-400.
53. Frise CJ, Mackillop L, Joash K, Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(1): 1-7.
54. Joseph F, Anderson L, Niru G, Jiten V. Starvation induced true diabetic euglycemic ketoacidosis in severe depression. *J Gen Intern Med* 2008; 24(1): 129-131.
55. Bohan JS. Chemical measurements in ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1999; 159(17): 2089.
56. Kelly AM. The case for venous rather than arterial blood gases in

diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Australas* 2006; 18(1): 64-67.

57. Herrington WG, Nye HJ, Hammersley MS, Watkinson PJ. Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients? *Diabet Med* 2012; 29(1): 32-35.

58. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31(4): 459-465.

59. Kreshak A, Chen EH. Arterial blood gas analysis: are its values needed for the management of diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2005; 45(5): 550-551.

60. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987; 5(1): 1-5.

61. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11): 3123-3128.

62. Takaike H, Uchigata Y, Iwamoto Y, et al. Nationwide survey to compare the prevalence of transient elevation of liver transaminase during treatment of diabetic ketosis or ketoacidosis in new-onset acute and fulminant type 1 diabetes mellitus. *Ann Med* 2008; 40(5): 395-400.

63. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *Crit Care* 2000; 15(2): 52-59.

64. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4): 725-751, viii.

65. Kraut JA. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical features, diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208-225.

66. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28(5): 508-515.

67. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2010. Available at <http://www.diabetes.nhs.uk/document.php?o=1336>. Accessed June 27, 2011.

68. Ferreri R. Treatment practices of diabetic ketoacidosis at a large

teaching hospital. *J Nurs Care Qual* 2008; 23(2): 147-154.

69. Reinhart K, Perner A, Sprung C, et al. Consensus statement of the ESIDM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Int Care Med* 2012; 38(3): 368-383.

70. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1164-1169.

71. Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2009; 53(2): 259-263.

72. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2081-2085.

73. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1873-1878.

74. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U. Utility of initial bolus insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med* 2010; 38(4): 422-427.

75. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1873-1878.

76. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27(12): 2690-2693.

77. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31(1): 41-48.

78. Kannan CR. Bicarbonate therapy in the management of severe diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1999; 27(12): 2833-2834.

79. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31(1): 41-48.

80. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27(12): 2690-2693.

81. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl

12): 118-133.

82. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1150-1159.

83. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146(5): 688-692.

84. Haringhuizen A, Tjan DH, Grool A, van Vugt R, van Zante AR. Fatal cerebral oedema in adult diabetic ketoacidosis. *Neth J Med* 2010; 68(1): 35-37.

85. Hoffman WH, Locksmith JP, Burton EM, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1998; 12(6): 314-320.

86. Catalano C, Fabbian F, Di Landro D. Acute pulmonary oedema occurring in association with diabetic ketoacidosis in a diabetic patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(2): 491-492.

87. Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1197-1207.

88. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S89-S96.

Ερωτήσεις

1. Η διαβητική κετοξέωση παρουσιάζει παρόμοια εργαστηριακή και κλινική εικόνα με:

- α) Τη γαλακτική οξέωση;
- β) Τη δηλητηρίαση από σαλικυλικά;
- γ) Την αλκοολική κετοξέωση;
- δ) Τη δηλητηρίαση από μεθανόλη;

2. Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ διαβητικής κετοξέωσης και αλκοολικής κετοξέωσης χρήσιμα είναι όλα εκτός από:

- α) Τα επίπεδα της γλυκόζης ορού;
- β) Το pH αρτηριακού αίματος;
- γ) Τα επίπεδα αιθανόλης αίματος;
- δ) Το ατομικό και πρόσφατο ιστορικό νόσου;

ε) Την εμφάνιση στερεητικού συνδρόμου;

3. Θεραπευτικά μέτρα της αντιμετώπισης της αλκοολικής κετοξέωσης αποτελούν όλα εκτός από ένα:

- α) Τη χορήγηση νατριούχων ορών;
- β) Τη χορήγηση γλυκοζούχων ορών;
- γ) Τη χορήγηση θειαμίνης;
- δ) Τη χορήγηση ινσουλίνης;
- ε) Την παροχή ισορροπημένης θρέψης;

4. Κατά την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης στα πλαίσια εγκυμοσύνης ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην αποφυγή:

- α) Υποκαλιαιμίας;
- β) Υπονατριαιμίας;
- γ) Υπογλυκαιμίας;
- δ) Ανάπτυξης υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης;

5. Η ανάπτυξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να οδηγήσει σε:

- α) Εγκεφαλικό οίδημα;
- β) Πνευμονικό οίδημα;
- γ) Υπερνατριαιμία;
- δ) Νεφρική αγγειοσύσπαση και ολιγουρία;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. δ
- 4. γ
- 5. δ

**Στρογγυλό Τραπέζι VI: Διάφορα θέματα οξεοβασικής
ισορροπίας II**

Προεδρείο: Βασίλειος Βαργεμέζης, Δημήτριος Σταματιάδης

Γαλακτική οξέωση
Ευάγγελος Γιαννάτος

Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας στη χρόνια νεφρική νόσο
(πριν το τελικό στάδιο)
Ιωάννης Γριβέας

Παθοφυσιολογία, διάγνωση και διαφορική διάγνωση
των νεφροσωληναριακών οξεώσεων
Δημήτριος Πετράς

Θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ΧΝΝ (πριν το τελικό στάδιο)
με φρούτα και λαχανικά
Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Σχόλια - Παραδείγματα: Γεώργιος Μπαλτόπουλος

Γαλακτική οξέωση

Ευάγγελος Γιαννάτος

Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλλοντίας

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μεταβολισμός γαλακτικού
 - 2.1. Παραγωγή γαλακτικού
 - 2.2. Χρήση του γαλακτικού - Φυσιολογία και ποσοτικά μεγέθη του μεταβολισμού του
3. Παθογένεση και αίτια της γαλακτικής οξέωσης
4. Διάγνωση γαλακτικής οξέωσης - Σημασία της συγκέντρωσης γαλακτικού στο πλάσμα
5. Θεραπεία γαλακτικής οξέωσης

Κύρια σημεία

- Το γαλακτικό ανιόν (γαλακτικό) είναι το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης, μιας διαδικασίας που παράγει ενέργεια (ATP) και η οποία, αν και πολύ λιγότερο αποδοτική από τον αερόβιο μεταβολισμό, εν τούτοις μπορεί να παράγει ATP με πολύ μεγαλύτερο ρυθμό, εφόσον υπάρξει τέτοια ανάγκη. Φυσιολογικά διατηρείται σε βασικό ρυθμό σε όλα τα κύτταρα και το παραγόμενο γαλακτικό απελευθερώνεται συνεχώς στην κυκλοφορία

- Το ήπαρ και ο νεφρικός φλοιός απομακρύνουν το γαλακτικό από την κυκλοφορία και το μεταβολίζουν, είτε συνθέτοντας εκ νέου γλυκόζη, είτε το οξειδώνουν πλήρως σε CO₂ και H₂O

- Η απελευθέρωση ενός γαλακτικού στο αίμα συνοδεύεται από την εμφάνιση ενός πρωτονίου, ενώ ο μεταβολισμός ενός γαλακτικού απομακρύνει ένα πρωτόνιο

- Φυσιολογικά, αν και καθημερινά παράγεται μεγάλη ποσότητα γαλακτικού, η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης είναι τόσο ακριβής, ώστε τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα παραμένουν χαμηλά και δεν δημιουργούνται οξεοβασικές διαταραχές

- Η γαλακτική οξέωση αναπτύσσεται όταν η παραγωγή γαλακτικού ξεπερνάει την κατανάλωσή του και μπορεί να συμβεί όταν υπάρχει υπερπαραγωγή, μειωμένη κατανάλωση ή και τα δύο

- Υπερπαραγωγή συμβαίνει όταν επιταχύνεται η γλυκόλυση. Φυσιολογικά αυτό

οξειδωμένη μορφή του δινουκλεοτιδίου (NAD^+). Το γαλακτικό είναι τελικό μεταβολικό προϊόν (περιγράφεται και ως μεταβολικό αδιέξοδο), με μοναδική μεταβολική του διέξοδο την οξείδωσή του πίσω σε πυροσταφυλικό. Η παρουσία του ενζύμου γαλακτικής δεϋδρογενάσης σε επαρκείς ποσότητες στο κυτταρόπλασμα οδηγεί την εξίσωση 1 σε κατάσταση σχεδόν ισορροπίας, η οποία είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά, δηλαδή ευνοείται ο σχηματισμός γαλακτικού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση του γαλακτικού είναι 10 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση του πυροσταφυλικού. Από τα δύο οπτικά ισομερή, μόνο η αριστερόστροφη μορφή του, το L-γαλακτικό, είναι προϊόν μεταβολισμού στα θηλαστικά. Η γαλακτική δεϋδρογενάση παρουσιάζει στερεοειδικότητα για το L-γαλακτικό και δεν καταλύει τη μετατροπή του εναντιομερούς D-γαλακτικού, που είναι μεταβολικό προϊόν βακτηριδίων.

2.1. Παραγωγή γαλακτικού

Για την κατάσταση ισορροπίας ισχύει ο νόμος δράσης των μαζών και ο μετασχηματισμός της εξίσωσης 1 ως προς τη συγκέντρωση του γαλακτικού δίνει την εξίσωση 2:

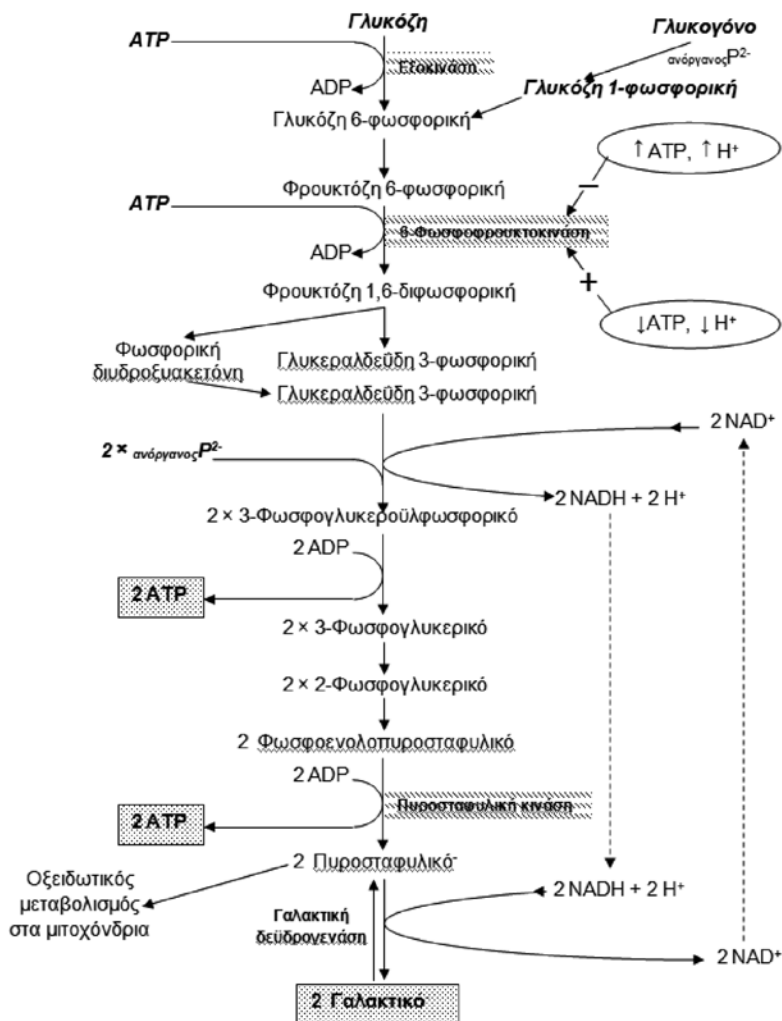
$$[\text{Γαλακτικό}] = K_{\text{ισορ}} \times [\text{Πυροσταφυλικό}] \times \frac{[\text{NADH}]}{[\text{NAD}^+]} \times [\text{H}^+]_{\text{ενδοκυτ}} \quad (2)$$

όπου $K_{\text{ισορ}}$ είναι η σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης που καταλύεται από τη γαλακτική δεϋδρογενάση και $[\text{H}^+]_{\text{ενδοκυτ}}$ αναφέρεται στην ενδοκυττάρια (κυτταροπλασματική) συγκέντρωση των ιόντων H^+ . Επομένως η κυτταροπλασματική συγκέντρωση του γαλακτικού μπορεί να θεωρηθεί ότι καθορίζεται από 3 μεταβλητές, τη συγκέντρωση του πυροσταφυλικού, το λόγο $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ που αναφέρεται αλλιώς ως οξειδοαναγωγική κατάσταση και την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων H^+ .

Συγκέντρωση πυροσταφυλικού Υποθέτοντας ότι δεν μεταβάλλονται οι άλλες δύο παράμετροι, αύξηση στη συγκέντρωση του πυροσταφυλικού οδηγεί σε αναλογική αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού. Η κυτταροπλασματική συγκέντρωση του πυροσταφυλικού αποτελεί την τελική συνισταμένη μιας σειράς μεταβολικών διαδικασιών, ορισμένες από τις οποίες παράγουν και άλλες καταναλώνουν πυροσταφυλικό. Η κύρια μεταβολική οδός κυτταρικής παραγωγής πυροσταφυλικού είναι η αναερόβια γλυκόλυση, δηλαδή η μετατροπή ενός μορίου γλυκόζης σε δύο ανιόντα

πυροσταφυλικού διαμέσου μιας διαδοχικής σειράς 10 ενζυμικών αντιδράσεων που συμβαίνουν στο κυτταρόπλασμα. Ο ρυθμός (ταχύτητα) της γλυκόλυσης ελέγχεται από τις δραστηριότητες τριών ενζύμων που καταλύουν αντίστοιχες, μονής κατεύθυνσης, μη αναστρέψιμες και εκτός ισορροπίας αντιδράσεις: εξοκινάση (HK), 6-φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) και πυροσταφυλική κινάση (PK). Κυρίαρχο ρόλο έχει η PFK, της οποίας αλλοστερικός αναστολέας είναι η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP): έτσι όταν το απόθεμα ATP είναι μειωμένο, η αντίδραση που καταλύεται από την PFK (6-φωσφορική φρουκτόζη → 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη) επιταχύνεται και ο ρυθμός γλυκόλυσης αυξάνει. Πρόσθετο βήμα-κλειδί για τη γλυκόλυση είναι η οξείδωση της 3-φωσφορικής γλυκεριναλδεϋδης που γίνεται με κατανάλωση NAD^+ και μετατροπή του σε NADH , δηλαδή ο συνεχής εφοδιασμός με NAD^+ είναι θεμελιώδης για τη συντήρηση της γλυκόλυσης. Στους αερόβιους ιστούς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αναγέννηση του NAD^+ (οξείδωση του NADH) διατηρείται συνεχής, πρωτίστως διαμέσου οξειδωτικών αντιδράσεων στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Από την άλλη πλευρά, οι αερόβιοι ιστοί υπό συνθήκες υποξίας και οι αναερόβιοι ιστοί υπό φυσιολογικές συνθήκες (λ.χ. τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία στερούνται μιτοχονδρίων) αναπληρώνουν το απόθεμα NAD^+ από τη μετατροπή στο κυτταρόπλασμα του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό (εξίσωση 1, **εικόνα 1**). Ουσιαστικά γλυκόλυση συμβαίνει σ' όλους τους ιστούς του οργανισμού, αλλά ιδιαίτερα υψηλοί ρυθμοί παρατηρούνται στον εγκέφαλο, σκελετικούς μύες, καρδιά και εντερικό βλεννογόνο. Μία πρόσθετη, αν και ποσοτικά πολύ μικρότερη, πηγή πυροσταφυλικού είναι η απαμίνωση της αλανίνης (που απελευθερώνεται από τους μύες και το λεπτό έντερο) από το ένζυμο αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, μία αντίδραση που συμβαίνει αποκλειστικά στο ήπαρ. Τελικά, στους νεφρούς, πυροσταφυλικό σχηματίζεται από το μεταβολισμό του ανθρακικού σκελετού της γλουταμίνης (α-κετογλουταρικό) που ακολουθεί την απομάκρυνση της αμιδομάδας και της αμινομάδας από τη γλουταμίνη κατά τη διαδικασία της αμμωνιογένεσης.

Στον αντίποδα τώρα, η κατανάλωση πυροσταφυλικού σε αερόβιους ιστούς υπό φυσιολογικές συνθήκες συμβαίνει διαμέσου δύο μιτοχονδριακών οξειδωτικών οδών, αφού πρώτα μεταφερθεί το πυροσταφυλικό μέσα στα μιτοχόνδρια διαμέσου της μεμβράνης τους: οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση σε ακετυλο-συνένζυμο Α που συμβαίνει σ' όλα τα κύτταρα ή νεογλυκογένεση, δηλαδή σύνθεση γλυκόζης ή γλυκογόνου, μία διαδικασία που συμβαίνει αποκλειστικά στο ήπαρ και στο νεφρικό φλοιό.



Εικόνα 1: Μεταβολική οδός της γλυκόλυσης. Απεικονίζονται τα αρχικά υποστρώματα με έντονη πλάγια γραφή, τα τελικά προϊόντα σε κουτιά με διάστιξη, τα ένζυμα των ρυθμιστικών αντιδράσεων σε κουτιά με πλάγια διαγράμμιση, οι αναστολείς και οι διεγέρτες της φωσφορο-φρουκτοκινάσης σε ελλείψεις

Η οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση καταλύεται από ένα σύμπλεγμα τριών ενζύμων που αναφέρονται περιληπτικά ως πυροσταφυλική δεϋδρογενάση (PDH) και απαιτεί τη συνεχή τροφοδοσία με NAD^+ . Η αντίδραση αυτή είναι εκτός ισορροπίας δηλαδή μη αναστρέψιμη, ώστε δεν υπάρχει τρόπος το ακετυλο-συνένζυμο Α να μπορεί να μετατραπεί πίσω σε πυ-

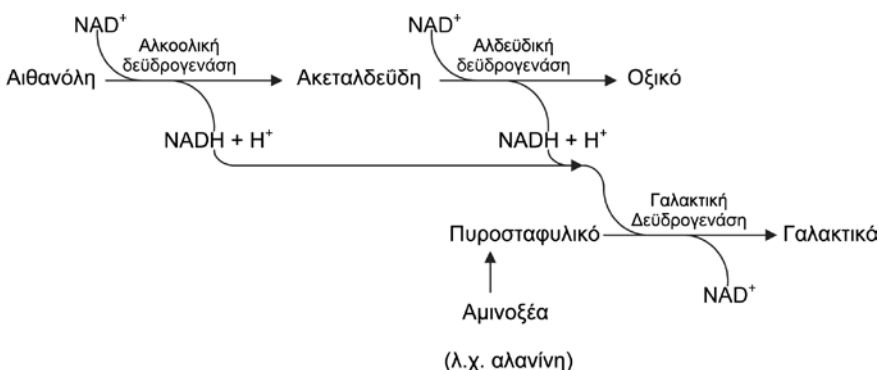
ροσταφυλικό. Το προκύπτων ακετυλο-συνένζυμο Α μπορεί να μπει στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (Krebs) και την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων/οξειδωτικής φωσφορυλίωσης για πλήρη οξείδωση σε CO_2 και H_2O ή μπορεί να αξιοποιηθεί σε διάφορες βιοσυνθετικές οδούς (λιπαρά οξέα, κετονοσώματα, χοληστερόλη, στεροειδείς ορμόνες, ακετυλοχολίνη). Η διαδικασία της νεογλυκογένεσης δεν είναι απλώς αντιστροφή της γλυκόλυσης, δεδομένου ότι 3 γλυκολυτικές αντιδράσεις (που καταλύονται από τα ένζυμα HK, PFK και PK) είναι μη αναστρέψιμες. Οι παρακάμψεις αυτών των αντιδράσεων προς την αντίθετη κατεύθυνση απαιτούν ξεχωριστές ενζυμικές καταλύσεις, η πρώτη από τις οποίες γίνεται μέσα στο μιτοχόνδριο από την πυροσταφυλική καρβοξυλάση (PC) με κατανάλωση ATP, ελέγχει δε το ρυθμό της νεογλυκογένεσης. Αν και οι επόμενες ειδικές αντιδράσεις γίνονται στο κυτταρόπλασμα από τα ειδικά ένζυμα φωσφοενολοπυροσταφυλική καρβοξυκινάση (PEPCK), φρουκτοζη-διφωσφατάση (FBPase) και γλυκοζο-6-φωσφατάση (G-6-Pase), τονίζεται ότι η νεογλυκογένεση απαιτεί ομαλή λειτουργία των μιτοχονδρίων.

Ο σχηματισμός του πυροσταφυλικού συμπληρώνει το τμήμα της γλυκολυτικής οδού που είναι κοινό, τόσο για τον αερόβιο, όσο και τον αναερόβιο μεταβολισμό. Η μετατροπή ενός μορίου γλυκόζης σε δύο ανιόντα πυροσταφυλικού ή γαλακτικού συνοδεύεται από καθαρή παραγωγή δύο μορίων ATP. Η επακόλουθη αερόβια οξείδωση του πυροσταφυλικού παράγει 36 επιπρόσθετα μόρια ATP, για ένα σύνολο 38 μορίων ATP για κάθε πλήρως οξειδωμένο μόριο γλυκόζης. Όμως η αναερόβια γλυκόλυση, παρά την πολύ μικρότερη ενεργειακή απόδοση, μπορεί να παράγει ATP με πολύ μεγαλύτερο ρυθμό απ' ό,τι η αερόβια οξείδωση της γλυκόζης. Ο ρυθμός της γλυκόλυσης μπορεί να ξεπεράσει κατά πολύ το ρυθμό οξείδωσης του πυροσταφυλικού στα μιτοχόνδρια, όταν η συγκέντρωση του ATP μειώνεται στα κύτταρα, όπως σε αιφνίδιο μέγιστο μυικό έργο λ.χ. sprint, με αναπόδραστη συνέπεια την ταχύτατη συσσώρευση γαλακτικού.

Αναστολή στην οξειδωτική λειτουργία των μιτοχονδρίων, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις υποξίας, οδηγεί σε υπερπαραγωγή πυροσταφυλικού, μειωμένη χρήση του για παραπέρα οξειδωτικό μεταβολισμό, συσσώρευσή του στο κυτταρόπλασμα και μονόδρομα σε μετατροπή προς γαλακτικό. Τα μειούμενα αποθέματα ATP στο κυτταρόπλασμα επιταχύνουν την αντίδραση της PFK και διαμέσου αυτής το ρυθμό γλυκόλυσης, που είναι τελεολογικά απαραίτητο, αφού η γλυκόλυση καθίσταται η κύρια πηγή ενέργειας

για τον οργανισμό κατά τη διάρκεια αναερόβιων καταστάσεων. Παρά την επικρατούσα μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η συνέχιση της γλυκόλυσης (διαμέσου οξείδωσης της 3-φωσφορικής γλυκεριναλδεϋδης) εξασφαλίζεται από την κυτταροπλασματική αναγέννηση του NAD^+ διαμέσου μετατροπής του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό (**Εικ. 1**). Επομένως η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού αντιπροσωπεύει το τίμημα που πληρώνει ο οργανισμός για να συντηρήσει την παραγωγή ενέργειας σε αναερόβιες συνθήκες.

Ο λόγος $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ είναι μέτρο της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των κυτταροπλασματικών πυριδινονουκλεοτιδίων. Ο λόγος επηρεάζεται μεν από τη δραστηριότητα διάφορων κυτταροπλασματικών δεϋδρογονασών που χρησιμοποιούν πυριδινονουκλεοτίδια για μεταφορά H^+ (κυρίως στη γλυκόλυση και στη νεογλυκογένεση), αλλά στα κύτταρα που διαθέτουν μιτοχόνδρια καθορίζεται κυρίως από το ρυθμό των μιτοχονδριακών οξειδωτικών αντιδράσεων: το NADH οξειδώνεται σε NAD^+ από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, που είναι συζευγμένη με την οξειδωτική φωσφορυλίωση (φωσφορυλίωση της αναπνευστικής αλυσίδας). Καταστολή της μιτοχονδριακής λειτουργίας από μειωμένη διαθεσιμότητα O_2 ή άλλο μηχανισμό οδηγεί σε μειωμένη διαθεσιμότητα NAD^+ στο κυτταρόπλασμα. Όπως δείχνει η εξίσωση 2, η επακόλουθη αύξηση του λόγου $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ οδηγεί την ισορροπία της αντίδρασης της LDH προς το γαλακτικό. Το ίδιο συμβαίνει όταν γίνονται στο κυτταρόπλασμα άλλες οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις σε βαθμό ικανό ώστε να αυξήσουν το λόγο $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$, όπως στο μεταβολισμό της αιθανόλης:



Παρόλο που ακόμη και πυροσταφυλικό προερχόμενο από άλλες πηγές εκτός γλυκόλυσης μετατρέπεται σε γαλακτικό όταν υπάρχει σύγχρονος μεταβολισμός αιθανόλης που συμβαίνει στο ήπαρ, η γαλακτική οξέωση είναι ήπια (~ 5 mmol/L) αν δεν συντρέχει και άλλος λόγος, δεδομένου ότι άλλα όργανα του οργανισμού μπορούν να οξειδώσουν το γαλακτικό, επειδή δεν έχουν αλκοολική δεϋδρογενάση και επομένως δεν έχουν υψηλό λόγο $[NADH]/[NAD^+]$.

Ενδοκυττάρια $[H^+]$ Σύμφωνα με την εξίσωση 2 και απομονώνοντας τυχόν μεταβολές στη συγκέντρωση του πυροσταφυλικού και την οξειδοαναγωγική κατάσταση, η αύξηση της $[H^+]$ θα έπρεπε να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού στο κυτταρόπλασμα. Σε απομονωμένα παρασκευάσματα ιστών όμως, αυτό το άμεσο αποτέλεσμα του ενδοκυττάριου pH παραμερίζεται από την επίδραση του pH στη φωσφορο-φρουκτοκινάση (PFK) και επομένως στη παραγωγή πυροσταφυλικού. Η δραστηριότητα της PFK αναστέλλεται από την ενδοκυττάρια οξέωση και ενισχύεται από την ενδοκυττάρια αλκάλωση: έτσι σε παρασκευάσματα ιστών η παραγωγή του γαλακτικού μειώνεται σε οξέωση και αυξάνεται σε αλκάλωση. Αυτές οι επιδράσεις του ενδοκυττάριου pH στο ρυθμό της γλυκόλυσης και στην παραγωγή γαλακτικού έχουν περιγραφεί, τόσο σε αερόβιες, όσο και αναερόβιες συνθήκες και μπορεί να εξυπηρετούν μία σπουδαία ομοιοστατική λειτουργία. Υπό συνθήκες ιστικής υποξίας η επιτάχυνση της γλυκόλυσης οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού με επακόλουθη μείωση του ενδοκυττάριου pH, ενώ η οξέωση με τη σειρά της αναστέλλει τη γλυκόλυση και την παραγωγή γαλακτικού μετριάζοντας έτσι την οξινοποίηση του ενδοκυττάριου περιβάλλοντος. Αντίστροφα, ο ίδιος μηχανισμός αμβλύνει την αύξηση του ενδοκυττάριου pH αυξάνοντας την παραγωγή γαλακτικού σε αλκάλωση. Έτσι η οξέωση και η αλκάλωση επηρεάζουν την παραγωγή γαλακτικού προς την κατεύθυνση ελαχιστοποίησης της οξεοβασικής απόκλισης. Αυτό το σύστημα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μπορεί να είναι κρίσιμο για την επιβίωση κατά τη διάρκεια μέγιστης σωματικής άσκησης, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από εκσημασμένη υπεργαλακταιμία και σοβαρή ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια οξέωση. Από την άλλη πλευρά, αυτός ο μηχανισμός προφανώς ξεπερνιέται σε περιπτώσεις σοβαρής γαλακτικής οξέωσης. Πράγματι, σε υποξική γαλακτική οξέωση, αν και η επικρατούσα οξέωση θα μπορούσε να δράσει ανασταλτικά στο μέγεθος της εξελισσόμενης μεταβολικής διαταραχής, η οξυαιμία αποδεικνύεται τελικά αδύναμη να εμποδίσει την κλιμάκωση ακραίας υπεργαλακταιμίας. Φαί-

νεται ότι υπό συνθήκες «ενεργειακής κρίσης» οποιαδήποτε ανασταλτική επίδραση της οξυαιμίας απλώς ξεπερνιέται από το υποξικό ερέθισμα για παραγωγή γαλακτικού.

2.2. Χρήση του γαλακτικού - Φυσιολογία και ποσοτικά μεγέθη του μεταβολισμού του

Όπως έχει προαναφερθεί, η μοναδική οδός μεταβολισμού του γαλακτικού είναι η μετατροπή του πίσω σε πυροσταφυλικό. Επομένως, η μεταβολική απομάκρυνση του γαλακτικού είναι ισοδύναμη με τη μεταβολική απομάκρυνση του πυροσταφυλικού.

Η συγκέντρωση του γαλακτικού στο πλάσμα είναι φυσιολογικά γύρω στο 1 mEq/L και του πυροσταφυλικού περίπου 0,1 mEq/L. Ο φυσιολογικός λόγος μεταξύ των δύο ουσιών είναι 10:1. Προδήλως η σταθερότητα στη συγκέντρωση του γαλακτικού στο πλάσμα συνεπάγεται ακριβή ισοδυναμία μεταξύ των διαδικασιών απελευθέρωσης και απομάκρυνσης γαλακτικού προς και από το εξωκυττάριο διαμέρισμα. Ο μέσος ημερήσιος βασικός ρυθμός ανακύκλωσης σε φυσιολογικά άτομα έχει υπολογιστεί περίπου σε 20 mEq/kgΣΒ με εύρος 15-25 mEq/kgΣΒ. Αυτό ισοδυναμεί περίπου με 1400 mEq/24ωρο για άτομο βάρους 70 kg ή περίπου με 1 mEq/min. Αν και όλοι οι ιστοί παράγουν γαλακτικό με τη γλυκόλυση, μόνο ορισμένοι συνεισφέρουν σημαντικές ποσότητες στο εξωκυττάριο υγρό υπό φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες: ο εγκέφαλος, το δέρμα, τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά, λευκά, αιμοπετάλια), οι σκελετικοί μύες, ο εντερικός βλεννογόνο και ο νεφρικός μυελός (σε αντίθεση με το νεφρικό φλοιό που έχει υψηλό ρυθμό οξειδωτικού μεταβολισμού και χρήσης γαλακτικού). Κατά τη διάρκεια άσκησης, οι σκελετικοί μύες είναι η κύρια πηγή του κυκλοφορούντος γαλακτικού. Ο μέγιστος ρυθμός παραγωγής γαλακτικού από τους διάφορους ιστούς δεν είναι γνωστός. Όμως υπολογισμοί από άτομα που υφίστανται εκρηκτική μέγιστη σωματική άσκηση (λ.χ. sprint) ή εμφανίζουν μείζονες επιληπτικούς σπασμούς υποδεικνύουν ότι η παραγωγή γαλακτικού μπορεί να αυξηθεί μερικές εκατοντάδες φορές. Σε συνθήκες υποξίας, ουσιαστικά όλοι οι ιστοί μπορούν να απελευθερώσουν γαλακτικό στην κυκλοφορία (σ' ένα ενήλικα σε κατάσταση ηρεμίας, αναπαράγεται ATP με ρυθμό 72 mmol/min από τον αερόβιο μεταβολισμό. Αν όλα αυτά τα μόρια του ATP αναγεννώνται υπό συνθήκες ανοξίας, υπάρχει καθαρή παραγωγή 72 mmol γαλακτικού· και H⁺ σε κάθε λεπτό). Πράγματι, σε σοβαρή υποξία και οξέωση, ακόμη και

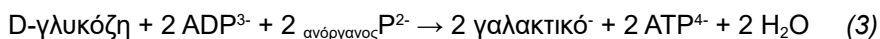
το ήπαρ - ο κύριος καταναλωτής γαλακτικού υπό φυσιολογικές συνθήκες - μπορεί να προσθέσει γαλακτικό στο αίμα. Προφανώς αυτή η μετάπτωση από καθαρή χρήση γαλακτικού σε καθαρή παραγωγή είναι χείριστος οινός για τον οργανισμό.

Το ήπαρ και ο νεφρικός φλοιός, τα κύρια όργανα που καταναλώνουν γαλακτικό, μπορούν να το χρησιμοποιήσουν (διαμέσου του πυροσταφυλικού) ως υπόστρωμα για νεογλυκογένεση ή μπορούν να το οξειδώσουν σε CO_2 και H_2O . Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η νεογλυκογένεση είναι ο κύριος τρόπος διαχείρισης του γαλακτικού στο ήπαρ, ενώ ο νεφρικός φλοιός χρησιμοποιεί μέρος του γαλακτικού που προσλαμβάνει ως καύσιμο για οξείδωση. Ο μέγιστος ρυθμός απομάκρυνσης γαλακτικού είναι περίπου 4 mEq/min σε κάθε όργανο (αναγωγικός υπολογισμός από το ρυθμό κατανάλωσης O_2 σε κάθε όργανο και με την αυθαίρετη υπόθεση ότι όλο το διαθέσιμο ATP χρησιμοποιείται για νεογλυκογένεση και δεν εκτελείται άλλο βιολογικό έργο, το οποίο είναι εξαιρετικά απίθανο). Δηλαδή, στην καλύτερη περίπτωση, ο ρυθμός απομάκρυνσης γαλακτικού μπορεί να αυξηθεί μόνο μερικές φορές πάνω από το βασικό ρυθμό (που έχει προαναφερθεί ότι είναι περίπου 1 mEq/min) και δεν μπορεί να αντιπαραβληθεί με τον υπερπολλαπλάσιο μέγιστο ρυθμό παραγωγής γαλακτικού που συμβαίνει λ.χ. σε μέγιστη άσκηση ή σε μείζονες επιληπτικούς σπασμούς, όπως προαναφέρθηκε. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια ήπιας άσκησης (30-60% της μέγιστης πρόσληψης O_2 , με επίπεδα γαλακτικού μέχρι 2,3 mEq/L στο πλάσμα) η ηπατική πρόσληψη γαλακτικού αυξάνεται κατ' αναλογία με το φορτίο. Αντίθετα, η ηπατική πρόσληψη γαλακτικού δεν αλλάζει ή μπορεί ακόμη και να μειωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια υπερεντατικής άσκησης. Παρά τη σοβαρή υπεργαλακταιμία κατά τη διάρκεια μέγιστης άσκησης, η πρόσληψη γαλακτικού πιθανότατα καταστέλλεται από τη σημαντική μείωση της αιματικής ροής στο ήπαρ που είναι γνωστό ότι συμβαίνει, ενώ πρόσθετη κατασταλτική δράση μπορεί να ασκείται από τη συνυπάρχουσα, συχνά σοβαρή, οξέωση. Ομοίως, η νεφρική κατανάλωση γαλακτικού αυξάνεται σε υπεργαλακταιμία πρωτίστως διαμέσου μεταβολισμού (οξείδωση ή βιοσύνθεση), ενώ μικρό ποσοστό της συνολικής νεφρικής συμμετοχής στην απομάκρυνση γαλακτικού οφείλεται σε διήθηση στο σπείραμα.

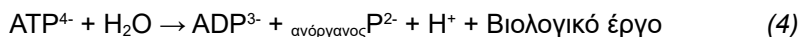
Από τη σκοπιά της συνολικής οικονομίας του οργανισμού επομένως, ιστοί με γλυκολυτική δραστηριότητα υπό φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες μεταβολίζουν γλυκόζη σε γαλακτικό και το ελευθερώνουν στη κυκλοφορία. Στη συνέχεια, το γαλακτικό απομακρύνεται από το ήπαρ και το νεφρικό

φλοιό και είτε ξαναμετατρέπεται σε γλυκόζη ή γίνεται καύσιμο για οξείδωση σε CO_2 και H_2O . Η κυκλική σχέση μεταξύ γλυκόζης και γαλακτικού, που εκφράζεται στον κύκλο του Cori, εξασφαλίζει τη συνεχή τροφοδοσία με γλυκόζη των ιστών που χρειάζονται αυτό το υπόστρωμα για καύσιμο, όπως ο εγκέφαλος και τα ερυθρά.

Μία άλλη σημαντική παράμετρος για την οικονομία του οργανισμού που προκύπτει από την αδιατάρακτη λειτουργία του κύκλου του Cori είναι η επαναιχμαλώτιση των ιόντων H^+ που απελευθερώθηκαν στα σωματικά υγρά κατά τη διάρκεια (και όχι από τη διαδικασία καθαυτή) της γλυκόλυσης και επομένως η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Αναλυτικότερα, η γλυκόλυση καταλήγει με τελικά προϊόντα γαλακτικό ανιόν (και όχι γαλακτικό οξύ) και ATP, όπως φαίνεται στην παρακάτω αντίδραση 3, που περιγράφει περιληπτικά τη γλυκόλυση:



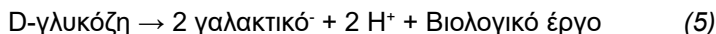
($\text{ανόργανος P}^{2-} = \text{ανόργανος φωσφόρος} = \text{HPO}_4^{2-}$). Δηλαδή η γλυκόλυση είναι μία διαδικασία που, ούτε καταναλώνει, ούτε παράγει H^+ . Η εμφάνιση ενός H^+ , που συνοδεύει την εμφάνιση ενός γαλακτικού⁻ στο εξωκυττάριο υγρό, στην ουσία προέρχεται από την υδρόλυση του ATP σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



Όταν επικρατεί ο αερόβιος μεταβολισμός, οι μεταβολίτες του ATP, $\text{ADP}^{\text{ανόργανος P}}$ και H^+ , ανακυκλώνονται γρήγορα και συνεχώς στα μιτοχόνδρια για να ανασυνθέσουν ATP. Σ' αυτή την κατάσταση steady state, υπάρχει ισορροπία μεταξύ αναγκών για βιολογικό έργο (υδρόλυση ATP) και παραγωγής ενέργειας (αναγέννηση ATP) από τον αερόβιο μεταβολισμό, ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης γαλακτικού, ενώ δεν αθροίζεται φορτίο H^+ αφού το υδρολυόμενο ATP (με συνοδό εμφάνιση H^+) αναγεννιέται ταχύτατα (με συνοδό απομάκρυνση H^+), δηλαδή υπάρχει αφθονία ATP στο κυτταρόπλασμα και απειροελάχιστη συγκέντρωση ADP (φυσιολογικά η συγκέντρωσή του είναι μικρότερη από 1% της συγκέντρωσης του ATP).

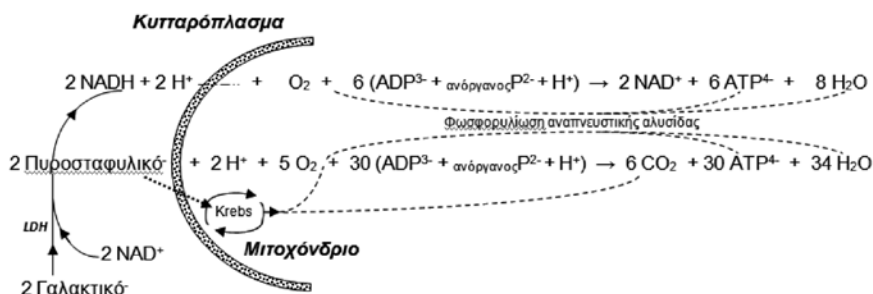
Όταν οι ανάγκες για βιολογικό έργο αυξηθούν (λ.χ. μείζονες επιληπτικοί σπασμοί) ή αναστέλλεται η μιτοχονδριακή λειτουργία (λ.χ. συνθήκες υποξαιμίας) δημιουργείται ανισορροπία μεταξύ παραγωγής ATP και χρήσης

του για βιολογικό έργο που παραμένει συνεχής ή και αυξάνεται. Η προκύπτουσα μείωση των κυτταρικών αποθεμάτων ATP και συνοδός αύξηση των επιπέδων ADP επιταχύνει καταρρακτωδώς τη γλυκόλυση για να αναπληρωθεί το «χρέος» του συνεχώς υδρολούμενου ATP. Η αναγέννηση του ATP μόνο από γλυκόλυση ισοδυναμεί - και εκφράζεται έτσι - με την άθροιση των αντιδράσεων 3 και 4, για να παραχθεί η αντίδραση 5:



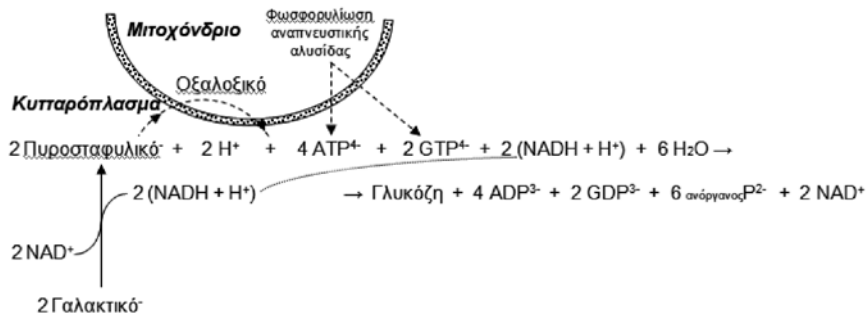
Αν η παραπάνω αντίδραση αναγνωστεί απομονωμένη, «φαίνεται προφανής» η παραγωγή πρωτονίων από τη γλυκόλυση, ενώ στην πραγματικότητα αυτά προέρχονται από την υδρόλυση του ATP για παραγωγή βιολογικού έργου, το αρχικό βήμα που αύξησε το ρυθμό της γλυκόλυσης.

Υπό αυτή την έννοια, διόρθωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί να επιτευχθεί μόνο υπό την προϋπόθεση αποκατάστασης του ενεργειακού ισοζυγίου από αερόβιο μεταβολισμό, ώστε να ανασχεθεί αφενός ο αυξημένος ρυθμός γλυκόλυσης και η περαιτέρω παραγωγή γαλακτικού, ενώ θα επιτραπεί αφετέρου ο μεταβολισμός του συσσωρευμένου γαλακτικού με τους δύο οξειδωτικούς μεταβολικούς δρόμους, όπως άλλωστε γίνεται αδιαλείπτως στην steady state κατάσταση καθημερινής ισορροπίας: είτε τα ίδια κύτταρα που παράγουν γαλακτικό με τη γλυκόλυση, λ.χ. μυικά κύτταρα, το μεταβολίζουν παρακάτω (μέσω πυροσταφυλικού) στα μιτοχόνδρια με πλήρη οξείδωση προς CO_2 και H_2O , όπως φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα:



Εικόνα 2: Οξείδωση του πυροσταφυλικού (αερόβιος μεταβολισμός γλυκόζης) στα μιτοχόνδρια προς CO_2 και H_2O . Η στοιχειομετρία των αντιδράσεων δείχνει την απομάκρυνση ενός πρωτονίου για κάθε γαλακτικό ανιόν που μεταβολίζεται και την αντίστοιχη παραγωγή ATP

Είτε τα κύτταρα του ήπατος και του νεφρικού φλοιού χρησιμοποιούν το γαλακτικό που έχουν παράγει άλλα κύτταρα, λ.χ. μυικά ή εγκεφαλικά κύτταρα, για νεογλυκογένεση όπως απεικονίζεται παρακάτω:



Εικόνα 3: Νεογλυκογένεση. Περιληπτική αντίδραση που προκύπτει από το άθροισμα όλων των διαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων από το γαλακτικό μέχρι τη γλυκόζη, με σκοπό να δείχτει από τη στοιχειομετρία η απομάκρυνση ενός πρωτονίου για κάθε γαλακτικό ανιόν που μεταβολίζεται καθώς και η ενεργειακή απαίτηση για αυτή τη βιοσυνθετική οδό (κατανάλωση 4 ATP και 2 GTP για κάθε μόριο γλυκόζης που συντίθεται ≠ παραγωγή 2 ATP/ μόριο γλυκόζης κατά την αναερόβια γλυκόλυση)

Υπενθυμίζεται ότι για τη διαδικασία της νεογλυκογένεσης προϋποτίθεται απρόσκοπτη μιτοχονδριακή λειτουργία, τόσο για το μεταβολισμό του υποστρώματος (το πυροσταφυλικό εισέρχεται στο μιτοχόνδριο και μετατρέπεται από την πυροσταφυλική καρβοξυλάση σε οξαλοξικό, το οποίο ανάγεται σε μηλικό για να βγει από το μιτοχόνδριο και επανοξειδώνεται σε οξαλοξικό στο κυτταρόπλασμα, όπου συνεχίζεται ο μεταβολισμός του προς γλυκόζη), όσο και για την παραγωγή ATP και GTP (τριφωσφορική γουανωσίνη) που είναι απαραίτητα για τη νεογλυκογένεση.

Η σημασία της απομάκρυνσης των πρωτονίων, που δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της γλυκόλυσης, για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας εκτιμάται καλύτερα όταν το μέγεθος αυτού του φορτίου H⁺ - δηλαδή, 15-25 mEq/kgΣΒ/24ωρο σε βασικές συνθήκες, όσο ακριβώς και το γαλακτικό που παράγεται - αντιπαραβληθεί με το μέγεθος της καθαρής απομάκρυνσης οξέος από το νεφρό, περίπου 1 mEq/kgΣΒ/24ωρο. Επιπλέον, υπό συνθήκες υπερπαραγωγής γαλακτικού, το ήπαρ και οι νεφροί επιφορτίζονται ακόμη παραπάνω για τη διατήρηση οξεοβασικής ομοιοστασίας. Είναι προφανές επομένως ότι το ήπαρ παίζει ένα θεμελιώδη ρόλο, αν και όχι ευρέως εκτιμημένο, από τη σκοπιά της οξεοβασικής ισορροπίας.

3. Παθογένεση και αίτια της γαλακτικής οξέωσης

Γαλακτική οξέωση δημιουργείται οποτεδήποτε η παραγωγή του γαλακτικού ξεπερνά τη χρήση του (κατανάλωση). Το αποτέλεσμα αυτής της ανισορροπίας αποδεικνύεται από τη συσσώρευση γαλακτικού στην κυκλοφορία, που συνοδεύεται συχνότατα από μείωση των διττανθρακικών του πλάσματος, οξυαιμία και αυξημένο χάσμα ανιόντων (το τελικό αποτέλεσμα στις οξεοβασικές παραμέτρους του πλάσματος εξαρτάται από τη συνύπαρξη και άλλων οξεοβασικών διαταραχών). Η παθογένεση αυτής της ανισορροπίας μπορεί να προέρχεται από αυξημένη παραγωγή γαλακτικού, μειωμένη χρήση του ή και τα δύο. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμπλέκονται και οι δύο μηχανισμοί, με ένα κυρίαρχο. Η υπερπαραγωγή γαλακτικού είναι σαφής στην παροδική γαλακτική οξέωση σε άτομα που υποβάλλονται σε υπερεντατική άσκηση ή έχουν γενικευμένους σπασμούς. Τα επίπεδα του γαλακτικού στο πλάσμα μπορεί να φτάσουν παροδικά στα 15-25 mmol/L και το pH να πέσει στο 6,8. Όμως ο ρυθμός χρήσης του γαλακτικού μπορεί να αυξηθεί επίσης πολύ γρήγορα, μέχρι 320 mmol/ώρα, ώστε το pH και τα διττανθρακικά επιστρέφουν στο φυσιολογικό σύντομα μετά τη διακοπή της άσκησης ή των σπασμών. Ακριβώς αυτή η μεγάλη εφεδρική ικανότητα για μεταβολική χρήση γαλακτικού που ανιχνεύεται στις παραπάνω καταστάσεις, υποδηλώνει ότι πρέπει να υπάρχει συνιστώσα μειωμένης χρήσης γαλακτικού σε διαταραχές, όπως η καταπληξία (σοκ), στις οποίες συμβαίνει γαλακτική οξέωση παρά την πιο ήπια αύξηση στην παραγωγή γαλακτικού. Η μειωμένη ηπατική άρδευση στο σοκ και η ενδοκυττάρια οξέωση μειώνουν συνδυαστικά και σημαντικά τον ηπατικό μεταβολισμό του γαλακτικού.

Η ιστική υποξία είναι ισχυρό ερέθισμα για αυξημένη παραγωγή γαλακτικού και μειωμένη χρήση του από αναστολή της μιτοχονδριακής οξειδωσης. Ακόμη κι αν η συστηματική παροχή O_2 δεν είναι τόσο χαμηλή ώστε να προκαλέσει γενικευμένη υποξία, η δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας μπορεί να προκαλέσει περιοχική ιστική υποξία και υπεργαλακταιμία. Φαίνεται ότι αυξημένη παραγωγή γαλακτικού από αύξηση του ρυθμού γλυκόλυσης, εκτός από την ιστική υποξία, προκαλείται επίσης μέσω β_2 -αδρενεργικής διέγερσης από επινεφρίνη. Ο μηχανισμός αυτός συμμετέχει στη γαλακτική οξέωση που παρατηρείται στην καταπληξία, ιδιαίτερα στο υπερδυναμικό στάδιο της σήψης. Άλλες διαταραχές που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης, όπως σοβαρό άσθμα (ιδιαίτερα με κατάχρηση β_2 -αδρενεργι-

κών διεγερτών), εκτεταμένο τραύμα και φαιοχρωμοκύτωμα μπορεί να προκαλέσουν υπεργαλακταιμία μ' αυτό το μηχανισμό.

Αυξημένος ρυθμός γλυκόλυσης μπορεί να συμβεί, παρά την ύπαρξη επαρκούς παροχής με O_2 , όταν υπάρχουν συγγενείς ατέλειες στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια ή υψηλός βαθμός αποσύζευξης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (δηλαδή κατανάλωση O_2 χωρίς την αναγέννηση ATP από ADP), συνήθως από δράση φαρμάκων ή τοξινών, διότι στις καταστάσεις αυτές το ADP δεν μπορεί να μετατραπεί πίσω σε ATP αρκετά γρήγορα.

Η χρόνια ηπατική νόσος επιδεινώνει την υπεργαλακταιμία από σήψη ή άλλη διαταραχή, αλλά σε απουσία τέτοιων καταστάσεων, ακόμη και σοβαρή κίρρωση συνήθως προκαλεί μικρή μόνο αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού στο πλάσμα. Όμως γαλακτική οξέωση εκδηλώνεται συνήθως σε οξεία κεραυνοβόλο ηπατική νόσο, που αντανakλά τόσο τη μειωμένη χρήση γαλακτικού, όσο και την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού από το ίδιο το ήπαρ και είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας.

Η D-γαλακτική οξέωση είναι σπάνια μορφή γαλακτικής οξέωσης, που μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου ή τυφλής έλικας ή άλλη εντερική δυσαπορρόφηση. Το D-γαλακτικό οξύ είναι προϊόν μεταβολισμού υδατανθράκων (γλυκόζης, φρουκτόζης, αμύλου) από βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας, το οποίο απορροφάται μετά στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά μεταβολίζεται πολύ αργά στους ανθρώπους. Η παθοφυσιολογική βάση είναι η κατάργηση του διαχωρισμού, που υφίσταται φυσιολογικά, μεταξύ της εντερικής χλωρίδας (που υπάρχει κυρίως στο παχύ έντερο) και των σακχάρων (που απορροφώνται στη νήστιδα) στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού σωλήνα. Η συνήθης εργαστηριακή εξέταση για γαλακτικό δεν ανιχνεύει το D-γαλακτικό, η συγκέντρωση του οποίου μετράται με ειδική αναλυτική δοκιμασία. Η σημασία αυτής της διάγνωσης δεν είναι η οξυαιμία, αλλά μάλλον ότι είναι ένδειξη υπερπαραγωγής στο γαστρεντερικό σωλήνα, μιας ποικιλίας επιβλαβών ουσιών (οργανικά οξέα, τοξικές αλκοόλες, αλδεΐδες, αμίνες και μερκαπτάνες), που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, ωσάν σε μέθη.

Οι κύριες αιτίες γαλακτικής οξέωσης παρουσιάζονται στην **εικόνα 4**. Το κυριότερο κλινικό σενάριο στο οποίο προκαλείται γαλακτική οξέωση από ανεπαρκή παροχή O_2 στους ιστούς είναι η καρδιογενής καταπληξία. Αυτή είναι η βάση για τη συνήθη κλινική κατάσταση της γαλακτικής οξέωσης σε

διαταραχές που σχετίζονται με ιστική υποξία και αποκαλείται τύπου Α γαλακτική οξέωση, ενώ όλες οι άλλες διαταραχές στις οποίες δεν υπάρχει ιστική υποξία κατηγοριοποιούνται μαζί ως τύπου Β γαλακτική οξέωση (κλασική κατάταξη από τους Cohen και Woods, 1976). Όμως, τα σημάδια της ιστικής υποξίας μπορεί να είναι δυσδιάκριτα και η υπεργαλακταιμία μπορεί να είναι διπλής προέλευσης, υποξικής και μη υποξικής. Η καταπληξία, καρδιογενής ή ολιγαϊμική, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρό τραύμα και σήψη είναι οι συνηθέστερες αιτίες γαλακτικής οξέωσης και συνιστούν τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Σημείωση: Αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν στοιχεία και υπερπαραγωγής και μειωμένης απομάκρυνσης γαλακτικού, ένα από αυτά είναι η κυρίαρχη αιτία της μεταβολικής οξέωσης	
A. Κυρίαρχη η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού	
• Ανεπαρκής παροχή O₂ – Ιστική υποάρδευση: καταπληξία (καρδιογενής ή ολιγαϊμική), προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρό τραύμα, φαιοχρωμοκύττωμα – Σοβαρή υποξυγοναιμία ($P_{aO_2} < 30$ mmHg) – Δηλητηρίαση με μονοξείδιο – Σοβαρή αναιμία ($Hb < 5$ g/dl) – Διαταραχή μικροκυκλοφορίας: σήψη • Μεγάλη αύξηση αναγκών O₂ – Υπερεντατική άσκηση, γενικευμένοι σπασμοί, ρίγος υποθερμίας • Αυξημένη παραγωγή γαλακτικού με απουσία υποξίας – Συνεχιζόμενη παραγωγή NADH στο ήπαρ (μεταβολισμός αιθανόλης) – Μειωμένη δραστηριότητα πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (ανεπάρκεια θειαμίνης, συγγενής διαταραχή του μεταβολισμού) – Μειονεκτική λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια (δηλητηρίαση με κυάνιο, ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης, συγγενείς διαταραχές που αφορούν στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια, ανιρετροϊκά φάρμακα) – Υψηλός βαθμός αποσύζευξης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (μετφορμίνη, σαλικυλικά, προπιοφόλη, λινεζολίδη, μεταβολίτες μεθανόλης και αιθυλενογλυκόλης)	
• D-γαλακτική οξέωση	
B. Κυρίαρχη η μειωμένη απομάκρυνση γαλακτικού	
• Ηπατική ανεπάρκεια (οξεία κεραυνοβόλος ιογενής ηπατίτιδα) • Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού που αφορούν τη γλυκονογένεση (ανεπάρκεια γλυκόζη-6-φωσφατάσης, ανεπάρκεια διφωσφατάσης της φρουκτόζης, ανεπάρκεια πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης)	
Γ. Ασαφής μηχανισμός ή συνδυασμός μειωμένης απομάκρυνσης και αυξημένης παραγωγής γαλακτικού	
• Νεοπλασματική νόσος: αυξημένη γλυκολυτική δραστηριότητα, υποξία του νεοπλασματικού ιστού, μειωμένη απομάκρυνση γαλακτικού όταν οι ηπατικές μεταστάσεις είναι μεγάλες • Σακχαρώδης διαβήτης	

Εικόνα 4: Αιτίες γαλακτικής οξέωσης (παθοφυσιολογική κατάταξη)

4. Διάγνωση γαλακτικής οξέωσης - Σημασία της συγκέντρωσης γαλακτικού στο πλάσμα

Η κλινική εμφάνιση της γαλακτικής οξέωσης ποικίλλει ευρέως και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου. Παρά ταύτα, η εμφάνισή της προαναγγέλλεται από ξαφνική έναρξη κακουχίας, αδυναμίας, ανορεξίας, εμέτων και επιδείνωση της νοσητικής κατάστασης. Υπεραερισμός, ταχυκαρδία, υπόταση και κυκλοφορική αστάθεια είναι συνηθισμένα κλινικά ευρήματα. Ισχυρή υποψία για τη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης τίθεται συχνά επί κλινικών βάσεων και υποστηρίζεται από τα ευρήματα οξυαιμίας, χαμηλής συγκέντρωσης διττανθρακικών και αυξημένου χάσματος ανιόντων, που συναντώνται συχνά αλλά όχι πάντοτε (εξαρτώμενα από συνυπάρχουσες οξεοβασικές διαταραχές), σε περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με μέτρηση επιπέδων γαλακτικού στο πλάσμα μεγαλύτερη από 4 mmol/L. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του γαλακτικού, τόσο σοβαρότερη είναι η κατάσταση του ασθενούς και τόσο χειρότερη η πρόγνωση. Το πάνω όριο της φυσιολογικής συγκέντρωσης γαλακτικού ορίζεται στο 1,5 mmol/L. Ακόμη και εντός φυσιολογικών ορίων, επίπεδα γαλακτικού που προσεγγίζουν το πάνω όριο των φυσιολογικών τιμών έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των σοβαρά πασχόντων ασθενών. Επομένως, συγκέντρωση γαλακτικού στο πλάσμα στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ή μικρή αύξηση από προηγούμενη βασική τιμή, αν και παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων, μπορεί να προοιωνίζει κακή έκβαση και εφιστά την προσοχή για στενότερη παρακολούθηση του ασθενούς. Κατά μείζονα λόγο, αυξημένα επίπεδα γαλακτικού (λ.χ. >2 mmol/L), με ή χωρίς υπόταση, μπορεί να είναι εκδήλωση υποάρδευσης οργάνων, ιδιαίτερα σε σηπτικούς ασθενείς και σημαντική παράμετρος της αρχικής αξιολόγησης. Η παρακολούθηση των μεταβολών στα επίπεδα γαλακτικού, με διαδοχικές μετρήσεις, αποτελεί δείκτη αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων μέτρων θεραπείας, εφόσον ανιχνεύεται πτωτική τάση. Αφ' ετέρου, υπεργαλακταιμία που διατηρείται σχετίζεται με δραματική αύξηση της θνησιμότητας, αδιάφορα από την κατάσταση καταπληξίας ή υπότασης.

5. Θεραπεία γαλακτικής οξέωσης

Ο σκοπός της θεραπείας είναι η αύξηση της αιματικής ροής και έτσι της

παροχής O_2 σε ζωτικά όργανα, με οποιοδήποτε μέσο είναι απαραίτητο για να επιτευχθεί - καμία άλλη θεραπεία δεν σώζει τον ασθενή αν η αποτελεσματική ιστική άρδευση δεν βελτιωθεί σημαντικά. Επομένως, το κρίσιμο ζήτημα στη θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης είναι να βελτιώσουμε την ικανότητα του ασθενούς να αναγεννήσει ATP σε ζωτικά όργανα, παρά να ενδιαφερόμαστε υπερβολικά με τη μείωση της συγκέντρωσης των H^+ καθεαυτή. Η αποτελεσματική οξυγόνωση των ιστών εξαρτάται από την καρδιακή παροχή, τη ροή αίματος στη περιφέρεια, τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και τη μερική πίεση του οξυγόνου (PaO_2). Επαρκής PaO_2 εξασφαλίζεται με κατάλληλη συγκέντρωση εισπνεόμενου O_2 και εφόσον απαιτείται, με ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό (που μπορεί επίσης να είναι απαραίτητα για την αποφυγή υπερκαπνίας). Ινότροπα και αγγειοσπαστικά φάρμακα για υποστήριξη της καρδιακής παροχής χορηγούνται σύμφωνα με τις ανάγκες. Σε ασθενείς με ανεπαρκή όγκο κυκλοφορίας, είναι απαραίτητο να χορηγηθεί αίμα ή/και διαλύματα που περιέχουν Na^+ ή/και λευκωματίνη, ανάλογα με την αιτία της υπογκαιμίας. Η υποστήριξη αερισμού και κυκλοφορίας συμπληρώνεται με θεραπευτικά μέτρα στοχευμένα στις αιτίες της γαλακτικής οξέωσης: διαχείριση αρρυθμιών, παρέμβαση στα στεφανιαία για οξύ έμφραγμα ή άλλα παρεμβατικά μέτρα για υποστήριξη της αριστεράς κοιλίας σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, θεραπεία για τη σήψη με κατάλληλα αντιβιοτικά, χειρουργείο για τραύμα, ιστική ισχαιμία ή τοξικό megacolon, αιμοκάθαρση για απομάκρυνση τοξινών ή φαρμάκων (μετφορμίνη), μείωση του νεοπλασματικού φορτίου.

Η χορήγηση διττανθρακικών σε εκσημασμένη υποξία δεν έχει αξία εξαιτίας του τεράστιου φορτίου H^+ . Παρά ταύτα, ένα bolus διττανθρακικών μπορεί «να αγοράσει μερικά λεπτά», ώστε να βελτιωθεί η ιστική άρδευση, σε περιπτώσεις που η κυκλοφορική ανεπάρκεια είναι οριακή και δυνητικά αναστρέψιμη, αλλά αυτό το ζήτημα παραμένει αμφιλεγόμενο [η μείωση των H^+ με τη χορήγηση αλκάλειος μπορεί να αυξήσει το ρυθμό της γλυκόλυσης και ως εκ τούτου το ρυθμό αναγέννησης ATP, υπό την προϋπόθεση ότι καταλήγει σε αποαναστολή του γλυκολυτικού ενζύμου «κλειδί» 6-φωσφοφρουκτοκινάση. Το «τίμημα που πληρώνεται» όμως είναι 1 mmol H^+ για κάθε 1 mmol ATP που δημιουργείται (δηλαδή για κάθε mmol γαλακτικού που παράγεται). Αυτό μπορεί να είναι ωφέλιμο μόνο αν συμβαίνει σε ζωτικά όργανα και αν το H^+ που σχηματίζεται δεσμεύεται από το σύστημα διττανθρακικών και δεν συνδέεται με ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, που σημαίνει ότι πρέπει να εξασφαλίζεται η απομάκρυνση του CO_2 από τους ιστούς προς

τους πνεύμονες, δηλαδή η κυκλοφορική ανεπάρκεια να μην είναι ιδιαιτέρως σοβαρή. Μένει χωρίς απόδειξη μέχρι σήμερα, ότι η χορήγηση διττανθρακικών σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση μειώνει τη θνητότητα ή βελτιώνει την αιμοδυναμική τους κατάσταση. Προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα της παραγωγής CO_2 από την εξουδετέρωση H^+ με διττανθρακικά, έχουν δοκιμαστεί αλκαλοποιητικοί παράγοντες που, είτε παράγουν λιγότερο CO_2 (Carbicarb: ισομοριακό μίγμα ανθρακικού νατρίου- Na_2CO_3 - και διττανθρακικού), είτε καταναλώνουν CO_2 (τρομεθαμίνη) με την εξουδετέρωση H^+ , χωρίς όμως να έχει αποδειχτεί σαφής διαφορά στην έκβαση ασθενών με τη χρήση αυτών των παραγόντων].

Πρόσθετα ζητήματα με τη χορήγηση διττανθρακικών είναι η μείωση του ιονισμένου ασβεστίου και η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου εξ αυτής, η υπερφόρτωση με όγκο (μείζων περιορισμός σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία και πνευμονικό οίδημα) και η υπερνατριαιμία. Οι παρενέργειες αυτές αποφεύγονται με την παροχή διττανθρακικών διαμέσου αιμοκάθαρσης, ενώ παράλληλα παρέχεται η δυνατότητα απομάκρυνσης γαλακτικού ή οποια βέβαια είναι πολύ μικρότερη από την ποσότητα γαλακτικού που παράγεται σε σοβαρή γαλακτική οξέωση.

5. Βιβλιογραφία

1. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med 2014; 371: 2309-2319.
2. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. Crit Care 2010; 14: R25.
3. Tomas D. DuBose Jr. Disorders of acid-base balance. In: Brenner & Rector's The Kidney ninth edition, Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, Chapter 16 2012, pp: 595-639.
4. Biochemistry lehninger second edition. Albert Lehninger (eds), Worth, New York, 1975
5. Lehninger principles of biochemistry fifth edition, Nelson DL, Cox MM (eds), Freeman WH and Co, New York 2008.
6. Madias NE. Lactic acidosis. Kidney Int 1986; 29: 752-774.
7. Halperin, Kamel and Goldstein, Metabolic acidosis: Acid Gain Types: In Fluid: Electrolyte and Acid-Base Physiology, fourth edition, Halp-

erein, Kamel and Goldstein (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, Section 1, Chapter 6 2010, p.p. 245-313.

8. Emmett M, Szerlip H. Causes of lactic acidosis 2015 UpToDate, Sterns RH, Forman JP (eds).

9. Emmett M. D-lactic acidosis, 2015 UpToDate, Sterns RH, Forman JP (eds).

10. Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976

11. Wiederkehr M, Emmett M. Bicarbonate therapy in lactic acidosis, 2015 UpToDate, Sterns RH, Forman JP (eds).

Ερωτήσεις

1. Τι ποσοστό των βασικών ημερήσιων αναγκών του οργανισμού σε ενέργεια (ATP) παράγεται από την αναερόβια γλυκόλυση;

α) 1-2 %;

β) 5%;

γ) 10%;

δ) 15%;

2) Όλο το διττανθρακικό του εξωκυττάριου υγρού είναι περίπου 375 mEq (15 L × 25 mEq/L). Σε πόσο χρόνο εξαντλείται, με την εξουδετέρωση H⁺, από την παραγωγή γαλακτικού σε συνθήκες πλήρους ανοξίας;

α) 3 λεπτά;

β) 5 λεπτά;

γ) 15 λεπτά;

δ) 30 λεπτά;

3) Σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικών σε βαριά γαλακτική οξέωση, η παροχή διττανθρακικών διαμέσου αιμοκάθαρσης (για ίδια ποσότητα χορηγουμένων διττανθρακικών):

α) Δεν προάγει την περαιτέρω παραγωγή γαλακτικού μέσω αποαναστολής της 6-φωσφοφρουκτοκινάσης (από τη βελτίωση του ενδοκυττάριου pH);

β) Η περαιτέρω παραγωγή γαλακτικού μέσω αποαναστολής της 6-φωσφοφρουκτοκινάσης (από τη βελτίωση του ενδοκυττάριου pH) είναι μικρότερη;

γ) Η περαιτέρω παραγωγή γαλακτικού μέσω αποαναστολής της 6-φωσφοφρουκτοκινάσης (από τη βελτίωση του ενδοκυττάριου pH) είναι ίδια;

4) Τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα είναι χρήσιμο εργαλείο για:

- α) Διαλογή των ασθενών που χρειάζονται στενή παρακολούθηση;
- β) Διαστρωμάτωση του κινδύνου;
- γ) Πρόγνωση;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. α (δημιουργία 1 ATP για κάθε γαλακτικό που παράγεται, βασικός ρυθμός παραγωγής γαλακτικού ~ 1 mmol/min, ρυθμός αναγέννησης ATP σε ηρεμία 72 mmol/min : $1/72\% = 1,4\%$)
- 2. β (σε συνθήκες πλήρους ανοξίας, όλη η ενέργεια παράγεται μόνο από την αναερόβια γλυκόλυση: ρυθμός αναγέννησης ATP σε ηρεμία [72 mmol/min] = ρυθμός παραγωγής γαλακτικού [72 mmol/min] = ρυθμός παραγωγής H^+ [72 mmol/min] 375 mEq/72 mmol/min ~ 5 λεπτά)
- 3. γ (βιβλιογραφία 1)
- 4. δ (βιβλιογραφία 1)

Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας στη χρόνια νεφρική νόσο (πριν το τελικό στάδιο)

Ιωάννης Γριβέας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος 417 «ΝΙΜΤΣ»

Επιστημονικός Διευθυντής Μ.Χ.Α. «Νεφροϊατρική»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Πως εξελίσσεται η επιδείνωση της ΧΝΝ
3. Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας φυσιολογικά
4. Παθογένεια της οξέωσης
5. Κλινική εικόνα
6. Θεραπεία
7. Συμπέρασμα
8. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ του ελαττωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της ελαττωμένης συγκέντρωσης διττανθρακικών (HCO_3^-) στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της απώλειας νεφρώνων και της επηρεασμένης αμμωνιογένεσης, κατάστασης γνωστής ως μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση εγκαθίσταται λόγω της ελαττωμένης ικανότητας των νεφρών να συνθέσουν αμμωνία (NH_3) και να εκκρίνουν ιόντα H^+

- Είναι γνωστό ότι όταν ένας ασθενής εμφανισθεί με ΧΝΝ, το πρωτοπαθές αίτιο δεν είναι πάντοτε σαφές. Αυτό που έχει όμως πραγματική σημασία παθοφυσιολογικά είναι η διαδικασία της συνεχούς εξέλιξης της ΧΝΝ

- Η ΧΝΝ εξελίσσεται διαμέσου της υπερτροφίας των νεφρώνων που περιλαμβάνει ένα κύκλο κυτταρικής διαφοροποίησης, φλεγμονής, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αυξημένων μεταβολικών αναγκών, ιστικής υποξίας και οξέωσης

- Η αδυναμία αποβολής ικανής ποσότητας NH_4^+ οδηγεί στην κατακράτηση ιόντων H^+ και την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης

Ο ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ ενισχύεται

από μία σειρά πειραματικών μελετών όπου υπονοείται ο απευθείας ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στη νεφρική βλάβη διαμέσου μιας σειράς μηχανισμών

- Η χορήγηση HCO_3^- είναι μία θεραπευτική επιλογή εύκολη, οικονομική και χωρίς σοβαρές παρενέργειες

1. Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) επηρεάζει το 10-16% του πληθυσμού Παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που τη στιγμή της διάγνωσης έχουν σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σημαντική λευκωματουρία. Η πλειοψηφία των ασθενών με XNN καταλήγουν πριν φτάσουν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχοντας αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της XNN^{1,2}. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από μετα-αναλύσεις μελετών από το *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, που κατέδειξαν ότι χαμηλός eGFR και πρωτεϊνουρία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιδείνωσης της XNN και κατάληξης σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου υπό θεραπεία υποκατάστασης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου³.

Παράλληλα, υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ του ελαττωμένου υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) και της ελαττωμένης συγκέντρωσης διττανθρακικών (HCO_3^-) στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της απώλειας νεφρώνων και της επηρεασμένης αμμωνιογένεσης, κατάστασης γνωστής ως μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση εγκαθίσταται εξαιτίας της ελαττωμένης ικανότητας των νεφρών να συνθέσουν αμμωνία (NH_3) και να εκκρίνουν ιόντα H^+ . Η παραπάνω διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας έχει δυσμενείς συνέπειες στη σύνθεση των πρωτεϊνών, τον οστικό και το μυϊκό μεταβολισμό διαμέσου αρνητικού ισοζυγίου αζώτου και οδηγεί σε υποθρεψία, απώλεια μυϊκής μάζας και μυϊκή αδυναμία. Με μία σειρά πολύπλοκων μηχανισμών όπου εμπλέκονται πολλά βιολογικά μονοπάτια, η περίσσεια οξέος επηρεάζει το μεταβολισμό της βιταμίνης D και οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων τύπων νεφρικής οστικής νόσου.

2. Πως εξελίσσεται η επιδείνωση της ΧΝΝ

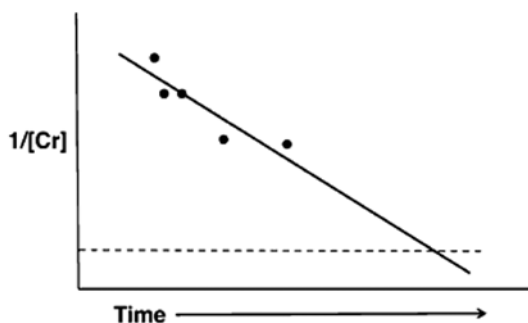
Φάσεις και κλινική πράξη Η ΧΝΝ εξελίσσεται μέσω 3 φάσεων: α) μία αρχική «εισβολή» ενός «τοξικού» παράγοντα προκαλεί, β) την ενεργοποίηση μηχανισμών «επιδιόρθωσης» της βλάβης που δημιουργείται, οι οποίοι μηχανισμοί πολλές φορές όχι μόνο δεν βοηθούν αλλά προκαλούν και περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Όσο περισσότεροι νεφρώνες χάνονται γ) οι υπόλοιποι αντιδρούν στην επηρεασμένη συνολικά νεφρική λειτουργία με αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας τους, οι οποίες μπορεί να αποδειχτούν καθοριστικές για την επιβίωση των εναπομεινάντων νεφρώνων. Οι τρεις παραπάνω φάσεις μπορεί να καλύπτουν η μία την άλλη χρονικά κατά διαστήματα, οι μηχανισμοί τους όμως είναι απόλυτα διακριτοί. Είναι γνωστό ότι όταν ένας ασθενής εμφανιστεί με ΧΝΝ, το πρωτοπαθές αίτιο δεν είναι πάντοτε σαφές. Αυτό που έχει όμως πραγματική σημασία παθοφυσιολογικά είναι η διαδικασία της συνεχούς εξέλιξης της ΧΝΝ⁴.

Ανοίγοντας μία παρένθεση, για να συνδέσουμε τη φυσιολογία με τη σύγχρονη κλινική πράξη και παρατήρηση είναι σωστό να τονιστεί ότι μέχρι σήμερα υπάρχει περιορισμένος αριθμός προοπτικών μελετών παρατήρησης ειδικά σχεδιασμένων ώστε να εστιάζουν στη φυσική εξέλιξη της ΧΝΝ⁵. Πέραν του περιορισμένου αριθμού τους, παρουσιάζουν αισθητές διαφορές στα κριτήρια ένταξης των ασθενών, στις πληροφορίες που συλλέγονται και στον τρόπο που αξιολογούνται τα όποια αποτελέσματα. Οι κύριοι στόχοι των διαφόρων μελετών μπορούν να συνοψιστούν στη σχέση ΧΝΝ με την καρδιαγγειακή νόσο, στην περιγραφή εξέλιξης της ΧΝΝ, στην αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου και στο ρόλο της οστικής νόσου σε στάδια ΧΝΝ πριν την ένταξη σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης^{2,5}.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες με εστίαση σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΧΝΝ, ως αποτέλεσμα του ρυθμού επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας με ή χωρίς λευκωματουρία^{2,5}. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στο στάδιο της ΧΝΝ. Υπάρχει όμως μία βασική διαφορά, ενώ το στάδιο της ΧΝΝ από μόνο του ορίζει ένα βαθμό κινδύνου, μεγαλύτερη προγνωστική αξία φαίνεται να έχει ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με την παρουσία ή όχι λευκωματουρίας⁶.

Μελετητές έχουν παρατηρήσει ότι ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι μάλλον γραμμικός (linear) (**Εικ. 1**). Η παρατήρηση αυτή

στην πράξη σημαίνει ότι υπάρχει ένα βιολογικό μονοπάτι διαμέσου του οποίου η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι αναπόφευκτη.



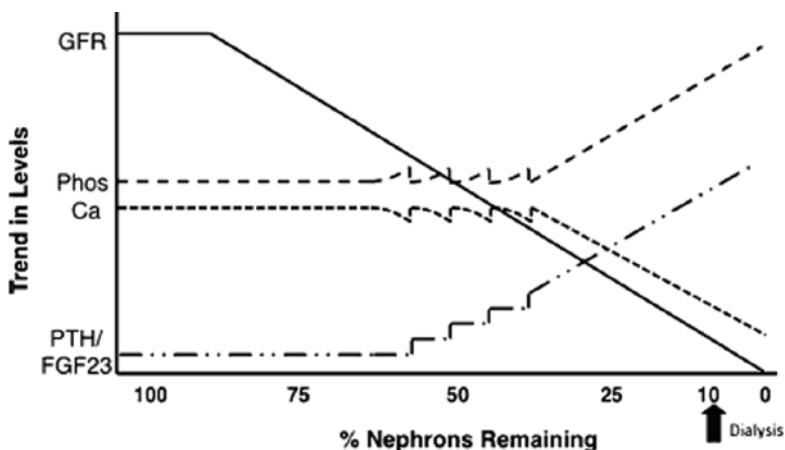
Εικόνα 1: Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας έχει γραμμικό χαρακτήρα καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται (δεδομένα από το άρθρο Schnaper HW. *Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol* 2014;29:193-202)

Όλα μάλιστα τα γεγονότα τα οποία επηρεάζουν ή εμπλέκονται στο μονοπάτι αυτό αναπαράγουν τον ίδιο φαύλο κύκλο της νεφρικής ανεπάρκειας. Η απάντηση στη νεφρική επιδείνωση διαμέσου υπερδιήθησης και υπερτροφίας των υπόλοιπων λειτουργούντων νεφρώνων οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η πολυπλοκότητα της νεφρικής λειτουργίας υποστηρίζει τη θεωρία ότι καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται διάφορες δυνάμεις, εντός και εκτός νεφρού, με αντίρροπες δράσεις επηρεάζουν το ρυθμό επιδείνωσης. Η βασική αρχή είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, δηλαδή καθώς τμήμα του νεφρικού ιστού χάνει τη λειτουργικότητά του, ορμονικοί μηχανισμοί «φορτώνουν» με περισσότερο έργο τον υπόλοιπο νεφρικό ιστό. Σε επίπεδο του κάθε μεμονωμένου νεφρώνα η στενή ανατομική σχέση μεταξύ σπειραματικού και σωληναριακού αγγειακού δικτύου, υποστηρίζει τη διατήρηση της σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας μέσω της οποίας η διήθηση και η επαναρρόφηση συνδέονται άρρηκτα, παρατήρηση η οποία θα μας χρειαστεί αργότερα.

Απώλεια νεφρώνων στην παθογένεση της ουραιμίας Μία απλή και κατατοπιστική εικόνα (Εικ. 2) για το πώς η επιδίωξη για διατήρηση αυτής της ισορροπίας οδηγεί στην εγκατάσταση της ουραιμικής συνδρομής έχει προταθεί από τους Bricker και συν.^{7,8}. Μετά από ένα διάστημα, οι νεφρώ-

νες από το νεφρό που συνεχίζουν να λειτουργούν, αφού έχουν υπερτραφεί, αδυνατούν να «υποκαταστήσουν» περαιτέρω την απώλεια νεφρώνων και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης προοδευτικά αρχίζει να μειώνεται. Σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου (PO_4^{3-}) και τα ελαττωμένα ασβεστίου (Ca^{2+}) ενεργοποιούν την αύξηση της παραθορμόνης (PTH), η οποία με τη σειρά της επαναφέρει τα επίπεδα Ca^{2+} και PO_4^{3-} εντός φυσιολογικών ορίων. Αυτό βέβαια ισχύει μέχρι να εξαντληθεί η ικανότητα των νεφρώνων να αποβάλλουν PO_4^{3-} , γιατί μετά ο PO_4^{3-} και η PTH παραμένουν υψηλά και το Ca^{2+} χαμηλά. Το αξιοσημείωτο είναι ότι η «λειτουργούσα» νεφρική μάζα προοδευτικά δεν μπορεί να υλοποιήσει την ομοιοστάση του οργανισμού, αλλά τα ορμονικά σήματα συνεχίζουν να εκπέμπονται με αρνητικές συνέπειες όμως τόσο για το νεφρό, όσο και για ολόκληρο τον οργανισμό.



Εικόνα 2: Μετά από ένα διάστημα, οι νεφρώνες από το νεφρό που συνεχίζουν να λειτουργούν, αφού έχουν υπερτραφεί, αδυνατούν να «υποκαταστήσουν» περαιτέρω την απώλεια νεφρώνων και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης προοδευτικά αρχίζει να μειώνεται. Αυτό έχει ως συνέπεια την διαταραχή του ισοζυγίου των επιπέδων Ca^{2+} , PO_4^{3-} και PTH. (δεδομένα από το άρθρο Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the “trade-off hypothesis”. *N Engl J Med* 1972; 286:1093-1099).

Δομικές αλλαγές Έχει αναφερθεί ότι η απώλεια νεφρώνων είναι αποτέλεσμα της αρχικής «εισβολής» ενός «τοξικού» παράγοντα. Αυτός ο παράγοντας μπορεί να στοχεύσει, είτε στο σπείραμα, είτε στο σωληνάριο. Η

σπειραματική βλάβη μπορεί να αρχίσει και να εξελιχθεί στη βάση φλεγμονής, θρομβογένεσης, πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας του ποδοκυττάρου, αγγειακής βλάβης ή και συνδυασμού όλων των παραπάνω παραγόντων, όπως συμβαίνει στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς ο παραπάνω «τραυματισμός» μπορεί να προκαλέσει απώλεια νεφρώνων. Μία πιθανή θεωρία θέλει την απώλεια του ποδοκυττάρου να οδηγεί στην απογύμνωση του σπειράματος από τριχοειδή, τη δημιουργία συμφύσεων του ενδοθηλίου με την κάψα του Bowman, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει την έξοδο των πρωτεϊνών του πλάσματος στον περισπειραματικό χώρο, με τελικό αποτέλεσμα την φλεγμονή και την ινωδογένεση.

Εναλλακτικά η βλάβη μπορεί να αρχίσει από το σωληνάριο ή το διάμεσο χώρο. Τραυματισμός των σωληναριακών κυττάρων ισχαιμικής, τοξικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας σε βαθμό που δε μπορούν να αναγεννηθούν είναι το πιο συνηθισμένο σενάριο. Σ' αυτή την περίπτωση τα σπειράματα συνιστούν μεταβατικές μορφές μέχρι την πλήρη απώλεια των νεφρώνων⁹.

Υπερτροφία των νεφρώνων ως παράγοντας επιδείνωσης της ΧΝΝ

Σ' αυτό το «παιχνίδι» εξελισσόμενης απώλειας νεφρώνων, οι υπόλοιποι λειτουργούντες νεφρώνες πρέπει για να ανταποκριθούν στο έργο τους, είτε να αυξήσουν τη δραστηριότητα τους, είτε τη μάζα τους. Σε πειραματική μοντέλα με ετερόπλευρη νεφρεκτομή η υπερδιήθηση των λειτουργούντων σπειραμάτων αρχίζει μέσα σε ώρες. Βασικός μεσολαβητής της παραπάνω διαδικασίας είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το οποίο ρυθμίζει τόσο την αιμοδυναμική του φαινομένου, όσο και την αντιδραστική κυτταρική υπερτροφία και υπερπλασία. Η αυξημένη σπειραματική διήθηση πρωτεϊνών του πλάσματος οδηγεί σε διαμεσοσωληναριακή βλάβη. Μία σειρά από εξηγήσεις έχουν δοθεί για το παραπάνω φαινόμενο, συμπεριλαμβανομένης και της ύπαρξης στην περιοχή βιολογικά δραστικών ουσιών που προκαλούν φλεγμονή και οξειδωση. Σε κάθε περίπτωση, είτε πρόκειται για σπειραματική, είτε για σωληναριακή βλάβη η ΧΝΝ εξελίσσεται διαμέσου της υπερτροφίας των νεφρώνων που περιλαμβάνει ένα κύκλο κυτταρικής διαφοροποίησης, φλεγμονής, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αυξημένων μεταβολικών αναγκών, ιστικής υποξίας και οξέωσης. Όλες οι παραπάνω απαντήσεις στην απώλεια λειτουργικών νεφρώνων συμβάλλουν η καθεμία με τον τρόπο της στην εξέλιξη της ΧΝΝ¹⁰.

3. Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας φυσιολογικά

Στο φυσιολογικό άνθρωπο η καθημερινή παραγωγή και κατανάλωση οξέων και βάσεων πρέπει να είναι σε ισορροπία με την έκκρισή τους, ώστε να επιτυγχάνεται μία αυστηρή ρύθμιση της οξύτητας των βιολογικών υγρών. Ο μέσος άνθρωπος παράγει περίπου 1 mEq μη πτητικά οξέα ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Ένας από τους βασικούς ρόλους του νεφρού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, αποβάλλοντας την ίδια ποσότητα οξέος με αυτή που παράγεται σε περιοχές του οργανισμού εκτός νεφρού. Οι νεφροί το κατορθώνουν αυτό «διεκδικώντας-ανακτώντας» την ποσότητα των HCO_3^- που φιλτράρεται από τη μία, και από την άλλη αναπαράγοντας βάσεις με την αποβολή αμμωνίου και τιτλοποιήσιμων οξέων⁴.

4. Παθογένεια της οξέωσης

Εισαγωγή-Επιδημιολογία Μία σημαντική λειτουργία του νεφρού είναι η αμμωνιογένεση. Η αμμωνία παράγεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο από γλουταμίνη σε υψηλό ποσοστό. Η μισή περίπου ποσότητα της νεφρικής παραγωγής NH_3 απομακρύνεται διαμέσου των νεφρικών φλεβών, ενώ η υπόλοιπη μέσω της διούρησης.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στα πρώτα στάδια της νόσου και με αυξημένο στα πιο προχωρημένα¹¹. Ο μηχανισμός είναι η επηρεασμένη νεφρική παραγωγή HCO_3^- με ταυτόχρονη ελαττωμένη απορρόφησή τους στην πρώτη περίπτωση, χωρίς, στη δεύτερη και κατακράτηση ιόντων H^+ και στις δύο¹². Η αποβολή αμμωνίου (NH_4^+) αρχίζει να ελαττώνεται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) πέσει κάτω από 40-50 ml/min.

Ο Widmer και συν.¹³ μελέτησαν το παραπάνω φαινόμενο ήδη από το 1979, όπου έχοντας δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών με διαφορετικό βαθμό επηρεασμού της νεφρικής λειτουργίας τους συνέκριναν με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αρχόμενη νεφρική βλάβη.

Οι ασθενείς με ήπια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είχαν σημαντικά ελαττωμένα ποσά HCO_3^- σε σχέση με τους υπόλοιπους. Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι η πτώση του CO_2 ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την άνοδο στην τιμή της κρεατινίνης (Cr) και συσχετιζόταν με αύξηση των μη

μετρήσιμων ανιόντων ιδιαίτερα στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο. Τα επίπεδα του χλωρίου (Cl^-) παρέμειναν σταθερά.

Ο Hakim και συν.¹⁴ παρατήρησαν μικτές διαταραχές μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό και αυξημένο χάσμα ανιόντων ήδη από τα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. Διαφορές στη δίαιτα ή στην απορρόφηση οργανικών ή ανόργανων ανιόντων μπορεί να ευθύνεται για το χαμηλό χάσμα ανιόντων στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Το χάσμα ανιόντων μπορεί να επηρεαστεί από τη συγκέντρωση κατιόντων όπως Ca^{2+} , μαγνήσιο (Mg^{2+}) και παραπρωτεΐνες¹⁵. Η ΧΝΝ με σοβαρή διαμεσοσωληναριακή βλάβη συνήθως συνοδεύεται με σοβαρή οξέωση από τα πρώτα στάδια της νόσου¹⁶.

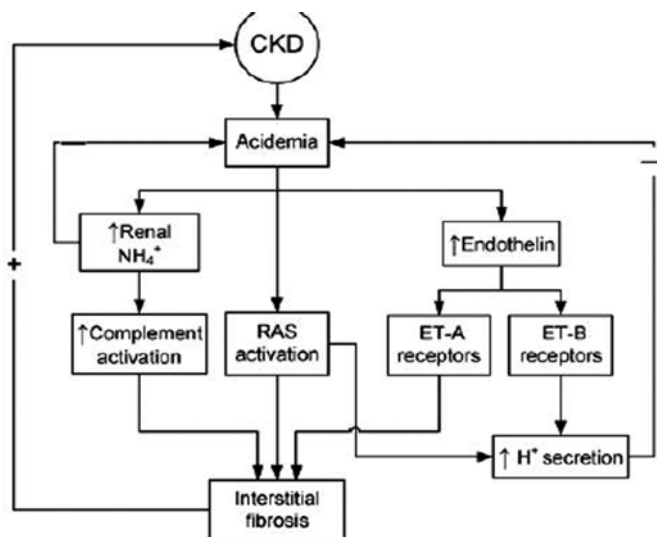
Μηχανισμός βλάβης Η ελαττωμένη νεφρική μάζα είναι το αίτιο της μεταβολικής οξέωσης, αφού οι εναπομείναντες λειτουργικοί νεφρώνες αδυνατούν να απομακρύνουν το καθημερινό φορτίο οξέος με την αμμωνιογένεση. Η νεφρική σωληναριακή παραγωγή NH_4^+ ενεργοποιείται από την ενδοκυττάρια οξέωση. Όταν το συστηματικό φορτίο οξέος είναι ήπια αυξημένο, η ισορροπία αποκαθίσταται με αύξηση στην παραγωγή NH_4^+ .

Αποτυχία στην ικανότητα αποβολής ικανής ποσότητας NH_4^+ οδηγεί στην κατακράτηση ιόντων H^+ και την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Ελαττωματική αποβολή NH_4^+ (εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο) ή ιόντων H^+ (άπω εσπειραμένο σωληνάριο, εμβόλιμα κύτταρα τύπου α) μεταφράζεται σε νεφροσωληναριακή οξέωση.

Παράλληλα η υπερκαλιαιμία προκαλεί ενδοκυττάρια αλκάλωση και τα ιόντα H^+ ανταγωνίζονται το K^+ στην αντλία $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ που βρίσκεται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ελαττώνοντας την εκροή NH_4^+ στο αθροιστικό σωληνάριο. Όπως τονίστηκε αρχικά η αμμωνιογένεση από κάθε νεφρώνα αυξάνεται ως αντιρροπιστική ενέργεια της ελάττωσης του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων. Η παραγωγή NH_4^+ ανά νεφρώνα αυξάνεται αλλά η συνολική αμμωνιογένεση ελαττώνεται. Η ελαττωμένη αποβολή NH_4^+ στα ούρα αντικατοπτρίζει την ελαττωμένη πρόσληψη γλουταμίνης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και την ελαττωμένη μετέπειτα παραγωγή NH_4^+ και HCO_3^- από α-κετογλουταρικό¹⁷. Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης είναι η απώλεια HCO_3^- εξαιτίας ελαττωμένης απορρόφησης, με την απομάκρυνση των HCO_3^- σε ουραιμικούς ασθενείς να είναι μεταξύ 4,25 και 17,65%, ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός¹⁸ και η επηρεασμένη οξινοποίηση των ούρων στον άπω νεφρώνα¹⁹.

Σχέση της οξέωσης με την εξέλιξη της ΧΝΝ Είναι κοινή γνώση ότι διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στην εξέλιξη της ΧΝΝ και ιδιαίτερα στην αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΝ μπορεί να έχει ρόλο στην επιδείνωση της λευκωματουρίας, τη βαρύτητα της διαμεσοσκληρωτικής βλάβης και τελικά και την ίδια την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας²⁰. Σε μελέτη 80 ασθενών με ΧΝΝ σταδίου IV οι οποίοι έγιναν αντικείμενο παρακολούθησης για 2 έτη αυτοί με επίπεδα HCO_3^- 15-20 mEq/L παρουσίασαν πιο απότομη επιδείνωση του GFR σε σχέση με αυτούς που είχαν HCO_3^- πάνω από 20 mEq/L²¹. Σε άλλη μεγάλη μελέτη παρατήρησης 5422 ασθενών που επισκέπτονταν εξωτερικά νεφρολογικά ιατρεία, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν αρχόμενα στάδια ΧΝΝ, αυτοί με επίπεδα HCO_3^- κάτω από 22 mEq/L εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας²². Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των παραπάνω και άλλων μελετών, στην πραγματικότητα μιλάμε για μία *post hoc* ανάλυση ασθενών ενταγμένων στην The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, η οποία αρχικά σχεδιάστηκε για να μελετήσει την πιθανή σχέση των διαιτητικών πρωτεϊνικών περιορισμών και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Σε αυτή τη μελέτη χαμηλά επίπεδα HCO_3^- συνδυάζονταν με πιθανότερη εμφάνιση ΧΝΝ τελικού σταδίου, συσχέτιση η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογές του GFR. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί γιατί η μελέτη είχε πολύ αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών, δεν προβλεπόταν εκτίμηση των επιπέδων των HCO_3^- με διαμήκη τρόπο, ιδιαίτερα μάλιστα όταν οι διαιτητικοί περιορισμοί επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τις διάφορες παρεμβάσεις στη μελέτη²³.

Σε κάθε περίπτωση ο ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ ενισχύεται από μία σειρά πειραματικών μελετών όπου υπονοείται ο απευθείας ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στη νεφρική βλάβη διαμέσου μιας σειράς μηχανισμών (**Εικ. 3**), οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω.



Εικόνα 3: Μηχανισμοί υπεύθυνοι για τις επιβλαβείς συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ (δεδομένα δανεισμένα από άρθρο Kovesdy CP. *Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD?* Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3056-3062)

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί Τα επίπεδα εναπόθεσης της NH_4^+ τόσο στα αγγεία, όσο και στους ιστούς αυξάνονται, όσο η παραγωγή της από τα νεφρικά σωληνάρια είναι σε υψηλά επίπεδα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την παραγωγή στους νεφρούς είναι η αγγειοτενσίνη-II, το K^+ και η αλδοστερόνη, των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σε νοσήματα όπως η νεφραγγειακή υπέρταση. Αυξημένη συγκέντρωση αγγειοτενσίνης-II, ελαττωμένα επίπεδα K^+ και χορήγηση αλδοστερόνης προάγουν την αμμωνιογένεση²⁴. Συγκεκριμένα η αγγειοτενσίνη-II προάγει τη δράση του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ και του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ και με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η οξινοποίηση των ούρων. Παράλληλα η συνεχής ενεργοποίηση αυτού του συστήματος οδηγεί σε περαιτέρω λευκωματουρία, νεφρική βλάβη και πιο γρήγορη εξέλιξη της ΧΝΝ. Στην ίδια διαδικασία εμπλέκονται και τα αλατοκορτικοειδή διεγείροντας τόσο την παραγωγή πρωτονίων στον άπω νεφρώνα, όσο και την παραγωγή NH_3 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο⁴.

Τέσσερις μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση οξέωσης από τη νεφρική βλάβη:

- Αυξημένη παραγωγή NH_4^+ και ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος με την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής παράλληλα με την αλκαλοποίηση του διάμεσου χώρου του νεφρού. Αυξημένη συγκέντρωση NH_3 προκαλεί την αντίδρασή της με τον θειοεστερικό δεσμό στο C_3 και προκαλεί την παραγωγή C_3b -αναλόγων (από την C_3 κονβερτάση). Συνέπεια της παραπάνω αντίδρασης είναι η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε περισωληναριακή εναπόθεση C_3 και προάγει το σύμπλεγμα $\text{C}_5\text{b-9}$ να παράγει «χημειοπροσελκυστικές» ουσίες ιστικής βλάβης. Παράλληλα η περιοχή του νεφρικού μυελού εξαιτίας ακριβώς της υψηλής συγκέντρωσης NH_4^+ στερείται ευρημάτων συμβατών με φλεγμονή. Η υψηλή συγκέντρωση ουρίας «διαχέει» την κυτταροτοξική επίδραση του συμπληρώματος^{25,26,27,28}.
- Φαίνεται επίσης ότι η κατακράτηση H^+ προκαλεί επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ακόμη πριν εκδηλωθεί η μεταβολική οξέωση με τη δράση μεσολαβητών ενδοθηλίνης και αλδοστερόνης. Αυτό είναι και ο λόγος που η δίαιτα με «αλκαλικό» προσανατολισμό βοηθάει τη διατήρηση του GFR πολύ αποτελεσματικότερα από τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και της αλδοστερόνης²⁹.
- Η αυξημένη νεφρική αποβολή NH_4^+ προκαλεί αποδόμηση αμινοξέων μέσω του πρωτεασώματος της ουμπικουιλίνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξέωσης²⁵.
- Τέλος η αμμωνιογένεση μπορεί από μόνης και απευθείας να προκαλέσει νεφρική βλάβη, προκαλώντας την υπερτροφία των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων²⁵.

Νεφρική βλάβη διαμέσου μηχανισμών διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας έχει περιγραφεί και σε ασθενείς με νεφρική σωληναριακή οξέωση και συνυπάρχουσα λοίμωξη του ουροποιητικού ή αυτοάνοση ηπατική νόσο. Κεντρικό ρόλο έχει η αλληλεπίδραση αντιγόνων και αντισωμάτων με τις γλυκοπρωτεΐνες Tamm-Horsfall του νεφρικού σωληναρίου³⁰. Σε απουσία νεφρικής σωληναριακής οξέωσης η ικανότητα των νεφρών να αυξάνουν στο μέγιστο την οξινοποίηση των ούρων και να επανααρροφώνται HCO_3^- διατηρείται ακόμη και σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι στη μεταβολική οξέωση εμφανίζεται ο

φαύλος κύκλος που εμφανίζεται σ' όλη τη φάση εξέλιξης της ΧΝΝ. Η μεταβολική οξέωση ενεργοποιεί μία σειρά ρυθμιστικών μηχανισμών με ρόλο την αποκατάσταση της οποιασδήποτε διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας, η συνεχής όμως ενεργοποίησή τους προκαλεί περαιτέρω νεφρική βλάβη και συμβάλλει στην επιδείνωση της ΧΝΝ.

5. Κλινική εικόνα

Κλινικά οι ασθενείς με ΧΝΝ διατηρούν ένα επίπεδο HCO_3^- γύρω στο 15 mEq/L σε απουσία άλλων παραγόντων νοσηρότητας. Όπως αναφέρθηκε αρχικά το χάσμα ανιόντων παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων, μέχρι τα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, οπότε και αρχίζει να αυξάνει. Παρά το θετικό ισοζύγιο πρωτονίων σε ασθενείς με ΧΝΝ το pH και τα HCO_3^- παραμένουν σταθερά, αφού το ρόλο του ρυθμιστικού διαλύματος έχει αναλάβει το οστούν³¹.

Οι κλινικές συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΝ είναι οστεοπενία, επιδείνωση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, περιορισμός των εφεδρειών του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και εκσημασμένη «υπερκόπωση» όλων των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οργανισμού. Η τελευταία κάνει τους ασθενείς πιο ευαίσθητους σε οποιαδήποτε οξεία εμφάνιση συνοδού ασθένειας. Παράλληλα παρατηρείται ελάττωση της δραστηριότητας της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα μυοκαρδιακά κύτταρα, εξέλιξη που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με τη μεταβολική οξέωση στη ΧΝΝ είναι διαταραχές στην ομοιόσταση της γλυκόζης, αύξηση της συγκέντρωσης της $\beta_2\text{-μικροσφαιρίνης}$, «χρόνια φλεγμονή» και διαταραχές στη λειτουργία της αυξητικής ορμόνης και του θυρεοειδή³²⁻⁴⁰.

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή στη ΧΝΝ, λόγω ιδιοτεροτήτων, κυριαρχούν οι μελέτες παρατήρησης. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν συνδέσει τη μεταβολική οξέωση με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο. Η παρατήρηση αυτή έχει συσχετιστεί με τις προαναφερθείσες κλινικές συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης. Η φύση όμως αυτών των μελετών και η απουσία άλλων όπου η χορήγηση HCO_3^- έχει ως κύριο καταληκτικό σημείο την επιβίωση των ασθενών αποκλείει επίσημα τη μεταβολική οξέωση ως αίτιο θνητότητας σ' αυτό τον πληθυσμό³¹.

6. Θεραπεία

Η χορήγηση HCO_3^- βοηθά στην σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας σε καταστάσεις πειραματικής ΧΝΝ. Σε πειραματικά μοντέλα ΧΝΝ η χορήγηση HCO_3^- περιόρισε τη σοβαρότητα της διαμεσοσωληναριακής βλάβης, όπως και το ρυθμό επιδείνωσης του GFR⁴¹. Η χρόνια χορήγηση HCO_3^- σε ποντικούς με πολυκυστική νόσο περιόρισε το ρυθμό αύξησης των κύστεων και πρόλαβε την ανάπτυξη διάμεσης φλεγμονής, χρόνιας ίνωσης και περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας⁴². Λίγες μελέτες έχουν εστιάσει στην επίδραση της βελτίωσης της μεταβολικής οξέωσης στη νεφρική λειτουργία ασθενών με ΧΝΝ προτελικού σταδίου⁴³. Σε μικρές μελέτες η χορήγηση από του στόματος HCO_3^- σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ οδήγησε σε ελάττωση του πρωτεϊνικού καταβολισμού και στον περιορισμό επέκτασης της διάμεσης βλάβης⁴⁴.

Τρεις μελέτες, σχετικά πρόσφατες, προσπάθησαν να ασχοληθούν με το παραπάνω ζήτημα (Εικ. 4). Στη μελέτη των Brito-Ashurst και συν. οι ασθενείς με ΧΝΝ που ελάμβαναν HCO_3^- είχαν πιο αργό ρυθμό επιδείνωσης του GFR και λιγότεροι κατέληξαν στο τελικό στάδιο⁴⁵. Επίσης η μελέτη των Phisitkul και συν. κατέδειξε ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με χαμηλό GFR εξαιτίας υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης καθυστέρησε την εξέλιξη της ΧΝΝ⁴⁶.

Το μέγεθος της μεταβολικής οξέωσης με χαμηλό τίτλο HCO_3^- ποικίλλει και όπως ήδη έχει αναφερθεί μπορεί ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ να έχουν ικανοποιητικό επίπεδο HCO_3^- ⁴⁷. Τα διαθέσιμα στοιχεία στη βιβλιογραφία συνηγορούν στο ότι η θεραπεία με HCO_3^- για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2-5 ετών φαίνεται να είναι νεφροπροστατευτική για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου II-IV. Όπως έχει τονιστεί οι μελέτες είναι μικρές, όχι πολυκεντρικές και με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση ώστε μας επιτρέπουν να καταλήξουμε σε ασφαλή και γενικά συμπεράσματα. Μεγαλύτερες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστεί ο πληθυσμός που θα ωφεληθεί περισσότερο από τη θεραπεία, το είδος και ο χρόνος της θεραπείας, ώστε να καθοριστεί η ισορροπία μεταξύ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Table 2. Randomized prospective trials in the use of oral bicarbonate in patients with CKD

Study	Study design	Mean CrCl at baseline	Average serum bicarbonate at baseline	Intervention	Primary end-point
Brito-Ashurst et al.	Prospective, randomized, n=134 f/u- 2 years	20±6	19.8±2.2	Oral Sodium bicarbonate 1.82 ±/ 0.80g/d	Control vs intervention group: Decline in CrCl- 5.93 vs 1.88ml/min per 1.73 meter square (p<.0001) ESRD-33% vs 6.5% (p<.001)
Phisitkul et al.	Prospective, n=59 f/u- 2 years	33±4	20.7±1	Sodium citrate 1 meq/kg body weight in 3 divided doses	Control vs intervention group: Yearly rate of decline of eGFR: -3.79±/0.3 vs -1.6 ±/0.13 ml/min/year (p<.0001) eGFR cystatin C:-4.38±/0.98 vs -1.82±/0.08ml/min/year (p<0.0001)
Mahajan et al.	Prospective randomized, n=120 f/u- 5 years	75.6-3±/6	26.2±/0.8	Sodium bicarbonate 0.5meq/kg lean body weight vs Sodium chloride 0.5meq/kg lean body weight vs Placebo	Yearly decline of eGFR: Placebo vs Sodium bicarbonate: -2.13±/0.19 vs -1.47±/0.19ml/min per year, p=.014 Sodium chloride vs Sodium bicarbonate: -2.05±/0.19vs-1.47 ±/0.19ml/min per year, p=.029 Yearly decline of eGFR cystatin C- Placebo vs Sodium bicarbonate: -2.37±/0.20 vs -1.34 ±/0.20ml/min per year, p=.0003 Sodium chloride vs Sodium bicarbonate: -2.19 ±/0.20 vs -1.34±/0.20ml/min per year, p=.003 Placebo vs sodium chloride-p=ns

CrCl: Creatinine clearance in ml/min/1.73 meter square; f/u: follow up; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Εικόνα 4. Τυχαίοποιημένες, προοπτικές μελέτες για τη χρήση διττανθρακικών από το στόμα σε ασθενείς με ΧΝΝ (δεδομένα από το άρθρο Ortega LM, Arora S. *Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options.* Nefrologia 2012;32(6):724-30).

7. Συμπέρασμα

Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται νωρίς σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μπορεί να σχετίζεται με περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, πιθανότατα εξαιτίας ενεργοποίησης ανοσολογικών μηχανισμών και αυξημένη θνητότητα λόγω πρωτεϊνικού καταβολισμού. Η χορήγηση HCO_3^- είναι μία θεραπευτική επιλογή εύκολη, οικονομική και χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Αν επιβεβαιωθεί από μελλοντικές μελέτες-που είναι αναγκαίο να οργανωθούν- η χορήγηση HCO_3^- μπορεί να αποτελέσει ένα από τα όπλα για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ.

8. Βιβλιογραφία

1. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-82.
2. Γριβέας Ι. Χρόνια Νεφρική Νόσος: Από την πρωτοβάθμια στην δευτεροβάθμια φροντίδα. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26(4): 303-309.
3. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80(1): 93-104.
4. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 193-202.
5. Stringer S, Sharma P, Dutton M, et al. The natural history of, and risk factors for progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol. *BMC Nephrology* 2013; 14: 95.
6. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2625-2630.
7. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med* 1972; 286: 1093-1099.
8. Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, Epstein M, Bourgoignie JJ, Light A. "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 1287-1293.
9. Eddy AA, Schnaper HW. Nephrotic syndrome: from the simple to the complex. *Semin Nephrol* 1998; 18: 295-316.
10. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404-419.
11. Marcussen N. A tubular glomeruli and the structural basis for chronic renal failure. *Lab Invest* 1992; 66: 265-284.
12. Komers R, Meyer TW, Anderson S. Pathophysiology and nephron adaptation in chronic kidney disease. In: Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BM, Neilson EG et al (eds) *Schrier's diseases of the kidney and urinary tract*, 2013; 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.p. 2214-2237.
13. Relman AS. Renal acidosis and renal excretion of acid in health and disease. *Adv Intern Med* 1964; 12: 295-347.

14. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-1237.
15. Widmer B, Gehardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolytes and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. *Arch Int Med* 1979; 139: 1099-1102.
16. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-247.
17. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.
18. Sabatini S, Kutzman NA. Enzyme activity in obstructive uropathy: Basis for salt wastage and the acidification defect. *Kidney Int* 1990; 37: 79-84.
19. Tizianello A, Ferrari GD, Garibotto G, Gurreri G, Robaudo C. Renal metabolism of amino acids in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65: 1162-1173.
20. Lameire N, Matthys E. Influence of progressive salt restriction on urinary bicarbonate wasting in uremic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 151-158.
21. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 30: 546-554.
22. Gadola L, Noboa O, Marquez MN, et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-1230.
23. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology* 2005; 10(Suppl): A248. Ref Type: Abstract.
24. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.
25. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907-914.
26. Ortega LM, Arora S. Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options. *Nefrologia* 2012; 32(6): 724-730.
27. Chodanican MC, Julin C. Angiotensin II stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1991; 260: 16-27.
28. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic

tubulo-Interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C₃. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.

29. Halperin ML, Eithier JH, Kamel KS. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: Benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 267-271.

30. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 654-657.

31. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78: 1128-1135.

32. Tsantoulas DC, McFarlane IG, Portman B, Eddelston ALWF, Williams R. Cell mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. *Br Med J* 1974; 4: 491-494.

33. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3056-3062.

34. Lemann J, Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-1614.

35. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991; 39: 9-26.

36. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-1040.

37. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012; 125: 677-684.

38. v Greenberg AJ, McNamara H, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69: 610-618.

39. Tuso PJ, Nissenson AR, Danovitch GM. Electrolyte disorders in chronic renal failure. In: Narins RG (ed). *Maxwell & Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994, p.p. 1195-1211.

40. Levin ML, Rector FC, Jr, Seldin DW. The effects of chronic hy-

pokalaemia, hyponatraemia, and acid-base alterations on erythrocyte sodium transport. Clin Sci 1972; 43: 251-263.

41. Brown RH, Jr, Cohen I, Noble D. The interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. J Physiol 1978; 282: 345-352.

42. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int 1972; 1: 375-389.

43. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. J Clin Invest 1985; 76: 667-675.

44. Torres VE, Cowley BDJ, Branden MG, Yoshida I, Gattone VH. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. Exp Nephrol 2001; 9: 171-180.

45. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson P. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. Cochrane Data Base Syst Rev(1): 2007, CD001890.

46. Rustom R, Grime JS, Costigan M, et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. Ren Fail 1998; 20: 371-82.

47. Brito-Ashurst ID, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoop MM. Bicarbonate supplementation slows progression of ckd and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2075-84.

48. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. Kidney Int 2010; 77: 617-623.

49. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1986; 8: 98-104.

Ερωτήσεις

1. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στη ΧΝΝ:

- α) Είναι μεσολαβητής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας;
- β) Επιδεινώνεται από την οξέωση;
- γ) Στερείται ευρημάτων συμβατών με τη φλεγμονή ο νεφρικός μυελός;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

2. Σε απουσία οποιασδήποτε παρέμβασης, η εξέλιξη της ΧΝΝ:

- α) Αναστέλλεται από την παρουσία οξέωσης;
- β) Είναι γραμμική σε σχέση με το χρόνο;
- γ) Δεν επηρεάζεται από την αρτηριακή πίεση;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

3. Σωστό είναι:

- α) Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται συνήθως νωρίς στη ΧΝΝ;
- β) Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται σε προχωρημένη ΧΝΝ;
- γ) Τίποτα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;
- δ) Η μεταβολική οξέωση μπορεί και να λείπει σε ΧΝΝ;

4. Κύριο ρόλο στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΝ έχει:

- α) Η υπερκαλιαιμία;
- β) Η αμμωνιογένεση;
- γ) Α και Β;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

5. Η μεταβολική οξέωση:

- α) Δεν σχετίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ;
- β) Έχει άμεση σχέση με το μέγεθος των νεφρών;
- γ) Εμφανίζεται μαζί με αναιμία;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. β
- 3. α
- 4. γ
- 5. δ

Παθοφυσιολογία, διάγνωση και διαφορική διάγνωση των νεφροσωληναριακών οξέώσεων

Δημήτριος Πετράς

Διευθυντήσντῆς Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο»

Περιεχόμενα

- 1. Εισαγωγή**
- 2. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I (άπω ΝΣΟ)**
 - 2.1. Αίτια**
 - 2.2. Παθοφυσιολογία άπω ΝΣΟ**
 - 2.3. Διάγνωση άπω ΝΣΟ**
 - 2.4. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα άπω ΝΣΟ**
 - 2.5. Θεραπεία άπω ΝΣΟ**
- 3. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 2 (εγγύς ΝΣΟ)**
 - 3.1. Αίτια**
 - 3.2. Παθοφυσιολογία**
 - 3.3. Διάγνωση**
 - 3.4. Κλινική εικόνα- Εργαστηριακά ευρήματα**
 - 3.5. Θεραπεία**
- 4. Νεφροσωληναριακή Οξέωση τύπου 4**
 - 4.1. Αίτια**
 - 4.2. Παθοφυσιολογία**
 - 4.3. Διάγνωση**
 - 4.4. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα**
 - 4.5. Θεραπεία**
- 5. Βιβλιογραφία**

Κύρια σημεία

- Οι ΝΣΟ αποτελούν σύνδρομα στα οποία κύριο χαρακτηριστικό είναι η μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων
- Οφείλονται σε βλάβες τμημάτων του σωληναρίου, όπου γίνεται η ρύθμιση της οξινοποίησης των ούρων, αλλά και της οξεοβασικής ισορροπίας
- Είναι λιγότερο συχνές στους ενήλικες και πιο συχνές στα παιδιά
- Οι κύριοι τύποι της ΝΣΟ είναι ο τύπος 1 (άπω σωληναριακή οξέωση), ο τύπος

2 (εγγύς σωληναριακή οξέωση) και ο τύπος 4

- Επιπλέον στα βρέφη υπάρχει και ο τύπος 3 (μικτός τύπος, εγγύς-άπω)
- Στην άπω ΝΣΟ (τύπου 1) η διαταραχή εντοπίζεται στον άπω νεφρώνα, όπου υπάρχει μειωμένη ικανότητα του σωληναρίου να πετύχει το μέγιστο επίπεδο οξινοποίησης των ούρων, με αποτέλεσμα να μην αποβάλλεται το ημερήσιο φορτίο οξέων
- Το pH των ούρων στην άπω ΝΣΟ παραμένει $>5,5$ στους ενήλικες και $>5,6$ στα παιδιά, παρά την ύπαρξη οξαιμίας
- Η απώλεια Na^+ οδηγεί σε μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης με επακόλουθο την υποκαλαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
- Ασθενείς με άπω ΝΣΟ παρουσιάζουν νεφρολιθίαση ή νεφρασβέσωση όταν συνυπάρχει υπερασβεστιουρία και αλκαλικά ούρα
- Θεραπευτικά στην άπω ΝΣΟ η ημερήσια χορήγηση HCO_3^- είναι επαρκής
- Η εγγύς ΝΣΟ οφείλεται σε διαταραχή που συμβαίνει στην οξινοποίηση των ούρων στο εγγύς σωληνάριο, όπου δεν επαναρροφώνται τα HCO_3^-
- Το pH των ούρων στην εγγύς ΝΣΟ είναι αρχικά $>5,5$, αλλά όταν τα HCO_3^- στον ορό σταθεροποιηθούν γύρω στα $15-18 \text{ mEq/L}$ τα ούρα μπορεί να γίνουν όξινα ($\text{pH} < 5,0$)
- Η απώλεια HCO_3^- στα ούρα στην εγγύς ΝΣΟ οδηγεί σε ταυτόχρονη απώλεια ιόντων Na^+ και K^+ , με συνέπεια την υπογκαιμία, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης με τελικό αποτέλεσμα υποκαλαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
- Τα 2/3 των ασθενών με εγγύς ΝΣΟ έχουν ραχίτιδα (παιδιά) ή οστεομαλακία (ενήλικες)
- Στην εγγύς ΝΣΟ θεραπευτικά συστήνεται η καθημερινή χορήγηση των HCO_3^- που «χάνονται» από τη μειωμένη επαναρρόφηση
- Η ΝΣΟ τύπου 4 οφείλεται σε ανεπάρκεια της αλδοστερόνης ή σε αντίσταση των σωληναριακών κυττάρων στη δράση της
- Ασθενείς με ΝΣΟ τύπου 4 μπορούν να μειώσουν το pH των ούρων κάτω από 5,5
- Η ΝΣΟ τύπου 4 έχει χαρακτηριστικά υπερκαλαιμίας και για το λόγο αυτό χρειάζεται συχνά να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλες αιτίες υπερκαλαιμίας
- Ο σακχαρώδης διαβήτης με ΧΝΑ είναι η συχνότερη αιτία ΝΣΟ τύπου 4 (υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός)
- Η θεραπεία της ΝΣΟ τύπου 4 αφορά κυρίως στην αντιμετώπιση της υπερκαλαιμίας, που περιλαμβάνει τον διαιτητικό περιορισμό του K^+ , τη χορήγηση διουρητικού (αγκύλης ή θειαζιδικού) ή ιοντανταλλακτικής ρητίνης (kayexalate)
- Ορισμένοι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου 4 (όσοι δεν εμφανίζουν οίδημα και δεν πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση) χρήζουν μεγάλες δόσεις αλατοκορτικοειδών

1. Εισαγωγή

Όπως είναι γνωστό τα βασικά δομικά συστατικά του νεφρού είναι το σπείραμα και τα νεφρικά σωληνάρια. Στο σπείραμα γίνεται η διήθηση και ο σχηματισμός του πύρουρου, ενώ στα νεφρικά σωληνάρια γίνεται η επεξεργασία του πύρουρου και ο σχηματισμός των ούρων. Η σωστή λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων είναι απαραίτητη, εκτός των άλλων, για την ηλεκτρολυτική και οξεοβασική ισορροπία.

Ο όρος νεφροσωληνιακή οξέωση (ΝΣΟ) περιλαμβάνει σύνδρομο διαταραχών της σωληνιακής μεταφοράς, ανόμοια μεταξύ τους, τα οποία έχουν ως κοινό παρονομαστή τη μεταβολική οξέωση, η οποία είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Έχουν περιγραφεί 4 συνολικά τύποι ΝΣΟ. Η άπω ή κλασική ΝΣΟ (τύπου 1) που χαρακτηρίζεται από αδυναμία μείωσης του pH των ούρων, παρά την παρουσία σημαντικού βαθμού οξέωσης, που όμως συνδυάζεται με ελάχιστη αποβολή HCO_3^- . Η εγγύς ΝΣΟ (τύπου 2) που χαρακτηρίζεται από μεγάλη απώλεια HCO_3^- , ενώ οι νεφροί διατηρούν την ικανότητα μείωσης του pH των ούρων, όταν τα HCO_3^- του ορού βρίσκονται κάτω από κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο. Η ΝΣΟ τύπου 3 αποτελεί την κατάσταση κατά την οποία οι ασθενείς ενώ χάνουν HCO_3^- στα ούρα έχουν ταυτόχρονα και αδυναμία να μειώσουν το pH τους, αποτελώντας έτσι ένα πρότυπο μικτής βλάβης (εγγύς και άπω). Παρατηρείται συνήθως στα βρέφη ως ένα σπάνιο αυτοσωματικό σύνδρομο και οφείλεται σε έλλειψη καρβονικής ανυδράσης II. Η ΝΣΟ τύπου 4 είναι αυτή που σχετίζεται με έλλειψη ή αντίσταση στην αλδοστερόνη, έχει περιγραφεί ως ΝΣΟ με υπερκαλιαιμία και χαρακτηρίζεται από δυνατότητα μείωσης του pH των ούρων κάτω από 5,5 και σε αντίθεση με τη ΝΣΟ τύπου II οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν απώλεια HCO_3^- στα ούρα.

Η συχνότητα της ΝΣΟ είναι μικρή. Είναι πιο συχνή στα παιδιά και λιγότερη συχνή στους ενήλικες (ιδίως ως δευτεροπαθής μορφή). Ανάλογα με το βαθμό διαταραχής της βλάβης, η οξέωση θα επηρεάσει την ηλεκτρολυτική ισορροπία (κυρίως του K^+), αλλά και το μεταβολισμό των οστών, μιας και ο οστικός ιστός αποτελεί τον κυριότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας (σε μακροχρόνια βάση).

Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν οι τρεις κύριοι τύποι ΝΣΟ που απαντούν στους ενήλικες.

2. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 1 (άπω ΝΣΟ)

2.1. Αίτια

Οι κυριότερες αιτίες της άπω ΝΣΟ στους ενήλικες είναι αυτοάνοσα νοσήματα (λ.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjogren κ.ά) και η αυξημένη απέκκριση Ca^{2+} στα ούρα. Πολλές φορές η άπω ΝΣΟ είναι η πρώτη εμφάνιση ενός συστηματικού νοσήματος. Αυτό ισχύει κυρίως για το σύνδρομο Sjogren.

Αντίθετα, στα παιδιά οι κληρονομικές μορφές ΝΣΟ είναι οι πιο συχνές. Γενετικές μεταλλάξεις στο μεταφορέα $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ στη βασικοπλάγια μεμβράνη, αλλά και μεταλλάξεις στη σωληναριακή μεταφορά του H^+ έχουν παρατηρηθεί.

Φάρμακα και τοξίνες μπορεί να προκαλέσουν άπω ΝΣΟ, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Τα πιο γνωστά παραδείγματα είναι το χημειοθεραπευτικό ιφωσφαμίδη (ανάλογο της κυκλοφωσφαμίδης) και η εισπνοή τολουενίου (συστατικό που χρησιμοποιείται ως διαλυτικό χρωμάτων). Στην **εικόνα 1** συνοψίζονται όλα τα γνωστά αίτια άπω ΝΣΟ.

Πρωτοπαθή
Ιδιοπαθή
Οικογενή
Αυτοσωματικό επικρατούν (κυρίως λόγω μεταλλάξεων που δημιουργούν βλάβη στον μεταφορέα ανιόντων στον άπω νεφρώνα)
Αυτοσωματικό υπολειπόμενο (κυρίως λόγω μεταλλάξεων που δημιουργούν βλάβη στην H^+ -ΑΤΡάση στον άπω νεφρώνα)
Δευτεροπαθή
Αυτοάνοσα νοσήματα
Σύνδρομο Sjogren
Αυτοάνοση ηπατίτιδα / πρωτοπαθή χολική κίρρωση
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (μπορεί να είναι υπερκαλσιμική)
Ρευματοειδή αρθρίτιδα
Φάρμακα
Ιφωσφαμίδη
Αμφοτερικίνη-B
Λίθιο
Εισπνοή τολουενίου
Καταστάσεις υπερασβεστιουρίας
Υπερπαραθυρεοειδισμός
Δηλητηρίαση από βιταμίνη D ₃
Σαρκοείδωση

Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία
Διάφορες άλλες αιτίες
Σπογγώδης νεφρός
Αποφρακτική ουροπάθεια
Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος
Νόσος Wilson

Εικόνα 1: Αίτια άπω ΝΣΟ

2.2. Παθοφυσιολογία άπω ΝΣΟ

Η άπω ΝΣΟ οφείλεται σε διαταραχές της οξινοποίησης των ούρων στον άπω νεφρώνα. Όπως είναι γνωστό η τελική οξινοποίηση των ούρων γίνεται στον άπω νεφρώνα και συγκεκριμένα από τα α-εμβόλιμα κύτταρα (που έχουν την αντλία H^+ -ΑΤΡάση στην αυλική επιφάνειά τους). Στη διαδικασία συμμετέχουν και τα θεμέλια κύτταρα (που υπάρχουν κι αυτά στον άπω νεφρώνα), όπου συντελείται επανάρροφηση Na^+ , γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικού δυναμικού που διευκολύνει την έκκριση H^+ .

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δημιουργούν την άπω ΝΣΟ είναι:

- μία άμεση διαταραχή της έκκρισης H^+ από την H^+ -ΑΤΡάση των εμβολίων κυττάρων (αποτελεί την πιο συχνή αιτία),
- μία αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των σωληναρίων, η οποία επιτρέπει την προς τα πίσω διαφυγή των H^+ ή και των HCO_3^- και
- μία πρωτοπαθής διαταραχή στη μεταφορά του Na^+ (αφού φυσιολογικά αυτή προκαλεί ηλεκτρική κλίση, που διευκολύνει την έκκριση H^+).

Κάθε ένας από τους μηχανισμούς αυτούς συμβάλλει, ώστε τελικά να υπάρχει μειονεκτική αποβολή των H^+ .

2.3. Διάγνωση άπω ΝΣΟ

Υπόνοια της άπω ΝΣΟ τίθεται σε κάθε ενήλικα ασθενή με υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, που έχει pH ούρων $>5,5$ και σε κάθε παιδί με pH ούρων $>5,6$ (σχετικά αλκαλικά ούρα, παρά την υπάρχουσα οξέωση). Οι ασθενείς με άπω ΝΣΟ δεν μπορούν να μειώσουν το pH των ούρων $<5,5$

και συνήθως όχι <6 . Επίσης το χάσμα ανιόντων των ούρων ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-(Cl⁻), που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι αρνητικό, λόγω της ύπαρξης NH_4^+ στα ούρα, μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ΝΣΟ. Θετικό χάσμα ανιόντων των ούρων δείχνει μειωμένη παραγωγή NH_4^+ από τους νεφρούς και άρα την παρουσία μιας άπω ΝΣΟ. Στη διαφορική διάγνωση της εγγύς από την άπω ΝΣΟ η μέτρηση του pH των πρωινών ούρων είναι σημαντική για την εκτίμηση της νεφρικής ικανότητας οξינוποίησης των ούρων. Στην άπω ΝΣΟ είναι σταθερά υψηλό ($>5,5$). Αλκαλικό pH ούρων ($>5,5$) επί παρουσίας συστηματικής μεταβολικής οξέωσης (HCO_3^- ορού $<17,5$ mEq/L) και pH αίματος $<7,4$ υποδηλώνει άπω ΝΣΟ (στην εγγύς ΝΣΟ το pH των ούρων πρέπει να είναι $<5,5$).

2.4. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα άπω ΝΣΟ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της άπω ΝΣΟ εξαρτώνται από τον τύπο της νόσου, τη σοβαρότητά της και από το αν είναι επίκτητη ή κληρονομική. Οι *ενήλικες* ασθενείς με άπω ΝΣΟ συνήθως παρουσιάζονται ασυμπτωματικοί ή με εικόνα μυοσκελετικών διαταραχών, μεταβολικής οστικής νόσου, μυικής αδυναμίας, καθυστέρησης της ανάπτυξης ή με νεφρασβέστωση. Το 50% από τους ασθενείς έχει την εικόνα αυτή και το υπόλοιπο 50% παρουσιάζεται με νεφρολιθίαση. Τα συμπτώματα οφείλονται στη δράση της οξέωσης στα οστά (οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα), στην υποκαλιαιμία (αδυναμία, κόπωση, αναπνευστική δυσχέρεια) και στη λιθίαση του νεφρού (αιματοουρία, νεφρική ανεπάρκεια).

Ειδικότερα ορισμένοι ασθενείς με άπω ΝΣΟ παραμένουν ασυμπτωματικοί έως την εφηβεία ή την ενηλικίωση, ενώ άλλοι μπορεί να έχουν επηρεαστεί σημαντικά και να έχουν εκδηλώσεις κατά τη νηπιακή ηλικία, με διαταραχή της ανάπτυξης και με πρώιμη νεφρασβέστωση, η οποία προκαλεί τελικά νεφρική ανεπάρκεια. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της άπω ΝΣΟ και αναδεικνύει γιατί η διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία (που είναι τόσο απλή) είναι ιδιαίτερης σημασίας. Ασθενείς που διαγιγνώσκονται έγκαιρα και λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία δεν θα εμφανίσουν ΧΝΑ.

Στα παιδιά κυρίαρχες εκδηλώσεις αποτελούν η καθυστέρηση της ανάπτυξης (κοντό ανάστημα) και αυτές της υποκαλιαιμίας. Και οι δύο μορφές (κληρονομική και επίκτητη) έχουν υποκαλιαιμία, η οποία εκδηλώνεται με

μυικούς πόνους, χαλαρά παράλυση, καταστολή του αναπνευστικού και διαταραχές του ρυθμού, ωστόσο αυτές τείνουν να είναι σοβαρότερες στην υπολειπόμενη. Η εγγύς μυική αδυναμία και η υποκαλσιμική παράλυση είναι οι εκδηλώσεις με τις οποίες εμφανίζεται, ενώ δυσκολίες στην ούρηση είναι οι κυρίαρχες εκδηλώσεις των παιδιών. Η αυτοσωματική επικρατούσα άπω ΝΣΟ χαρακτηρίζεται από ανθεκτική στη θεραπεία ραχίτιδα (δεν διαπιστώνεται σε παιδιά που λαμβάνουν υψηλές δόσεις αλκάλων από τη βρεφική ηλικία), οστικά άλγη και βάδισμα πάπιας. Η νεφρασβέσωση (οδηγεί σε ΧΝΑ), η νεφρολιθίαση, οι νεφρικοί κωλικοί, η πολυιδιψία, η πολουρία (εξαιτίας της πολυιδιψίας και της μείωσης του K^+ στο διάμεσο χώρο που δρουν συνδυαστικά) και η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (έμετοι και διάρροιες) αποτελούν επίσης κυρίαρχα χαρακτηριστικά της. Η πυελονεφρίτιδα είναι συχνό πρόβλημα και εκριζώνεται πολύ δύσκολα.

Εργαστηριακά εκτός από την οξέωση διαπιστώνεται υποκαλσιμία (αν και υπάρχουν και περιπτώσεις με υπερκαλσιμία) υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία, υπερφωσφατουρία, υποκιτρουρία και υψηλό pH ούρων.

2.5. Θεραπεία άπω ΝΣΟ

Σκοπός της θεραπείας της άπω ΝΣΟ δεν είναι μόνο η διόρθωση της βιοχημικής διαταραχής, αλλά επίσης και η βελτίωση της ανάπτυξης των παιδιών και η αποτροπή της λιθίασης των νεφρών και των σκελετικών διαταραχών της νόσου. Αν η άπω ΝΣΟ οφείλεται σε φάρμακα ή είναι δευτεροπαθής, τότε πρέπει να διακόπτεται το υπεύθυνο φάρμακο και να αντιμετωπίζεται η νόσος που την προκάλεσε. Όταν αυτό δεν είναι δυνατό να γίνει, οι θεραπευτικοί στόχοι περιορίζονται στην αντιμετώπιση της υποκαλσιμίας και της οξέωσης.

Η υποκαλσιμία μπορεί να είναι σημαντικού βαθμού, οπότε η χορήγηση HCO_3^- μπορεί να την επιδεινώσει (οι ανάγκες σε K^+ αυξάνονται με τη διόρθωση της οξέωσης). Γι' αυτό πρέπει πρώτα να αντιμετωπίζεται η υποκαλσιμία και στη συνέχεια η οξέωση. Όταν αποκατασταθούν τα επίπεδα του K^+ στον ορό, μόνη η χορήγηση $NaHCO_3$ αποτελεί συχνά αρκετά ικανοποιητική θεραπεία, αφού η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου μειώνει την παραγωγή αλδοστερόνης και φυσικά διακόπτει την απώλεια του K^+ δια των νεφρών.

Η θεραπεία με αλκάλεια παρέχει επαρκή βάση για την εξουδετέρωση των οξέων που παράγονται καθημερινά, γι' αυτό και θεωρείται ότι η απάντηση της άπω ΝΣΟ είναι γρήγορη και εύκολη. Σε περιπτώσεις όπου τα HCO_3^- του αίματος είναι γύρω στα 22 mEq/L, δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση επιπλέον ποσοτήτων αλκάλων. Γενικά χορήγηση NaHCO_3 σε *ενήλικες*, σε ποσότητα ίση μ' αυτή των H^+ που παράγεται καθημερινά (~1 mEq/kgΣΒ) από το στόμα, διαιρεμένη σε 2-4 δόσεις (σε παιδιά συνήθως χρειάζεται δόση 2 mEq/kgΣΒ/24ωρο). Σε *βρέφη* για να διατηρηθεί σταθερή η διόρθωση της οξέωσης ορισμένοι θεωρούν ότι είναι απαραίτητη δόση 4 mEq/kgΣΒ/24ωρο (από 4-14 mEq/kgΣΒ), εξαιτίας της συνεχιζόμενης ανάπτυξης των οστών και της μειωμένης επαναρροφητικής δυνατότητας των σωληναρίων τους για τα HCO_3^- . Η μεγάλη διακύμανση των τιμών οφείλεται στη μη συμμόρφωση των ασθενών στις οδηγίες ή σχετίζεται με την απώλεια HCO_3^- σε νεαρότερους ασθενείς. Με την αγωγή αυτή τα παιδιά μπορούν να συνεχίσουν να αναπτύσσονται, ελαχιστοποιείται η νεφρολιθίαση και η νεφρασβέστωση και πιθανά διατηρείται η νεφρική τους λειτουργία. Η χορήγηση από το στόμα NaHCO_3 (1 δισκίο έχει 8 mEq HCO_3^-) είναι αποτελεσματική, αλλά πολλές φορές προκαλεί γαστρικό φόρτο και ερυγές. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να προτιμώνται άλλες παρόμοιες συσκευασίες που υπάρχουν στο εμπόριο (πολλές από αυτές περιέχουν και κιτρικά).

Ένας ακόμη στόχος της θεραπείας είναι και η πρόληψη της οστεομαλακίας, της ραχίτιδας (αν υπάρχει κατά τη διάγνωση της άπω ΝΣΟ, απαντά πολύ λίγο στη θεραπεία), αλλά και του νανισμού. Όταν αποκαθίσταται ικανοποιητικά η οξέωση, βελτιώνεται και η ανάπτυξη των παιδιών ακόμη και σε περιπτώσεις με σοβαρό νανισμό. Η χορήγηση βιταμίνης D_3 συστήνεται, αν δεν υπάρχει ικανοποιητική ανάπτυξη και αν υπάρχει οστική αφαλάτωση. Η οστεομαλακία και η ραχίτιδα αντιμετωπίζονται και με δίαιτα πλούσια σε Ca^{2+} και μεγάλες δόσεις βιταμίνης D_3 .

Άλατα κιτρικών διορθώνουν την υποκιτρουρία και εμποδίζουν τη νεφρολιθίαση. Το οργανικό αυτό οξύ διορθώνει και τη μεταβολική οξέωση και έτσι μειώνει την αποβολή Ca^{2+} στα ούρα. Η τροποποίηση λοιπόν της διαίτας είναι ωφέλιμη στην πλειονότητα των ασθενών με νεφρολιθίαση. Αυτή περιλαμβάνει την αυξημένη πρόσληψη υγρών και φρούτων που περιέχουν κιτρικά, τη φυσιολογική κατανάλωση Ca^{2+} και περιορισμό του Na^+ της τροφής, των οξαλικών, των ζωικών τροφών και της φρουκτόζης.

Η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει δείχτει ότι αυξάνει σημαντικά την αποβολή των κιτρικών σε ασθενείς με υποκιτρουρία και σχηματισμό λίθων.

Στις δευτεροπαθείς μορφές άπω ΝΣΟ η θεραπεία της υποκείμενης νόσου, όπως λ.χ. σε συστηματικό ερυθηματώδη λύκο μπορεί να βελτιώσει τη ΝΣΟ.

3. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 2 (εγγύς ΝΣΟ)

3.1. Αίτια

Τα κυριότερα αίτια της εγγύς ΝΣΟ είναι:

- πρωτοπαθή,
- μεταβιβαζόμενα γενετικά (κυστίωση, νόσος Wilson, τυροσιναιμία, σύνδρομο Fanconi κ.ά),
- διαταραχές που σχετίζονται με χρόνια υπασβεστιαμία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ανεπάρκεια βιταμίνης D₃ κ.ά),
- φάρμακα ή τοξίνες που αναστέλουν την καρβονική ανυδράση (συνήθως ακεταζολαμίδη, ιφωσφαμίδη, ληξιπρόθεσμη τετρακυκλίνη, σουλφοναμίδες, στρεπτοζοσίνη κ.ά),
- διάφορες νόσοι και καταστάσεις (αμυλοείδωση, μυελώδης κυστική νόσος του νεφρού, *σύνδρομο Sjögren*, νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία κ.ά) και
- πολλαπλό μυέλωμα (εξαιτίας τοξικής βλάβης που προκαλούν οι ελαφρές αλυσοί, γι' αυτό και ονομάζεται νεφροπάθεια ελαφρών αλυσών).

Η εγγύς ΝΣΟ μπορεί να εκδηλωθεί ως μεμονωμένη διαταραχή ή να συνυπάρχει μαζί με άλλες σωληναριακές διαταραχές, αφού η ίδια αντλία έκκρισης H⁺ είναι απαραίτητη για την επαναρρόφηση πρωτεϊνών μικρού ΜΒ, αμινοξέων, PO₄³⁻, ουρικού και γλυκόζης. Ασθενείς με γενικευμένη διαταραχή της εγγύς επαναρροφητικής ικανότητας των σωληναρίων παρουσιάζουν το γνωστό σύνδρομο Fanconi (οφείλεται στην έλλειψη ATP που είναι απαραίτητο για τη λειτουργία της Na⁺-K⁺-ATPάσης), το οποίο χαρακτηρίζεται από φωσφατουρία, γλυκοζουρία, αμινοξουρία και ουρικοζουρία. Αυτή η κατάσταση είναι αρκετά συχνή στα παιδιά, όπου αρ-

κετά συχνά η εγγύς ΝΣΟ εμφανίζεται μαζί με σύνδρομο Fanconi.

Στην **εικόνα 2** συνοψίζονται όλα τα γνωστά αίτια εγγύς ΝΣΟ.

Πρωτοπαθή
Ιδιοπαθή
Οικογενή
Με υπολειπόμενο χαρακτήρα (διαταραχή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$)
Με υπολειπόμενο χαρακτήρα (ανεπάρκεια καρβονικής ανυδράσης τύπου 2)
Κυστίνωση
Τυροσιναιμία
Κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη
Γαλακτοζαιμία
Νόσος αποθηκών γλυκογόνου τύπου 1
Νόσος Wilson
Σύνδρομο Lowe
Επίκτητες διαταραχές
Φάρμακα
Ιφωσφαμίδη
Τενοφοβίρη
Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (ακεταζολαμίδη)
Αμινογλυκοσίδες
Δυσπρωτεϊναιμίες
Αμυλοείδωση
Πολλαπλό μυέλωμα/νόσος ελαφρών αλύσεων
Βαρέα μέταλλα
Μόλυβδος
Κάδμιο
Υδράργυρος
Χαλκός
Ανεπάρκεια βιταμίνης D ₃
Μεταμόσχευση νεφρού
Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

Εικόνα 2: Αίτια εγγύς ΝΣΟ

3.2. Παθοφυσιολογία

Η εγγύς ΝΣΟ οφείλεται στην αδυναμία του εγγύς σωληναρίου να επαναρροφήσει την διηθούμενη ποσότητα HCO_3^- με αποτέλεσμα διττανθρακούρια και υποκαλιαϊμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Φυσιολογικά η επαναρρόφηση των HCO_3^- συμβαίνει κυρίως στα εγγύς σωληνάκια. Τα άτομα με φυσιολογικό ενδαγγειακό όγκο, επαναρροφούν ουσιαστικά όλα τα HCO_3^- που διηθούνται (~24-26 mEq/L), με αποτέλεσμα το pH των ούρων να

είναι ιδιαίτερα όξινο ($\text{pH} < 7,38$). Η διαπίστωση κάποιας ποσότητας HCO_3^- στα ούρα αποτελεί ένδειξη ύπαρξης διαταραχής στην επαναρρόφησή τους και επειδή η μεγαλύτερη ποσότητα επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάκια, κάθε διαταραχή της επαναρρόφησης αναφέρεται σ' αυτά. Στις καταστάσεις αυτές για να είναι ικανοί οι νεφροί να επαναρροφήσουν πλήρως τη διηθούμενη ποσότητα, θα πρέπει τα επίπεδά τους στο αίμα να είναι κατώτερα από τα φυσιολογικά (λ.χ. $< 20 \text{ mEq/L}$). Αν και η μεγάλη απώλεια HCO_3^- από τα εγγύς σωληνάκια οδηγεί στην εμφάνιση συστηματικής μεταβολικής οξέωσης, ο βαθμός της μετριάζεται ιδιαίτερα από την ικανότητα των άπω σωληναρίων να αποβάλλουν H^+ . Μαζί με τα HCO_3^- χάνονται και τα συνοδά κατιόντα (K^+ ή Na^+), με αποτέλεσμα την οξέωση, την υπογκαιμία, αλλά και την υποκαλιαιμία. Όταν τα HCO_3^- του ορού μειωθούν σε επίπεδα που να είναι δυνατή η επαναρρόφησή τους από τα εγγύς σωληνάκια, όλη η ποσότητα των HCO_3^- που διηθείται επαναρροφάται και εγκαθίσταται πλέον μία νέα κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή η οξινοποίηση των ούρων αποκαθίσταται και το καθημερινό φορτίο οξέων μπορεί τώρα πλέον να εκκριθεί. Η σταθερή αυτή κατάσταση παρατηρείται όταν τα HCO_3^- στο αίμα κυμαίνονται από $12-18 \text{ mEq/L}$.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δημιουργούν την άπω ΝΣΟ είναι:

- διαταραχή της έκκρισης H^+ στα εγγύς σωληνάκια, είτε εξαιτίας βλάβης του Na^+-H^+ -αντιμεταφορέα, είτε της H^+ -ΑΤΡάσης,
- διαταραχή της καρβονικής ανυδράσης (κυτταροπλασματικής ή αυλικής), είτε λόγω μειωμένης παραγωγής, είτε λόγω αναστολής της και
- διαταραχή του $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ συμμεταφορέα (NBC), ο οποίος συμβάλλει στη μετακίνηση των HCO_3^- από τα κύτταρα προς τον περισωληναρικό χώρο.

3.3. Διάγνωση

Η εγγύς ΝΣΟ διαγιγνώσκεται δυσκολότερα σε σύγκριση με την άπω, εξαιτίας του ότι οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν πολλά κλινικά ευρήματα και έχουν την ικανότητα, όπως προαναφέρθηκε, να οξινοποιούν τα ούρα, όταν βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση.

Η υποψία για τη διάγνωση της εγγύς ΝΣΟ τίθεται από την ύπαρξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης (με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων),

από τα χαμηλά επίπεδα HCO_3^- στον ορό, από το φυσιολογικό ή μέτρια χαμηλό K^+ του ορού και από τα όξινα ούρα (φυσιολογικό pH ούρων <5.5), όταν βέβαια τα HCO_3^- του ορού βρίσκονται κάτω από το νέο επίπεδο ουδού επανααρρόφησής τους (συνήθως $<20 \text{ mEq/L}$), δηλαδή από τη στιγμή που θα σταθεροποιηθεί η κατάσταση. Το ειδικό βάρος των ούρων είναι χαμηλό και συχνά υπάρχει υπερασβεστιουρία.

Η εγγύς ΟΣΝ διαφοροδιαγιγνώσκεται από την άπω ΝΣΟ και από τα HCO_3^- του ορού, τα οποία στην άπω ΝΣΟ δεν είναι σπάνιο να τα δει κανείς $<10 \text{ mEq/L}$ (επειδή δεν υπάρχει δυνατότητα να αποβληθούν τα μη πτητικά οξέα), ενώ στην εγγύς αυτά κυμαίνονται από $15-20 \text{ mEq/L}$ και συνήθως είναι $<15 \text{ mEq/L}$. Δηλαδή στην άπω ΝΣΟ η βαρύτητα της οξέωσης είναι μεγαλύτερη έναντι της εγγύς. Επιπλέον υπάρχουν δοκιμασίες με φόρτιση με HCO_3^- ή με NH_4Cl ή και άλλες ουσίες όπου διαπιστώνεται η ύπαρξη ή μη διπτανθρακουρίας ή/και η ικανότητα των νεφρών να οξινοποιούν σε συνθήκες οξέωσης.

Τέλος οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται για υποφωσφαταιμία, γλυκοζουρία, αμινοξουρία και ουρικοζουρία για αποκλεισμό δηλαδή του συνδρόμου Fanconi.

3.4. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα

Συχνά οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, όταν όμως υπάρχουν συμπτώματα, αυτά σχετίζονται με την οξέωση (ανορεξία, συχνοί έμετοι), την υποκαλιαιμία (κόπωση, δυσκοιλιότητα) και την υπογκαιμία (αφυδάτωση εξαιτίας αναγκαστικής νατριούρησης). Όπως ήδη αναφέρθηκε η μειωμένη εγγύς επαναρρόφηση HCO_3^- στην εγγύς ΝΣΟ, συνοδεύεται από μειωμένη εγγύς επαναρρόφηση NaCl , γεγονός που σχετίζεται με απώλεια άλατος, η οποία ίσως είναι υπεύθυνη για τον υπεραλδοστερονισμό, που επίσης διαπιστώνεται στην κατάσταση αυτή. Αυτός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, αφού η αλδοστερόνη διεγείρει την άπω επαναρρόφηση Na^+ , με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απέκκριση K^+ . Ο βαθμός της καλιουρίας και της υποκαλιαιμίας ποικίλλει και εξαρτάται από τη διόρθωση ή μη της οξυαιμίας. Η υποκαλιαιμία στην εγγύς ΝΣΟ που είναι ήπια, αφορά συνήθως σε περιπτώσεις με σύνδρομο Fanconi.

Οι εκδηλώσεις της εγγύς ΝΣΟ από τα οστά (ραχίτιδα) σχεδόν ποτέ δεν διαπιστώνονται στα παιδιά. Επειδή η οξέωση στην εγγύς ΝΣΟ είναι ήπια,

η οστική νόσος όπως η ραχίτιδα ή και η οστεομαλακία είναι αρκούντως απίθανη σε σύγκριση με τους ασθενείς με άπω ΝΣΟ. Η κύρια ωστόσο εκδήλωση της εγγύς ΝΣΟ στους ενήλικες προέρχεται από την καταστροφή των οστών (οστεομαλακία και οστεοπενία), η οποία κατά ένα μέρος οφείλεται στη μεταβολική οξέωση (εξουδετέρωση των H^+ από τα HCO_3^- και τα φωσφορικά των οστών). Αυτή η καταστροφή επαυξάνεται και από την επίκτητη ένδεια βιταμίνης D_3 που διαπιστώνεται, εξαιτίας της αδυναμίας των εγγύς σωληνάρων να μετατρέψουν την $25(OH)D_3$ σε $1,25(OH)_2D_3$. Μετά την εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας εξαιτίας της ένδειας βιταμίνης D_3 , προκύπτει και αυξημένη έκκριση PTH, η οποία απελευθερώνει αυξημένες ποσότητες Ca^{2+} και PO_4^{3-} από τα ήδη επιβαρυνμένα οστά.

Η νεφρασβέστωση (νωρίς στα παιδιά) και η νεφρολιθίαση (σε ενήλικες) που παρατηρούνται στην άπω ΝΣΟ δεν διαπιστώνονται στην εγγύς ΝΣΟ (εκτός κι αν υπάρξει υπερασβεστιουρία).

3.5. Θεραπεία

Η διόρθωση της εγγύς ΝΣΟ είναι δυσκολότερη απ' αυτή της άπω. Οι ασθενείς με εγγύς ΝΣΟ πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα $NaHCO_3$, ωστόσο είναι πολύ δύσκολο να διορθωθεί η οξέωσή τους. Στα παιδιά αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, διότι συμβάλλει στην παρεμπόδιση της καθυστέρησης της ανάπτυξης που αποδίδεται στην οξέωση. Η αύξηση των HCO_3^- στο αίμα αυξάνει τη διηθούμενη ποσότητα των HCO_3^- πάνω από τον ουδό επαναρρόφησης των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη γρήγορη απομάκρυνση μεγάλων ποσοτήτων αλκάλων. Για το λόγο αυτό χρειάζονται θεραπευτικά 10-15 mEq/kgΣΒ/24ωρο (για τα παιδιά μπορεί να φτάσει και τα 20 mEq/kgΣΒ/24ωρο), έτσι ώστε τα HCO_3^- στον ορό να φτάσουν στα 22-24 (ειδάλλως υπάρχουν διαταραχές της ανάπτυξης), διότι υπάρχει ταυτόχρονα μεγάλη απώλεια δια των ούρων. Ωστόσο η μέτρια μεταβολική οξέωση σε ενήλικες, μπορεί να μη χρειάζεται θεραπεία με HCO_3^- , αφού οι επιπλοκές είναι σπάνιες, η δε οξέωση αυτοπεριορίζεται. Έτσι αποφεύγεται η αυξημένη απώλεια K^+ , που παρατηρείται εξαιτίας της αυξημένης απομάκρυνσης των HCO_3^- κατά τη χορήγησή τους. Στην περίπτωση που στην εγγύς ΝΣΟ απαιτούνται μεγάλες δόσεις HCO_3^- , η προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού και η εφαρμογή δίαιτας χαμηλής σε Na^+ μπορεί να βοηθήσουν (αυξάνει την επαναρρόφηση

των HCO_3^- στα εγγύς σωληνάρια και στην αγκύλη του Henle, διαμέσου μείωσης του όγκου των εξωκυττάρων υγρών, οπότε στην περίπτωση αυτή χρειάζονται μικρότερες ποσότητες NaHCO_3).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση NaHCO_3 επιδεινώνει την υποκαλιαιμία (επιτείνεται η ανταλλαγή K^+-Na^+ στο άπω σωληνάριο). Για το λόγο αυτό είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται ένα μίγμα με καλιούχα και νατριούχα διαλύματα.

Σε ασθενείς με εγγύς ΝΣΟ πολλές φορές απαιτούνται συμπληρώματα PO_4^{3-} και μικρές δόσεις βιταμίνης D_3 , τόσο για αποκατάσταση των επιπέδων του Ca^{2+} που χάνεται εξαιτίας της ασβεστιουρίας, που προκαλεί η αυξημένη προσφορά HCO_3^- στα άπω σωληνάρια, όσο και για αύξηση της επαναρρόφησης PO_4^{3-} από το έντερο.

4. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 4

4.1. Αίτια

Γενικά τα αίτια διακρίνονται σ' αυτά που σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης και σ' αυτά που σχετίζονται με αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Γενετικές διαταραχές είναι πιο σπάνιες και συμπεριλαμβάνουν τον συγγενή αμιγή υποαλδοστερονισμό και τον ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου 1 (σύνδρομο Gordon's)

Οι κύριες αιτίες ΝΣΟ τύπου 4 στους ενήλικες είναι ιατρογενείς και οφείλονται στη χορήγηση φαρμάκων, όπως ηπαρίνης, τριμεθοπρίμης, αμιλορίδης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), αναστολείς καλσινευρίνης, σπιρονολακτόνη, α-MEA και αναστολείς των υποδοχέων της AG-II κ.ά. Επίσης ο σακχαρώδης διαβήτης με χρόνια νεφρική νόσο είναι συχνή αιτία ΝΣΟ τύπου 4 (υπορρενιναικός υποαλδοστερονισμός).

Στην **εικόνα 3** συνοψίζονται όλα τα γνωστά αίτια ΝΣΟ τύπου 4.

Μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης
Υπορενικός υποαλδοστερονισμός
Νεφρική νόσος (συνήθως διαβητική νεφροπάθεια)
ΜΣΑΦ
Αναστολείς καλσινευρίνης
Έκπτυξη όγκου (λ.χ. οξεία σπειραματονεφρίδα)
Αναστολείς αγγειοτενσίνης
Χρόνια χρήση ηπαρίνης

Πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων
Βαριές νοσογόνες καταστάσεις
Κληρονομικές διαταραχές
Συγγενής υποαλδοστερονισμός
Ψευδο-υποαλδοστερονισμός τύπου 2
Αντίσταση στην αλδοστερόνη
Αναστολή των επιθηλιακών καναλιών νατρίου
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (λ.χ. σπιρονολακτόνη, αμιλοριδ η κ.ά)
Αντιβιωτικά, τριμεθοπρίμη και πενταμιδίνη
Ψεύδο-υποαλδοστερονισμός τύπου 1
Διαταραχές στην επαναρρόφηση νατρίου στο άπω σωληνάριο (λ.χ. αποφρακτική νεφροπάθεια, συστηματικός ερυθματώδης λύκος [ΣΕΛ], δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.ά)

Εικόνα 3: Αίτια ΝΣΟ τύπου IV

4.2. Παθοφυσιολογία

Είναι γνωστό ότι στον άπω νεφρώνα έχουμε επαναρρόφηση Na^+ , διαμέσου δράσης της αλδοστερόνης. Παράλληλα έχουμε επαναρρόφηση Cl^- και έκκριση K^+ ή H^+ . Γενικά, διαταραχές της λειτουργίας των άπω σωληναρίων, στα σημεία δράσης της αλδοστερόνης, μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση των K^+ και H^+ , με αποτέλεσμα την υπερκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Σε ασθενείς με ΝΣΟ τύπου 4 το pH των ούρων μπορεί να μειωθεί κάτω από 5,5, με συνολική όμως μείωση της καθαρής έκκρισης οξέων, ενώ η έκκριση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας σ' αυτούς είναι σχεδόν φυσιολογική.

Η ΝΣΟ τύπου 4 μπορεί να οφείλεται σε:

- έλλειψη αλδοστερόνης, σε χορήγηση ανταγωνιστών της ή σε αδυναμία των αθροιστικών σωληναριακών κυττάρων να απαντήσουν στην αλδοστερόνη (η κυριότερη αιτία),
- η κυριότερη αιτία αντίστασης στην αλδοστερόνη οφείλεται στον αποκλεισμό των καναλιών Na^+ (ENaC) στα θεμέλια κύτταρα (οπότε παρεμποδίζεται η επαναρρόφηση του Na^+), όπως σε χορήγηση αμιλοριδης, τριμεθοπρίμης ή και σε χρόνια αποφρακτική νεφροπάθεια όπου υπάρχει διαταραχή του δυναμικού του σωληναριακού αυλού, εξαιτίας ακριβώς αυτής της μείωσης της επαναρρόφησης του Na^+ ,
- σε διαταραχή της έκκρισης H^+ ή K^+ και

- σε αυξημένη μεταφορά Cl^- , οπότε επηρεάζεται η δημιουργία μιας βέλτιστης ηλεκτροχημικής κλίσης, τόσο για την έκκριση του K^+ , όσο και του H^+ .

4.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΝΣΟ τύπου 4 είναι πολύ πιθανή στις περιπτώσεις μέτριου βαθμού υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης, μέτριας υπερκαλιαιμίας ($<5,5 \text{ mEq/L}$) και υπονατριαιμίας (χαρακτηριστική τριάδα που θέτει τη σφραγίδα της διάγνωσης), εξαιρώντας τις περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ΜΣΑΦ και αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της AG-II. Συνήθως τα HCO_3^- κυμαίνονται από 16-22 mEq/L . Οι περισσότεροι απ' αυτούς έχουν μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 25-50%) και σακχαρώδη διαβήτη, πολλοί δε έχουν και υπέρταση.

Ο προσδιορισμός της αλδοστερόνης και της ρενίνης του πλάσματος συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στον πρωτοπαθή υποαλδοστερονισμό, στον υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό και στην αντίσταση των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της αλδοστερόνης.

4.4. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα

Το χαρακτηριστικότερό της εύρημα είναι η υπερκαλιαιμία και οι εκδηλώσεις της (γι' αυτό και η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται ως αιτία υπερκαλιαιμίας) καθώς και η μέτρια ασυμπτωματική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (απαντά στο 50% των ασθενών με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό). Συνήθως οι ασθενείς είναι μέσης ηλικίας με σακχαρώδη διαβήτη ή/και με καρδιαγγειακή νόσο και μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

Η λιθίαση των νεφρών δεν διαπιστώνεται στους ασθενείς αυτούς (ίσως προστατεύονται όσο αφορά στο σχηματισμό λίθων εξαιτίας της μειωμένης συγκέντρωσης Ca^{2+} και ουρικού στα ούρα).

Σε μη ουραιμικά παιδιά με ΝΣΟ τύπου 4, αλλά και σε φυσιολογικά παιδιά οι αιχμές απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης, που συμβαίνουν μετά από μία κανονική διέγερση μειώνονται εξαιτίας της οξέωσης. Φαίνεται ότι τα HCO_3^- του ορού είναι κριτικά για το αν θα απελευθερωθεί η αυξητική

ορμόνη στα παιδιά αυτά, όταν βρίσκονται υπό ένα σταθερό ερέθισμα της έκκρισής της.

Οι ασθενείς έχουν σταθερά υπερκαλιαιμία (5,5-6,5 mEq/L) χωρίς ΗΚΓ/κές διαταραχές. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί βαρύτερη μορφή υπερκαλιαιμίας με τυπικές ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις. Το K^+ του ορού στην αποφρακτική ουροπάθεια ή και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία με ΝΣΟ μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλό. Διόρθωση της υπερκαλιαιμίας με ιονταλλακτικές ρητίνες, συνοδεύεται από αύξηση της έκκρισης NH_4^+ , χωρίς να βελτιώνεται πλήρως η καθαρή έκκριση οξέων. Αύξηση της παραγωγής NH_4^+ (μετά τη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας), συνοδεύεται από αύξηση του pH των ούρων.

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με την κλασική άπω ΝΣΟ, η υπερκαλιαιμική τύπου 4 ΝΣΟ έχει φυσιολογική απέκκριση Ca^{2+} και κιτρικών στα ούρα.

4.5. Θεραπεία

Η θεραπεία της ΝΣΟ τύπου 4 αφορά κυρίως στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Όταν το K^+ του ορού δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένο, η δίαιτα με περιορισμένο K^+ αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό μέτρο. Αν ο ασθενής έχει αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών (αυτό βέβαια αποτελεί και θεραπευτικό στόχο) και υπάρχει αντίσταση στην αλδοστερόνη, η χορήγηση ενός ισχυρού μη καλιοσυντηρητικού διουρητικού (φουροσεμίδα, 20-40 mg/24ωρο εφάπαξ ή θειαζίδα) είναι επιβλημένη (δεν επιτρέπεται η χορήγηση φλουοιδοκορτιζόνης στους ασθενείς αυτούς, διότι οι περισσότεροι είναι ηλικιωμένοι και έχουν καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, για να μην επιβαρυνθεί το ισοζύγιο των υγρών και η υπέρτασή τους).

Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται ιονταλλακτικές ρητίνες, οι οποίες χορηγούνται από το στόμα σε καθημερινή βάση. Όσοι έχουν μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης, χωρίς οιδήματα και υπέρταση, χρειάζονται μεγάλες δόσεις αλατοκορτικοειδών (9α-φθοριοϋδροκορτιζόνη, 0,1-0,2 mg/24ωρο εφάπαξ από το στόμα ή υψηλότερες δόσεις σε υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό), για να μειωθεί το K^+ του ορού τους. Όμως τα φάρμακα αυτά μπορεί να επιτείνουν την κατακράτηση των Na^+ και να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση. Η αποκατάσταση του K^+ του ορού στα φυσιολογικά επίπεδα, αποκαθιστά πλήρως τη σύνθεση της NH_4^+ από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η οξυαιμία.

Τέλος εξυπακούεται ότι είναι απαραίτητη η διακοπή των φαρμάκων που προκαλούν ΝΣΟ τύπου 4 και υπερκαλιαιμία.

5. Βιβλιογραφία

1. Rose, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw Hill Professional, 2001.
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2006.
3. Uptodate.com 2015.
4. Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3691-3704.
5. Chan JCM, Santos F. Renal tubular acidosis in childhood. World J Pediatr 2007; 3(2): 92-97.
6. Roth KS, Chan JCM. Renal tubular acidosis: A new look at an old problem. Clin Pediatr 2001; 40: 533-543.
7. Smeitink J, Verreussel M, Schröder C, Lippens R. Nephrotoxicity associated with ifosfamide. Eur J Pediatr 1988; 148: 164-166.
8. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. Indian J Pediatrics 2007; 74: 679-685.
9. McSherry E. Renal tubular acidosis. Kidney Int 1981; 20: 799- 809.
10. O'Connell JE, Colledge NR. Type IV renal tubular acidosis and spironolactone therapy in the elderly. Postgrad Med J 1993; 69: 887-889.

Ερωτήσεις

1. Οι ΝΣΟ είναι καταστάσεις που απαντώνται σε ασθενείς:

- α) Με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια;
- β) Με οξεία νεφρική ανεπάρκεια;
- γ) Με σακχαρώδη διαβήτη και φυσιολογική νεφρική λειτουργία;
- δ) Με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά διαταραχές των σωληναρίων;
- ε) Τίποτε απο τα παραπάνω;

2. Στην άπω ΝΣΟ (τύπου 1) η διαταραχή οφείλεται:

- α) Σε χρόνια διάμεση νεφρίτιδα;
- β) Σε μειωμένη αποβολή HCO_3^- από τα ούρα;
- γ) Σε αυξημένη αποβολή HCO_3^- από τα ούρα;
- δ) Σε αυξημένη αποβολή H^+ από τα ούρα;
- ε) Σε μειωμένη αποβολή H^+ από τα ούρα;

3. Στην εγγύς ΝΣΟ (τύπου 2) η διαταραχή οφείλεται:

- α) Σε χρόνια διάμεση νεφρίτιδα;
- β) Σε μειωμένη αποβολή HCO_3^- από τα ούρα;
- γ) Σε αυξημένη αποβολή HCO_3^- από τα ούρα;
- δ) Σε αυξημένη αποβολή H^+ από τα ούρα;
- ε) Σε μειωμένη αποβολή H^+ από τα ούρα;

4. Η νεφρολιθίαση είναι πιο συχνή:

- α) Στην άπω ΝΣΟ (τύπου 1);
- β) Στην εγγύς ΝΣΟ (τύπου 2);
- γ) Στη ΝΣΟ τύπου 4;
- δ) Στη ΝΣΟ τύπου 4 που οφείλεται σε σακχαρώδη διαβήτη;
- ε) Τίποτα απο τα παραπάνω;

5. Ποια από τις παρακάτω καταστάσεις δεν χαρακτηρίζει τη ΝΣΟ τύπου 4;

- α) Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων;
- β) Χαμηλό NH_4^+ ;
- γ) Υπερκαλιαιμία;
- δ) Υπονατριαιμία;
- ε) Υψηλό pH ούρων;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. ε
- 3. γ
- 4. α
- 5. ε

Θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ΧΝΝ (πριν το τελικό στάδιο) με φρούτα και λαχανικά

Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

1. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου;
2. Ποιοι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την επιτάχυνση της νεφρικής βλάβης από τη μεταβολική οξέωση;
3. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου;
4. Ποια τα μειονεκτήματα της διόρθωσης της μεταβολικής οξέωσης με διττανθρακικό νάτριο ή κιτρικό νάτριο σε ασθενείς με ΧΝΝ;
5. Μπορεί μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ;
6. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου IV και μεταβολική οξέωση;
7. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III και μεταβολική οξέωση;
8. Η χορήγηση αλκάλεος σε ήπια ΧΝΝ χωρίς μεταβολική οξέωση παρέχει οφέλη;
9. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ χωρίς μεταβολική οξέωση;
10. Ποια τα συμπεράσματα;
11. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ
- Η προσθήκη φρούτων και λαχανικών στη διατροφή είναι εξίσου αποτελεσματική στην αντιμετώπιση μεταβολικής οξέωσης με τη χορήγηση NaHCO_3
- Μία διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ υπερέρχει της χορήγησης NaHCO_3 σε ότι αφορά τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Μία διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά πιθανά να ωφελεί και ασθενείς

με ήπια ΧΝΝ χωρίς εμφανή μεταβολική οξέωση επιβραδύνοντας την εξέλιξη της ΧΝΝ, ελαττώνοντας την απώλεια οστικής πυκνότητας και μυϊκής μάζας και βελτιώνοντας τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

- Η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης με φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ΧΝΝ υπόκειται σε περιορισμούς σχετιζόμενους με την υπερκαλιαιμία

1. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου;

Πειραματικές μελέτες σε αρουραίους επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Στο μοντέλο της κατά τα 5/6 νεφρεκτομής που αντιστοιχεί σε βαριά ΧΝΝ με μεταβολική οξέωση, παρατηρείται προοδευτική ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR).

Αρουραίοι σε δίαιτα με καζεΐνη χαρακτηρίζονταν από μεταβολική οξέωση και επιδείνωση του GFR, η οποία επιβραδύνονταν με διόρθωση της οξέωσης με χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου (NaHCO_3). Αντίθετα αρουραίοι σε δίαιτα με πρωτεΐνη σόγιας δεν ανέπτυσαν μεταβολική οξέωση και επιδείνωση του GFR. Αν στους τελευταίους χορηγούνταν οξύ ο GFR επιδεινώνονταν, μία διεργασία που προλαμβάνονταν αν χορηγούνταν ανταγωνιστής του υποδοχέα A της ενδοθηλίνης-1 (ET1)⁽¹⁾. Σ' ένα πειραματικό μοντέλο με ετερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα διαπιστώθηκε ότι η προκαλούμενη διαμεσοσωληναριακή ίνωση συνοδεύονταν από σημαντική αύξηση της έκφρασης του μετατρεπτικού ενζύμου της ET-1 (ECE-1) και του υποδοχέα A αυτής, αλλά όχι και του B⁽²⁾.

Ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για την αντιμετώπιση της οξέωσης είναι η αυξημένη αμμωνιογένεση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των εναπομεινάντων νεφρώνων. Εντούτοις η αυξημένη συγκέντρωση NH_4^+ ενεργοποιεί την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος και προκαλεί διαμεσοσωληναριακή ίνωση και επιδείνωση της ΧΝΝ⁽³⁾.

Τέλος, ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι αδιамφισβήτητος. Η μεταβολική οξέωση ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης⁽⁴⁾. Η αγγειοτενσίνη-II (A-II) αυξάνει τα επίπεδα της ET-1⁽⁵⁾, της αλδοστερόνης⁽⁶⁾, καθώς και την αμμωνιογένεση⁽⁷⁾. Ακόμη και σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε 2/3 νεφρεκτομή και χαρακτηρίζονται από μέ-

τρια ελάττωση του GFR και απουσία προφανούς μεταβολικής οξέωσης, διαπιστώθηκε αυξημένο φορτίο οξέος σε τοπικό επίπεδο στον εναπομείναντα νεφρό, καθώς και αυξημένα επίπεδα ET-1 και αλδοστερόνης. Η χορήγηση ανταγωνιστών της ET-1 ή της αλδοστερόνης επιβράδυνε την πτώση του GFR. Η χορήγηση όμως NaHCO_3 ώστε να διορθωθεί η ενδονεφρική οξέωση διατήρησε τον GFR⁽⁸⁾. Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση αλκάλειου σε μέτρια ΧΝΝ, ακόμη και απουσία εμφανούς οξέωσης ασκεί νεφροπροστατευτική δράση.

2. Ποιοι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την επιτάχυνση της νεφρικής βλάβης από τη μεταβολική οξέωση;

Με βάση τα παραπάνω τρεις τουλάχιστον παθογενετικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης επί μεταβολικής οξέωσης.

- η αυξημένη αμμωνιογένεση που δια της ενεργοποίησης του συμπληρώματος προκαλεί διάμεση ίνωση,
- η αυξημένη έκφραση της ET-1 που δια των υποδοχέων A αυτής προκαλεί ίνωση και
- το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που επίσης προκαλεί ίνωση.

3. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου;

Σε 134 ασθενείς με στάδιο IV ΧΝΝ και μεταβολική οξέωση (HCO_3^- ορού=16-20 mEq/L) χορηγήθηκε NaHCO_3 (600 mg x 3) με στόχο HCO_3^- ορού=23 mEq/L ή η κλασική θεραπεία. Μετά από 2 έτη 33% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου και μόνο 6,5% των ασθενών σε NaHCO_3 κατέληξαν σε αιμοκάθαρση. Ο ρυθμός ελάττωσης του GFR ήταν 5,93 ml/min/1,73 m² ανά έτος στην πρώτη ομάδα και μόνο 1,88 ml/min/1,73 m² ανά έτος στη δεύτερη⁽⁹⁾.

Σε άλλη μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 59 ασθενείς με GFR 20-60 ml/min και HCO_3^- ορού<22 mEq/L χορηγήθηκε κιτρικό νάτριο (1 mEq/kgΣΒ/24ωρο) στους 30, ενώ οι 29 που αρνήθηκαν αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά

από 2 έτη η ελάττωση του GFR, τα επίπεδα ET-1 και N-ακετυλο-β-D-γλυκοζαμίνης (NAG), που είναι δείκτης διαμεσοσωληναριακής βλάβης, στα ούρα ήταν κατώτερα στην ομάδα που έλαβε κιτρικό νάτριο⁽¹⁰⁾.

4. Ποια τα μειονεκτήματα της διόρθωσης της μεταβολικής οξέωσης με διττανθρακικό νάτριο ή κιτρικό νάτριο σε ασθενείς με ΧΝΝ;

Πέρα από τη χορήγηση επιπλέον δισκίων σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν πολλά και την πιθανή δυσανεξία στο NaHCO_3 (φουσκώματα), η χορήγηση Na^+ καθιστά τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης δυσκολότερη σ' αυτή την ομάδα ασθενών, που συχνά παρουσιάζει ανθεκτική υπέρταση. Στο πειραματικό μοντέλο που αναφέρθηκε⁽¹⁾, η χορήγηση NaHCO_3 επιβράδυνε την πτώση του GFR σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες αρουραίους, μόνο αν η προκαλούμενη από τη χορήγηση Na^+ αρτηριακή υπέρταση διορθώνονταν.

5. Μπορεί μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ;

Η μέση Δυτική δίαιτα περιέχει πολύ πρωτεΐνη ζωικής προέλευσης και οδηγεί σ' ένα φορτίο οξέος 1 mEq/kgΣΒ/24ωρο. Τροφές πλούσιες σε οξέα είναι τα τυριά, τα κρέατα, τα αυγά και τα δημητριακά. Αντίθετα τα φρούτα και τα λαχανικά παρέχουν αλκάλια. Η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) περιλαμβάνει μακρο- και μικροδιατροφικά στοιχεία παρόμοια με την τυπική Αμερικάνικη δίαιτα. Στη δίαιτα αυτή ελαττώνονται τα λίπη, τα έλαια και το κρέας, ενώ αυξάνονται τα φρούτα και τα λαχανικά που αντικαθιστούν τα γλυκά και τα δημητριακά. Το αποτέλεσμα είναι μία ελάττωση του φορτίου οξέων από τα 78 στα 35 mEq/24ωρο, παρά την παρόμοια πρόσληψη πρωτεΐνης⁽¹¹⁾.

Η χορήγηση τροφών αυξημένης περιεκτικότητας σε K^+ (και χαμηλής σε Na^+) βοηθούν επίσης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι σε μία μελέτη πέντε κουζίνες ιδρυμάτων φροντίδας ηλικιωμένων τυχαιοποιήθηκαν ώστε να χρησιμοποιούν αποκλειστικά KCl ή NaCl για την παρασκευή του φαγητού. Η καρδιαγγειακή θνητότητα στο διάστημα των 31 μηνών της παρακολούθησης ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα των ηλικιωμένων

που κατανάλωναν KCl (O.R.=0,59)⁽¹²⁾. Παθοφυσιολογικά οι μεταβολές αυτές έχουν να κάνουν με τη δράση της οικογένειας WNK (with-no-lysine [KO] κινασών). Μία δίαιτα φτωχή σε K⁺ ελαττώνει την αναλογία KS-WNK1/WNK1. Η WNK1 δια της SGK1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase 1) φωσφορυλιώνει και αδραντοποιεί την λιγκάση της ουμπικουΐνης Nedd4-2, ελαττώνοντας την αποδόμηση των καναλιών ENaC των θεμελιών κυττάρων και συνεπώς την απέκκριση Na⁺. Επίσης η αυξημένη δραστηριότητα της WNK1 καταστέλλει την ανασταλτική δράση της WNK4 στον ευαίσθητο στη θειαζίδη συμμεταφορέα NaCl (NCC), με συνέπεια την αύξηση της επαναρρόφησης Na⁺ από το τμήμα αυτό του νεφρώνα επί ενδείας K⁺. Δια των μηχανισμών αυτών οι WNK κινάσες φαίνεται να εμπλέκονται στη δημιουργία της νατριοευαίσθητης υπέρτασης σε πληθυσμούς με δίαιτα πλούσια σε Na⁺ και φτωχή σε K⁺⁽¹³⁾.

Εντούτοις σε ασθενείς με ΧΝΝ η χορήγηση τροφών πλούσιων σε K⁺ εμπεριέχει τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας. Επιπρόσθετος παράγοντας στην ανάπτυξη της υπερκαλιαιμίας είναι και η χορήγηση αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης (ACE) ή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της A-II στην κλασική θεραπεία των ασθενών με ΧΝΝ. Γι' αυτό στις παρακάτω τρεις παρατιθέμενες μελέτες εξαιρέθηκαν ασθενείς με βασική τιμή K⁺ ορού πάνω από 4,6 mEq/L ή ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από υπορρενιναιμικό υπολαδοστερινισμό και είναι επιρρεπείς στην υπερκαλιαιμία⁽¹⁴⁾. Με δεδομένο ότι η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ, το παραπάνω αποτελεί σοβαρό περιορισμό στη συζητούμενη θεραπεία.

Ένα από τα προβλήματα στη χορήγηση μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι και η ποσοτικοποίηση της θεραπείας. Υπάρχουν αρκετές παράμετροι και εξισώσεις από τις οποίες μπορεί να εκτιμηθεί η παροχή οξέων με τη διατροφή, κατόπιν συμπλήρωσης ερωτηματολογίων σχετικών με τις προσλαμβανόμενες τροφές από τους ασθενείς. Αυτά απαιτούν τη βοήθεια διαιτολόγου. Μία πιο προσφιλή κατά τη γνώμη μου μέθοδος είναι ο προσδιορισμός της καθαρής απέκκρισης οξέος (Net Acid Excretion-NAE) στα ούρα 24ώρου, η οποία προϋποθέτει σταθερές διατροφικές συνήθειες⁽¹¹⁾. Η καθαρή απέκκριση οξέων μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο:

$$\text{NAE (mEq/d)} = \text{Αμμώνιο} + \text{Τιτλοποιήσιμο οξύ} - \text{Διτανθρακικά}$$

6. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου IV και μεταβολική οξέωση;

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου IV εξαιτίας υπερτασικής νεφροπάθειας και οξέωση (HCO_3^- ορού <22 mEq/L) χορηγήθηκαν NaHCO_3 (1 mEq/kgΣΒ/24ωρο, $n=35$) ή μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, με σκοπό την ελάττωση του χορηγούμενου με την τροφή οξέος στο μισό ($n=36$). Όλοι λάμβαναν αναστολέα του ACE. Μετά από ένα έτος και σε σχέση με τις αρχικές τιμές τα HCO_3^- αυξήθηκαν στον ορό και των δύο ομάδων, αλλά περισσότερο σ' αυτούς που λάμβαναν NaHCO_3 . Η καθαρή απέκκριση οξέων ελαττώθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές και στις δύο ομάδες, λίγο περισσότερο στην ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 . Ο υπολογιζόμενος GFR βελτιώθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές και στις δύο ομάδες. Η απέκκριση λευκωματίνης, NAG και TGF- β ελαττώθηκε και στις δύο ομάδες, η λευκωματίνη περισσότερο στην ομάδα με τα φρούτα και τα λαχανικά. Η απέκκριση αλδοστερόνης ελαττώθηκε στην ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 , ενώ αυξήθηκε στην ομάδα των φρούτων και των λαχανικών. Στην ομάδα με τα φρούτα και τα λαχανικά δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια υπερκαλιαιμίας, ενώ η αρτηριακή πίεση ρυθμίστηκε καλύτερα⁽¹⁵⁾.

7. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III και μεταβολική οξέωση;

Μελέτη περιλάμβανε 108 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III εξαιτίας υπερτασικής νεφροπάθειας. Οι ασθενείς είχαν HCO_3^- ορού 22-24 mEq/L, δηλαδή πάνω από το όριο των 22 mEq/L, στο οποίο συστήνεται από τα KDOQI η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης. Όλοι παρουσίαζαν μακρολευκωματινουρία και όλοι λάμβαναν αναστολέα του ACE. Χωρίστηκαν σε μία ομάδα ελέγχου, μία ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 σε δόση 0,3 mEq/kgΣΒ/24ωρο με μορφή δισκίων των 10 mg, με σκοπό την ελάττωση το φορτίου οξέος κατά 50% και τέλος σε μία ομάδα που λάμβανε μεγάλη ποσότητα φρούτων (μήλα, βερίκοκα, πορτοκάλια, ροδάκινα, αχλάδια, σταφίδες και φράουλες) και λαχανικών (καρότα, κουνουπίδια, μελιτζάνες, μαρούλια, πατάτες, σπανάκι, ντομάτες και κολοκυθάκια) και πάλι με σκοπό την ελάττωση το φορ-

τίου οξέων κατά 50%. Μετά από τρία έτη τα HCO_3^- του ορού αυξήθηκαν και η καθαρή απέκκριση οξέων ελαττώθηκε και στις δύο ομάδες παρέμβασης σημαντικά. Η απέκκριση λευκωματίνης, NAG και αγγειοτενσινογόνου ελαττώθηκαν επίσης σημαντικά και στις δύο ομάδες παρέμβασης. Στην ομάδα ελέγχου η απέκκριση NAG και αγγειοτενσινογόνου, δείκτη τοπικής A-II, αυξήθηκαν σημαντικά. Σ' όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε ελάττωση του GFR, η οποία όμως ήταν σημαντικά επιβραδυμένη, τόσο στην ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 , όσο και στην ομάδα που λάμβανε την πλούσια σε φρούτα και λαχανικά διαίτα. Στην ομάδα με τα φρούτα και τα λαχανικά δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια υπερκαλιαιμίας και η αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη⁽¹⁶⁾.

8. Η χορήγηση αλκάλειος σε ήπια ΧΝΝ χωρίς μεταβολική οξέωση παρέχει οφέλη;

Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αλκάλειος σε μέτρια ΧΝΝ, ακόμη και επί απουσίας προφανούς οξέωσης ασκεί νεφροπροστατευτική επίδραση. Αυτό διαπιστώθηκε και στους αρουραίους που υποβλήθηκαν σε 2/3 νεφρεκτομή και χαρακτηρίζονται από μέτρια ελάττωση του GFR και απουσία εμφανούς μεταβολικής οξέωσης στην τελευταία μελέτη που περιγράφεται στην απάντηση στην ερώτηση 1⁽⁸⁾.

Πέρα όμως από την επίδραση της μεταβολικής οξέωσης στη πρόοδο της νεφρικής βλάβης, βλαπτική είναι η δράση της, τόσο στο μεταβολισμό των οστών εξαιτίας της ανάγκης για παροχή φωσφορικών ως ρυθμιστικών ουσιών⁽¹⁷⁾, όσο και στο καταβολισμό πρωτεϊνών στους μύες εξαιτίας της ανάγκης για παροχή γλουταμίνης, που είναι απαραίτητη για την αμμωνιογένεση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια⁽¹⁸⁾. Σε ήπια ΧΝΝ, η μεταβολική οξέωση δεν είναι εμφανής, αλλά μπορεί να συγκαλύπτεται από τα ενδοκυττάρια και τα σκελετικά ρυθμιστικά συστήματα. Σε αρουραίους με ήπια ΧΝΝ, ένα φορτίο οξέος δεν επηρέασε ιδιαίτερα το pH ή τα HCO_3^- του ορού, αλλά ελάττωσε το pH στο νεφρικό φλοιό και μέσα στις μυϊκές ίνες⁽¹⁹⁾. Αυτή η υποκλινική οξέωση έγινε εμφανής και σε μία μελέτη όπου η χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης HCO_3^- σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I ή σταδίου II δεν άλλαξε τα HCO_3^- του ορού, αλλά ελάττωσε την καθαρή απέκκριση οξέων μόνο στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I. Η μη μεταβολή της καθαρής απέκκρισης οξέων στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου II υποδηλώνει ένα έλ-

λειμμα στα συνολικά ρυθμιστικά συστήματα των ασθενών αυτών⁽²⁰⁾. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, που συχνά έχουν ήπια ελαττωμένο GFR, η χορήγηση αλκάλειος ή μιας δίαιτας με μικρότερο φορτίο οξέων βελτιώνει το ισοζύγιο του αζώτου⁽²¹⁾ ή την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο για κατάγματα⁽²²⁾.

Τέλος 120 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου II (GFR=75 ml/min) και χωρίς μεταβολική οξέωση (HCO_3^- ορού >24,5 mEq/L), χωρίστηκαν σε ομάδα ελέγχου, ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 (0,5 mEq/kgΣΒ/24ωρο) και ομάδα που λάμβανε NaCl (0,5 mEq/kgΣΒ/24ωρο). Όλοι λάμβαναν ACE. Μετά από 5 έτη η απέκκριση ET-1 και NAG ήταν μικρότερη στην ομάδα που λάμβανε NaHCO_3 . Ο υπολογιζόμενος GFR ήταν υψηλότερος στην ομάδα των NaHCO_3 ⁽²³⁾.

9. Ποια τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ χωρίς μεταβολική οξέωση;

Ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I (n=79) και ΧΝΝ σταδίου II (n=120) χωρίστηκαν σε ομάδες ελέγχου, πρόσληψης NaHCO_3 (0,5 mEq/kgΣΒ/24ωρο) και διατροφής πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά, με στόχο τη μείωση του φορτίου οξέος κατά 50%. Το αίτιο της ΧΝΝ ήταν υπερτασική νεφροπάθεια, όλοι οι ασθενείς ήταν μακρολευκωματινOURΙΚΟΙ και όλοι λάμβαναν αναστολέα του ACE. Μετά από 30 μέρες και μόνο στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου II παρατηρήθηκαν στις ομάδες παρέμβασης ελαττωμένη απέκκριση λευκωματίνης, NAG, TGF-β και ET-1. Η απέκκριση αλδοστερόνης ελαττώθηκε στις ομάδες παρέμβασης, τόσο των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου I, όσο και σ' αυτούς με ΧΝΝ σταδίου II (σε μεγαλύτερο βαθμό). Τέλος η συστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε στις ομάδες με ΧΝΝ σταδίου I και II σε δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά

10. Ποια τα συμπεράσματα;

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αλκάλειος ή η διατροφή με φρούτα και λαχανικά επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ, αλλά και τις επιδράσεις της κλινικής ή υποκλινικής μεταβολικής οξέωσης στα οστά και στους μύες. Η χορήγηση βέβαια δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ εμπεριέχει τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας και στις μελέτες δεν περιλήφθηκαν ομάδες

ασθενών με ΧΝΝ και αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, όπως λ.χ. οι πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια.

Το όφελος από τις παραπάνω τακτικές επιπροστίθεται στο όφελος που προκύπτει από τη χορήγηση αναστολέα του ACE. Επιπλέον η πλούσια δε φρούτα και λαχανικά δίαιτα βελτιώνει και την αρτηριακή πίεση.

Οι υπάρχουσες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και ασφαλώς απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με το όφελος από τη χορήγηση αλκάλειου ή τη πλούσια σε φρούτα και λαχανικά διατροφή σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η απουσία ενδιαφέροντος από τη φαρμακοβιομηχανία πιθανά καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή μεγάλων μελετών προς επιβεβαίωση των ήδη υπάρχόντων εντυπωσιακών δεδομένων.

11. Βιβλιογραφία

1. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73: 192-199.
2. Feldman DL, Mogelesky TC, Chou M, Jeng AY. Enhanced expression of renal endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-A-receptor mRNA in rats with interstitial fibrosis following ureter ligation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: S255-S259.
3. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 654-657.
4. Ng HY, Chen HC, Tsai YC, Yang YK, Lee CT. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011; 34: 55-63.
5. Sasser JM, Pollock JS, Pollock DM. Renal endothelin in chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R243-248.
6. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46: 584-590.
7. Nagami GT. Role of angiotensin II in the enhancement of ammonia

production and secretion by the proximal tubule in metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F874-880.

8. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78: 1128-1135.

9. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-2084.

10. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.

11. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 141-149.

12. Chang HY, Hu YW, Yue CS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1289-1296.

13. Vallon V, Wulff P, Huang DY, et al. Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R4-P10.

14. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.

15. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 371-381.

16. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014; 86: 1031-1038.

17. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-448.

18. Mitch WE, Medina R, Griebler S, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest*

1994; 93: 2127-2133.

19. Wesson DE. Dietary acid increases blood and renal cortical acid content in rats. Am J Physiol 1998; 274: F97-103.

20. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300 :F830-837.

21. Frassetto L, Morris RC, Jr., Sebastian A. Potassium bicarbonate reduces urinary nitrogen excretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 254-259.

22. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Clin Nutr 2001; 73: 118-122.

23. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. Kidney Int 2010; 78: 303-309.

24. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. Kidney Int 2012; 81: 86-93.

Ερωτήσεις

1. Στα εξωτερικά ιατρεία του κέντρου σας γίνεται τακτικός προσδιορισμός των διττανθρακικών του αίματος και η αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης αποτελεί μέρος της κλασικής θεραπείας των ασθενών σας με ΧΝΝ;

α) Ναι;

β) Όχι;

2. Το επίσημο όριο για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ΧΝΝ είναι:

α) Διττανθρακικά αίματος <22 mEq/L;

β) Διττανθρακικά αίματος <24 mEq/L;

γ) Διττανθρακικά αίματος <18 mEq/L;

3. Η χορήγηση φρούτων και λαχανικών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III ή IV:

- α) Είναι το ίδιο αποτελεσματική στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με τη χορήγηση διττανθρακικών από το στόμα;
- β) Επιβραδύνει την πτώση του GFR;
- γ) Ελαττώνει την αμμωνιογένεσης;
- δ) Ελαττώνει τα επίπεδα ενδοθελίνης-1 και αγγειοτενσινογόνου στα ούρα;
- ε) Τα Β, Γ και Δ;
- στ) Τα Α, Β, Γ και Δ;

4. Σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ και απουσία ενδείξεων οξέωσης στα αέρια αίματος μία διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά πιθανά:

- α) Ελαττώνει την απώλεια μυϊκής μάζας;
- β) Ελαττώνει την απώλεια οστικής μάζας;
- γ) Ασκήι νεφροπροστατευτική δράση;
- δ) Ελαττώνει την αρτηριακή πίεση;
- ε) Τα Α, Β και Γ;
- στ) Τα Α, Β, Γ και Δ;

5. Η χορήγηση φρούτων και λαχανικών για την αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΧΝΝ:

- α) Τελικού σταδίου;
- β) Που λαμβάνουν αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης;
- γ) Με διαβητική νεφροπάθεια (ΧΝΑ σταδίου III ή IV);
- δ) Με επίπεδο K^+ ορού $>4,6 \text{ mEq/L}$;

Απαντήσεις

- 1. Οποιαδήποτε απάντηση
- 2. α
- 3. στ
- 4. στ
- 5. β

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

11β-HSD	11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση
3MGA	3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid
ACE	Αναστολέας του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης
AE	Cl-HCO ₃ ⁻ -αντιμεταφορέας
AE-2	Anionexchanger 2
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
A _{TOT}	Συγκέντρωση ασθενών μη πτητικών οξέων
ATP	Αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ
BAL	2,3-dimercaptopropanol
BB	Buffer Base
BE	Base excess
BoAT-1	Na ⁺ -dependent neutral amino acid transporter-1
C	Άνθρακας
CA	Carbonic anhydrase
CaCO ₃	Ανθρακικό ασβέστιο
CBF	Cerebral brain flow
Cd	Κάδμιο
Cl ⁻	Χλώριο
CO	Μονοξείδιο του άνθρακα
CO ₂	Διοξείδιο του άνθρακα
Cr	Κρεατινίνη
Cr	Χρώμιο
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DMPS	2,3-dimercaptopropanesulphonate
DMSA	Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid
ECE-1	Μετατρεπτικό ένζυμο της ET-1
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EDTA	Ethylene-diaminetetraacetate
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ENaC	Επιθηλιακά κανάλια νατρίου
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FAD	Flavin adenine dinucleotide
FBPase	Φρουκτοζη-διφωδφατάση
Fe	Σίδηρος
FMN	Flavin mononucleotide)
G-6-Pase	Γλυκοζο-6-φωσφατάση
GA	Glycyrrhetic acid
GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GRA	Glucocorticoid-remediable aldosteronism
GTP	Τριφωσφορική γουανοσίνη
Hb	Αιμοσφαιρίνη
HCO ₃ ⁻	Διττανθρακικά ιόντα

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Hg	Υδράργυρος
HIV	Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HMG-CoA	3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρικό συνένζυμο Α
ICP	Intracranial pressure
LDH	Γαλακτική δεϋδρογενάση
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MDCK cells	Madin-Darby canine kidney cells
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mg ²⁺	Μαγνήσιο
MMA	Μη Μετρούμενα ανιόντα
MMK	Μη μετρούμενα κατιόντα
MPG	Propyleneglycol
NAD ⁺	Δινουκλεοτιδίο
NAD ⁺	Οξειδωθέν νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίο
NADH	Αναχθέν νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίο
NAG	N-ακετυλο-β-D-γλυκοζαμίνη
NAPQI	N-ακετυλ-βενζοκινονιμίνη
NBC	Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ συμμεταφορέας
NBCn1	Συμμεταφορέας Na ⁺ -HCO ₃ ⁻
NDCBE	Na ⁺ +HCO ₃ ⁻ -Cl ⁻ -αντιμεταφορέας
NEAP	Net endogenous acid production
NH ₄ ⁺	Αμμώνιο
NHE3	Na ⁺ -H ⁺ -ανταλλαγέας
NHE4	Αντιμεταφορέα Na ⁺ -H ⁺
NHE3	Na ⁺ -H ⁺ -ανταλλαγέας
NKCC2	Na ⁺ -K ⁺ /NH ₄ ⁺ -2Cl ⁻ συμμεταφορέας
NKCC2	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ συμμεταφορέας
NRTIs	Αναστολείς αντίστροφης τρανσκριπτάσης των νουκλεοσιδίων
OGR1	Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1
PA	Ρυθμός απομάκρυνσης οξέων από το κύτταρο
PaCO ₂	Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα αρτηριακού αίματος
PaO ₂	Μερική πίεση οξυγόνου αρτηριακού αίματος
P _A O ₂	Μερική πίεση οξυγόνου κυψελίδων
Pb	Μόλυβδος
PC	Πυροσταφυλική καρβοξυλάση
PDH	Πυροσταφυλική δεϋδρογενάση
PE	Ρυθμός εισόδου οξέων στο κύτταρο
PEEP	Θετική τελοεκπνευστική πίεση
PEPCK	Φωσφοενολοπυροσταφυλική καρβοξυκινάση
PFK	6-φωσφοφρουκτοκινάση
PO ₄ ³⁻	Φωσφόρος
PRIS	Propofolinfusion syndrome

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

PRIS-ΣΕΠ	Σύνδρομο έγχυσης προποφύλης
Pt	Λευκόχρυσος
PTH	Παραθορμόνη
R ⁻	Ανιόν
RNAE	Renal net acid excretion
rRNA	Ριβοσωμικό RNA
s-AC	Soluble adenylyl cyclase
SBE	Standard BE
SGK1	Serum and glucocorticoid-regulated kinase 1
SID	Strong ion difference
SNAT3	Na ⁺ -coupled neutral amino acid transporter-3
SBE	Standard base excess
TKA	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
WNK	With-no-lysine [K0] κινάσες
A ⁻	Αλβουμίνη
AA	Αναπνευστική ανεπάρκεια
ΑΕΣ	Άπω εσπειραμένο σωληνάριο
A-II	Αγγιοτενσίνη-II
ΑΝΣ	Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΑΟ	Αναπνευστική οξέωση
ΑΡΑ	Αντιρετροϊκή αγωγή
ΑΤΡ	Τριφωσφορική αδενοσίνη
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
ΓΟ	Γαλακτική οξέωση
ΔΗCO ₃ ⁻	Διαφορά διττανθρακικών
ΔΚΟ	Διαβητική κετοξέωση
ΔΚΟΑ	Δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος
ΔΧ	Δέλτα χάσμα
ΔΧΑ	Διαφορά χάσματος ανιόντων
ΕΕΣ	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΕΞΚΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΞΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΤ1	Ενδοθηλίνη-1
ΕΦ	Ενδοφλέβια
Η-Η	Henderson-Hasselbach
ΗΚ	Εξοκίνηση
ΚΑ II	Καρβονική ανυδράση-II
ΚΑ	Καρβονική ανυδράση
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΚΦΟ	Καθαρό φορτίο ούρων
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
N	Άζωτο
NNRTIs	Μη αναστολείς αντίστροφης τρανσκριπτάσης νουκλεοσιδίων
NAE	Net Acid Excretion
NBC	$\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$ -συμμεταφορέας
NH_3	Αμμωνία
ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
O_2	Οξυγόνο
ΟΑ	Οργανικά ανιόντα
ΟΒ	Οξεοβασική διαταραχή
ΟΒΔ	Οξεοβασικές διαταραχές
ΟΒΙ	Οξεοβασική ισορροπία
ΟΙ	Οξεοβασική ισορροπία
ΟΜΣΣ	Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης
ΠΓ	Προπυλενογλυκόλη
ΡΑΑ	Ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη
ΡΚ	Πυροσταφυλική κίνηση
ΡΣΔ	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ΡΤΗ	Παραθορμόνη
ΣΒ	Σωματικό βάρος
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
ΣΡΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΤΟ	Τιτλοποιήσιμη οξύτητα
Υδατοπορίνη-1	AQP1
ΧΑ	Χάσμα ανιόντων
ΧΑΟ	Χάσμα ανιόντων ούρων
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΑ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΩΧ	Ωσμωτικό χάσμα

Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου

AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

BAXTER HELLAS ΕΠΕ

GENESIS PHARMA ΑΕ

MEDIPRIME ΑΕ

SANOFI

SHIRE HELLAS ΑΕ

TEVA ΑΕ



EPORATIO ADV 2/3-11

TEVA

Eporario®

Epoetin theta

TEVA Pharmaceuticals Hellas S.A.

Λ. Κηφισίας 166Α & Σοφοκλέους 2 , 151 26 Μαρούσι, Ελλάδα, Τηλ: +30 21072 79099, www.tevapharm.com

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: ratiopharm GmbH (Μέλος του ομίλου TEVA)

Εάν είμαστε τόσο **θαρραλέοι** όσο...



...οι ασθενείς
που βοηθάμε



...οι επιστήμονες
που υπηρετούμε

τότε θα είμαστε πραγματικά
πολύ **θαρραλέοι**.

Shire

SHIRE Ελλάς Α.Ε.
Βασ. Κωνσταντίνου 38, Αθήνα 116 35, Ελλάδα
Τηλ. κέντρο: 216 900 4000, Fax: 216 900 4001
www.shire.com

Aranesp[®] (darbepoetin alfa)

AM-GRC-AMG-202-2013- June-P



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοφερέτε
ΟΑΕΣ τις ανεπάρκτες ενέργειες για
ΟΑΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Κάθε ύστατη ανεπάρκεια ενέργειας σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς
στο Τμήμα Ανεπάρκειων Ενέργειας του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ)
Τηλ. 2132040380, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας διαθεσιμότητας
και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ, www.eof.gr για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή
εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε, Τηλ.: +30 210 3447000.

AMGEN[®]

Γραβιάς 4, 151 25 Μαρούσι
Τηλ.: 210 344 7000, Fax: 210 344 7050
e-mail: info@amgen.gr, www.amgen.gr