

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

# Υγρών Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

1<sup>ο</sup> Σεμινάριο

Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας-Μεταβολική οξέωση

## Βιβλίο Πρακτικών



Οργάνωση:  
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού  
Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας  
"Μποδοσάκειο"

Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής  
"Σισμανόγλειο"

Υπό την Αιγίδα της  
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Επιμέλεια έκδοσης  
Κ. Μαυροματίδης, Χ. Κατσίνας

Πτολεμαΐδα 2007

Φροντίδα  
για όλους!

network by  ACTIVITIES BY



We Innovate Healthcare



**Aranesp**<sup>®</sup>  
(darbepoetin alfa)

**Mimpara**<sup>®</sup>  
FIRST-IN-CLASS  
cinacalcet

**FOSRENOL**<sup>®</sup>  
(lanthanum carbonate)

**Venofer**<sup>®</sup>  
Iron sucrose



**GENESIS** Pharma SA

Πιστεύουμε στη ζωή

# ΟΜΙΚΡΟΝ ΜΕΝΤΙΚΑΛ ΑΕ

## Υπηρεσίες & Τεχνολογία Υψηλών Προδιαγραφών



Νεφρολογία



Διαγνωστική & Επεμβατική Ιατρική



Καρδιοχειρουργική



Αιματολογία

epsilon creative studio



### ΟΜΙΚΡΟΝ ΜΕΝΤΙΚΑΛ

νέες προκλήσεις, νέες λύσεις

**ΟΜΙΚΡΟΝ ΜΕΝΤΙΚΑΛ ΑΕ** Εισαγωγείς Υγειονομικού Υλικού



**Εδρα** Ταγμ. Πλέσσα 29 & Σωκράτους, 176 74 Καλλιθέα, Τηλ: 210 9484 930, Fax: 210 9425 166  
**Υποκατάστημα** Βασ. Γεωργίου 44, 546 40 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310 887008-9, Fax: 2310 886769  
omikron@omikron.gr, www.omikron.gr

**ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΥΓΡΩΝ, ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ ΚΑΙ  
ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ**

**ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΥ**

**ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ ΥΓΡΩΝ,  
ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ ΚΑΙ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ**

**ΕΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ-  
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ**

**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ  
Κ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ, Χ. ΚΑΤΣΙΝΑΣ**

**Πτολεμαΐδα 2007**





Copyright

Κ. Μαυροματίδης, Χ. Κατσίνας

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, 4265/6, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια των συγγραφέων

# Περιεχόμενα

---

## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 1<sup>ο</sup>: Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία-I**

**Πρόεδροι:** Κ. Σόμπολος, Χ. Κατσίνας

### **1. Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας**

Κ. Μαυροματίδης ..... 10

### **2. Περί αερίων αίματος**

Λ. Γιονανλής ..... 23

### **3. Νεφρική ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας**

Γ. Βισβάρδης ..... 37

### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Κ. Σόμπολος

## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 2<sup>ο</sup>: Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία-II**

**Πρόεδροι:** Δ. Τσακίρης, Π. Αληβάνης

### **Αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας**

Δ. Λαγονίδης ..... 44

### **Ο ρυθμιστικός ρόλος του ήπατος στην οξεοβασική ισορροπία**

Σ. Σπαΐτα ..... 60

### **Αντιρροπήσεις απλών και μικτών οξεοβασικών διαταραχών**

Ν. Κακλαμάνης ..... 65

### **Περί χασμάτων στην οξεοβασική ισορροπία και στη ρύθμιση της ωσμωτικότητας του οργανισμού**

Δ. Γούμενος ..... 83

### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Κ. Μαυροματίδης

### **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 3<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-I**

**Πρόεδροι:** Μ. Ελισάφ, Κ.Χ. Σιαμόπουλος

#### **Γαλακτική οξέωση**

Γ. Λιάμης ..... 98

#### **Κετοξέωση**

Χ. Μηλιώνης ..... 105

#### **Μεταβολική οξέωση μεθυλικής αλκοόλης και παραλεϋδης**

Ε. Γιαννάτος ..... 113

#### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Μ. Ελισάφ, Κ.Χ. Σιαμόπουλος

### **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 4<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-II**

**Πρόεδροι:** Β. Βαργεμέζης, Ν. Ζουμπαρίδης

#### **Μεταβολική οξέωση αιθυλενογλυκόλης και υπερδοσολογίας σαλικυλικών**

Χ. Συργκάνης ..... 128

#### **Μεταβολική οξέωση λήψης οξέων ή προδρόμων οξέων Μεταβολική οξέωση αυξημένης ενδογενούς παραγωγής**

Κ. Κατωπόδης ..... 146

#### **Νεφρική αδυναμία απομάκρυνσης οξέων**

Α. Ανδρικός ..... 156

#### **Απώλεια διπτανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ)**

Ε. Καλογιαννίδου ..... 166

#### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Φ. Χριστίδου - Γ. Φιλντίσης



## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 5<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-III**

**Πρόεδροι:** Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ιατρού

### **Κλινική εικόνα μεταβολικών οξέώσεων**

Π. Πασαδάκης ..... 190

### **Εγαστηριακά ευρήματα μεταβολικών οξέώσεων**

#### **Διάγνωση και διαφορική διάγνωση μεταβολικών οξέώσεων**

Η. Θώδης ..... 205

### **Αντιρρόπηση μεταβολικών οξέώσεων**

Γ. Μουστάκας ..... 239

### **Θεραπεία μεταβολικών οξέώσεων**

Ν. Αφεντάκης ..... 251

### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ιατρού

**Στο 1<sup>ο</sup> Σεμινάριο "Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας - Μεταβολική οξέωση" αντιστοιχούν 8 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME - UEMS.**



## Χαιρετισμός

---

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο πρώτο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας», που θα πραγματοποιηθεί στο Πνευματικό Κέντρο του Δήμου Πτολεμαΐδας, στις 28-29 Σεπτεμβρίου 2007.

Φέτος είναι η πρώτη φορά που διοργανώνεται το εν λόγω σεμινάριο και το θέμα που πραγματεύεται είναι «Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας-Μεταβολική οξέωση», θέτοντας έτσι τα θεμέλια για την ανάπτυξη ενός ετήσιου σεμιναρίου που θα εστιάζει στο τόσο παρεξηγημένο, αλλά παράλληλα και τόσο χρήσιμο πεδίο γνώσης που έχει εφαρμογή στην καθημερινότητα του κάθε κλινικού ιατρού και το οποίο φιλοδοξεί στην αναβάθμιση και ανανέωση των γνώσεών μας στον τομέα αυτό.

Το σεμινάριο διοργανώνεται με συνεργασία της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο» και του Νεφρολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο» και θα πραγματοποιείται ετησίως στην Πτολεμαΐδα και στην Κομοτηνή εκ περιτροπής. Ιδιαίτερη τιμή αποτελεί για εμάς το γεγονός ότι το σεμινάριο βρίσκεται υπό την αιγίδα της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.

Σας ευχόμαστε ευχάριστη διαμονή και επικοδομητική συμμετοχή στην ιατρική μας αυτή εκδήλωση.

Με εκτίμηση

εκ μέρους της οργανωτικής επιτροπής

**Χ. Κασίνας**  
Υπεύθυνος MTN  
Γ.Ν. Πτολεμαΐδας

**Κ. Μαυροματίδης**  
Δ/ντής Νεφρολογικού  
Τμήματος Γ.Ν. Κομοτηνής



# Οργάνωση

---

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

## Υπό την Αιγίδα της

---

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

## Οργανωτική Επιτροπή

---

**Πρόεδροι:** Κ. Μαυροματίδης

Χ. Κατσίνας

**Μέλη:** Κ. Αρμεντζιόιου-Τασιοπούλου

Κ. Πιπύρος

Δ. Σιβρίδης

Ν. Σωτηρακόπουλος

Φ. Τσαντεκίδου

Τ. Τσίσιος



## Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

---

**Αληβάνης Πολυχρόνης**, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Ρόδου

**Ανδρικός Αιμίλιος**, Επ. Α' Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Ιωαννίνων

**Αφεντάκης Νικόλαος**, Αν. Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Γεννηματάς Αθηνών

**Βαργεμέζης Βασίλειος**, Καθ. Νεφρολογίας, ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης

**Βισβάρδης Γεώργιος**, Επ. Α' Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσ/νίκης

**Γιαννάτος Ευάγγελος**, Υπεύθυνος Επιμελητής MTN ΓΝ Αργοστολίου, Κεφαλληνίας

**Γιονανλής Λάζαρος**, Επ. Β' Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Παπανικολάου Θεσ/νίκης

**Γούμενος Δημήτριος**, Αν. Καθ. Νεφρολογίας ΓΠΝ Ρίο, Πάτρα

**Ελισάφ Μωϊσής**, Καθ. Παθολογίας ΓΠΝ Ιωαννίνων

**Ζουμπαρίδης Νικόλαος**, Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Έδεσσας

**Θώδης Ηλίας**, Αν. Καθ. Νεφρολογίας ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης

**Ιατρού Χρίστος**, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Νίκαιας Πειραιά

**Καλογιαννίδου Ειρήνη**, Ειδικευόμενη Νεφρολογίας

**Κατσίνας Χρίστος**, Υπεύθυνος MTN ΓΝ Πτολεμαΐδας

**Κατωπόδης Κων/νος**, Επικ. Καθ. Νεφρολογίας ΓΠΝ Ιωαννίνων

**Λαγονίδης Δημήτριος**, Δ/ντής ΜΕΘ ΓΝ Γιαννιτσών

**Λιάμης Γεώργιος**, Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Μαυροματίδης Κων/νος**, Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Κομοτηνής

**Μηλιώνης Χαράλαμπος**, Επικ. Καθ. Παθολογίας Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Μουστάκας Γεώργιος**, Αν. Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Γεννηματάς Αθηνών

**Μπαλτόπουλος Γεώργιος**, Καθ. Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας, Δ/ντής ΜΕΘ ΓΝ ΚΑΤ

**Πασαδάκης Πλουμής**, Αν. Καθ. Νεφρολογίας ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης

**Σιαμόπουλος Κων/νος**, Καθ. Παθολογίας-Νεφρολογίας ΓΠΝ Ιωαννίνων

**Σόμπολος Κων/νος**, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Παπανικολάου Θεσ/νίκης

**Σπαΐα Σοφία**, Αν. Δ/ντρια Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Β' ΙΚΑ «Παναγία» Θεσ/νίκης

**Συργκάνης Χρίστος**, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Βόλου

**Τσακίρης Δημήτριος**, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Βέροιας

**Φιλντίσης Γεώργιος**, Επικ. Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής Παν. Αθηνών, ΜΕΘ ΓΝ ΚΑΤ

**Χριστίδου Φωτεινή**, Δ/ντρια MTN Πολυγύρου





## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 1<sup>ο</sup>: Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία-I**

**Πρόεδροι:** Κ. Σόμπολος, Χ. Κατσίνας

### **1. Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας**

Κ. Μαυροματίδης

### **2. Περί αερίων αίματος**

Λ. Γιουανλής

### **3. Νεφρική ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας**

Γ. Βισβάρδης

### **Παραδείγματα - Σχόλια**

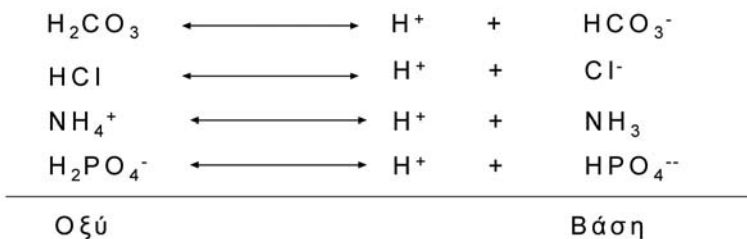
Κ. Σόμπολος

## Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας

Κ. Μαυροματίδης,  
Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Κομοτηνής

### 1. Οξέα και βάσεις

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 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 παρέχουν πρωτόνια (άτομα υδρογόνου χωρίς ηλεκτρόνιο- $H^+$ ) και βάσεις τις ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα προσλαμβάνουν πρωτόνια. Έτσι, όταν ένα οξύ χάνει ένα  $H^+$  από το μόριό του, εκείνο που απομένει αποτελεί μία βάση (Σχήμα 1). Στην περίπτωση διάστασης του ανθρακικού οξέος ( $H_2CO_3$ ) παρέχονται  $H^+$  και  $HCO_3^-$ , όπου η διττανθρακική ρίζα ( $HCO_3^-$ ) αποτελεί μία βάση. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι, τα πρωτόνια σε υδατικό διάλυμα παραμένουν με την μορφή αυτή για πολύ μικρό χρονικό διάστημα.



**Σχήμα 1:** Τυπικά παραδείγματα οξέων και βάσεων

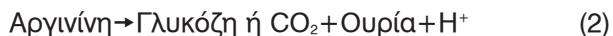
Τόσο τα οξέα, όσο και οι βάσεις διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά στην ισχύ, γεγονός που εξαρτάται από τη δυνατότητα που έχουν να αποδίδουν ή να προσλαμβάνουν  $H^+$ . Έτσι ένα οξύ είναι ισχυρό όταν παρέχει πολύ εύκολα  $H^+$  και αντίθετα είναι πολύ ασθενές όταν δεν παρέχει εύκολα  $H^+$ . Δηλαδή, ισχυρό είναι το οξύ που ουσιαστικά βρίσκεται εξ ολοκλήρου σε ιονισμένη μορφή στα υγρά του οργανισμού (λ.χ. το  $HCl$ ) και αντίθετα ασθενές είναι το οξύ που διασπάται

ελάχιστα (οξικό οξύ). Αντίστοιχα παραδείγματα ισχυρών βάσεων αποτελούν η αμμωνία (NH<sub>3</sub>) και το υδροξείδιο του νατρίου (NaOH) και ασθενών βάσεων το μονόξινο ανθρακικό νάτριο (NaHCO<sub>3</sub>).

## 2. Πηγές υδρογονοϊόντων και υδροξυλίων

### 2.1. Πηγές μη πτητικών οξέων

Με όρους ποσοτικούς η καθαρή εμφάνιση H<sup>+</sup> ισούται με τον αριθμό των mEq των SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, των ανόργανων ριζών φωσφόρου (HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>) και των οργανικών ανιόντων που εκκρίνονται στα ούρα σε κάθε σταθεροποιημένο άτομο. Τα **μη πτητικά οξέα** (μεταβολικά υδρογονοϊόντα), επαναχρησιμοποιούνται και μη παράγονται: α) Κυρίως κατά την οξειδωση των σουλφιδρυλικών ομάδων της κυστίνης, της κυστεΐνης και της μεθειονίνης των λευκωμάτων (θειικό οξύ), της αργινίνης και λυσίνης (αντιδράσεις 1, 2), αλλά και κατά την υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων, των νουκλεϊνικών οξέων, των φωσφολιπιδίων, των φωσφοπρωτεϊνών, κατά τον αερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (κιτρικό και οξαλοξικό οξύ) και κατά τον μεταβολισμό (αποδόμηση) των νουκλεοπρωτεϊνών (ουρικό οξύ), β) κατά τον αναερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (γαλακτικό οξύ, σε περιπτώσεις ιστικής υποξίας) και γ) κατά την β-οξειδωση 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 που δεν επαναχρησιμοποιούνται, παράγονται από τον μεταβολισμό των τροφών (εξωγενής προέλευση), που αντιστοιχούν περίπου σε 1 mEq/KgBΣ/24ωρο. Ωστόσο, δεν πρέπει να λησμονούνται και οι μικρές ποσότητες οξέων που εισέρχονται στον οργανισμό έτοιμες με τις τροφές (τροφές που περιέχουν χλώριο, φωσφόρο ή θείο, μέταλλα που σχηματίζουν οξέα και κάνουν τον οργανισμό πιο όξινο).



Τα λευκώματα αποτελούν την σημαντικότερη πηγή οξέων και ανεξάρτητα από την ποσότητα που λαμβάνει κανείς, φυσιολογικά ο οργανισμός κατά τον κυτταρικό μεταβολισμό συνθέτει και αποδομεί οπωσδήποτε περίπου 4 gr λευκώματος/KgΣB/24ωρο. Σε περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους διαπιστώθηκε ότι επιταχύνεται η αποδόμηση αμινοξέων και λευκωμάτων, με αποτέλεσμα το αρνητικό ισοζύγιο

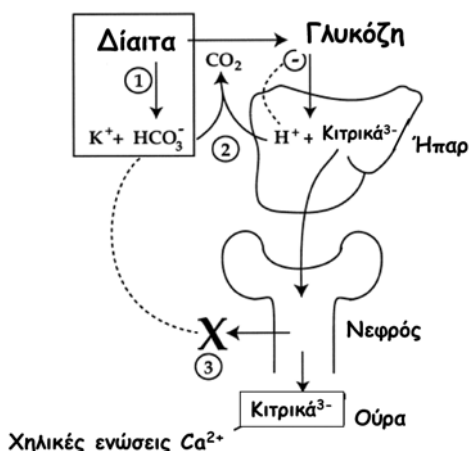


αζώτου και την απώλεια μυϊκής μάζας. Έτσι 100 gr λευκώματος κατά τον μεταβολισμό τους απελευθερώνουν 60 gr θειϊκής (λόγω οξειδωσης του θείου) και 50 gr φωσφορικής ρίζας (λόγω οξειδωσης του φωσφόρου). Οι ποσότητες θειϊκού οξέος που παράγονται ενδογενώς καλύπτουν το 75% της ημερήσιας παραγωγής μη πτητικών οξέων.

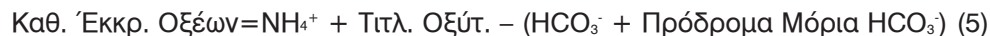
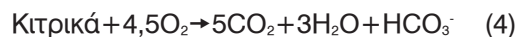
Η μεγαλύτερη ποσότητα  $H^+$  που παράγεται καθημερινά (90%), επαναχρησιμοποιείται σε διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις, ενώ μόλις το 10% αποτελεί το ημερήσιο φορτίο οξέων του οργανισμού, το οποίο πρέπει να απομακρυνθεί. Τα ιόντα αυτά εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο, όπου με την ενεργοποίηση ποικίλων διαδικασιών αδρανοποιούνται πολύ γρήγορα, με αποτέλεσμα να μην παραμένουν ελεύθερα, αφού το κύριο μέλημα του οργανισμού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. 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.

## 2.2. Πηγές βάσεων

Μόνο η παραγωγή και η καθαρή έκκριση οξέων δεν εξηγούν το ισοζύγιο των  $H^+$ , επειδή οι όροι αυτοί δεν περιλαμβάνουν και την πρόσληψη και αποβολή των αλκάλων της δίαιτας (1), καθόσον η καθημερινή δίαιτα περιέχει και οργανικά ανιόντα (συνήθως είναι άλατα του  $K^+$ ). Έτσι οι τροφές που είναι πλούσιες σε ανιονικά αμινοξέα, όπως είναι η γλουταμίνη και η ασπαρτάμη (δίαιτα πλούσια σε χορταρικά και φρούτα), κατά τον μεταβολισμό τους αποδίδουν αλκάλια. Το φορτίο λοιπόν των αλκάλων της δίαιτας είναι το αποτέλεσμα του μεταβολισμού των ανιόντων αυτών (2,3). Τα αλκάλια που εισέρχονται στον οργανισμό μπορεί να αφαιρεθούν με τιτλοποίηση (εξουδετέρωση) από  $H^+$  που επίσης παράγονται καθημερινά (αντίδραση 3) ή με άμεση (διττανθρακουρία) ή έμμεση αποβολή τους ως πρόδρομα μόρια  $HCO_3^-$  (αντίδραση 4) (Σχήμα 2) (4). Η έμμεση αφαίρεση των αλκάλων ξεκινά με την παραγωγή  $H^+$  και οργανικών ανιόντων από ουδέτερες πρόδρομες ουσίες, όπως η γλυκόζη και κατόπιν μετατρέπονται σε τελικά προϊόντα του μεταβολισμού, που αποβάλλονται στα ούρα ως άλατά τους με  $Na^+$  ή  $K^+$ . Η έκκριση των οργανικών αυτών ανιόντων παριστά την αποβολή πιθανών  $HCO_3^-$  στα ούρα κατά την ισότητα 5 (5).

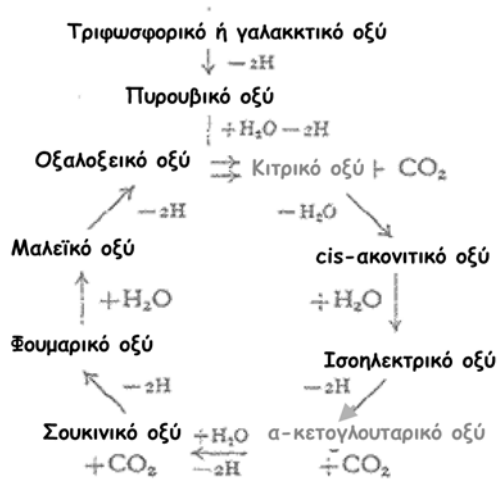


**Σχήμα 2:** Αποβολή εξωγενών αλκάλων: Η δίαιτα περιέχει ένα καθαρό φορτίο  $K^+$  και μη μετρήσιμων ανιόντων. Μετά τον μεταβολισμό των οργανικών αυτών ανιόντων παράγονται ουδέτερα τελικά προϊόντα και  $HCO_3^-$ . Άρα και τα  $HCO_3^-$  αντιδράσουν με ενδογενώς παραγόμενα  $H^+$  (σχηματίζουν ουδέτερες πρόδρομες ουσίες όπως είναι η γλυκόζη) αποβάλλονται ως  $CO_2$  και  $H_2O$ . Η νεφρική έκκριση κιτρικών ανιόντων που παράγονται σ' αυτό το μεταβολικό δρόμο προάγεται από το φορτίο και το  $K^+$



Χορηγώντας σχετικά μεγάλες ποσότητες αλκάλων, αυξάνεται η έκκριση κιτρικών από τους νεφρούς (6) διαμέσου: α) Αύξησης της σύνθεσής τους (όπως αυτό φαίνεται από την μεγαλύτερη συγκέντρωσή τους στο αίμα) και β) αύξησης της κλασματικής τους απέκκρισης στα ούρα (4,7). Αν αυξηθεί ακόμη περισσότερο η πρόσληψη αλκάλων, προκαλείται έκκριση κετογλουταρικού διαμέσου: α) Αυξημένης παραγωγής του (φαίνεται από την αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα) και β) από την αύξηση της κλασματικής του απέκκρισης. Η διττανθρακουρία γίνεται σημαντική μόνο όταν η πρόσληψη αλκάλων είναι πολύ μεγάλη. Σημειώνεται ότι η διαδικασία της επαναρρόφησης γίνεται στα εγγύς σωληνάκια και είναι εξαρτημένη από την επαναρρόφηση του  $Na^+$ . Επίσης είναι πιθανό να συμβαίνουν και μεταβολές στο μεταβολισμό των κιτρικών και του κετογλουταρικού στα διάφορα όργανα (εκτός των νεφρών), διότι βρέθηκε σε ανθρώπους ότι η φόρτιση με αλκάλια διεγείρει, ενώ η φόρτιση με οξέα καταστέλλει την παραγωγή και στη συνέχεια την έκκριση οργανικών ανιόντων (8).

Η αποβολή των κιτρικών και του κετογλουταρικού καλύπτουν τα 2/3 των αποβαλλόμενων βάσεων και τα  $\text{HCO}_3^-$  το υπόλοιπο 1/3. Επειδή όμως τόσο το κιτρικό, όσο και το κετογλουταρικό μεταβολίζονται στον κύκλο του Krebs και αποδίδουν  $\text{HCO}_3^-$ , η αποβολή τους θεωρείται ότι αντιστοιχεί σε αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  (8) (Σχήμα 2).



Σχήμα 3: Ο κύκλος του Krebs. Είναι προφανής η σχέση κιτρικού και κετογλουταρικού με τα πρόδρομα αυτών (γαλακτικό κλπ)

### 3. Μονάδα μέτρησης υδρογονοϊόντων-Σημασία του pH

#### 3.1. Μονάδα μέτρησης των υδρογονοϊόντων

Τη δραστική μορφή του υδρογόνου αποτελεί το ιόν του, δηλαδή το άτομο του υδρογόνου ( $\text{H}^+$ ), το οποίο έχει χάσει το ηλεκτρόνιό του. Το σύμβολο  $\text{H}^+$  αναφέρεται στην πυκνότητα των  $\text{H}^+$  σε moles/L ή ισοδύναμο/L (Eq/L). Επειδή η ποσότητα των ιόντων αυτών στο αίμα, σε φυσιολογικές συνθήκες είναι απειροελάχιστη και κυμαίνεται από 0,000016-0,00016 mEq/L, ο Cambell το 1962 εξέφρασε την συγκέντρωσή τους σε nmoles ή nEq ( $1\text{nmol}=10^{-9}\text{ mol}$ ), οπότε η φυσιολογική ποσότητα των  $\text{H}^+$  ισούται με 16-160 nEq/L.

Οι αριθμοί βέβαια που αναφέρθηκαν παραπάνω ήταν πολύ δύσκολο να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Για τον λόγο αυτό και επειδή δεν ήταν δυνατό να μετρηθεί η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στο αίμα, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Soren P.L. Sorensen το 1909 ο όρος του pH, που προέρχεται από

τον Γαλλικό όρο *puissance hydrogen*, ο οποίος σημαίνει «**ισχύς υδρογόνου**». Με τον τρόπο αυτό προσδιορίζεται η δραστηριότητα των  $H^+$ , όπως αυτή μετράται με ειδικό γυάλινο ηλεκτρόδιο, το οποίο είναι διαπερατό μόνο για τα  $H^+$ . Ειδικότερα, το pH παριστάνει τον αρνητικό δεκαδικό λογάριθμο της πυκνότητας των  $H^+$ , η οποία έχει εκφραστεί σε χιλιοστά του γραμμομορίου ανά L (mmol/L) ή σε χιλιοστοϊσοδύναμα ανά L (mEq/L). Αποτελεί έναν αριθμό χωρίς διάσταση, γι' αυτό και δεν έχει μονάδες μέτρησης (9).

Ουσιαστικά, λοιπόν όλα τα διαλύματα στη βιολογία του ανθρώπου περιέχουν  $H_2O$  και όλα τα υδατικά διαλύματα παρέχουν μία εν δυνάμει ανεξάντλητη πηγή  $H^+$ . Στα διαλύματα αυτά, η συγκέντρωση των  $H^+$  καθορίζεται από τη διάσταση του  $H_2O$  σε  $H^+$  και  $OH^-$ . Μ' άλλα λόγια, οι μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$  συμβαίνουν ως αποτέλεσμα, όχι της ποσότητας των  $H^+$  που προστίθενται ή αφαιρούνται από το διάλυμα, αλλά της διάστασης του  $H_2O$ . Στο καθαρό  $H_2O$ , με βάση την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, η συγκέντρωση των  $H^+$  πρέπει πάντοτε να είναι ίση με τη συγκέντρωση των  $OH^-$ . Για τον προσδιορισμό λοιπόν της πυκνότητας των  $H^+$  χρησιμοποιείται μία ειδική μονάδα μέτρησης ξεκινώντας από τη βάση ότι 1 L απεσταγμένου  $H_2O$  υπό ομαλές συνθήκες ( $\theta=22^\circ C$ ), ιονίζεται (διίσταται) κατά την αντίδραση:  $H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$ , σε τέτοιο βαθμό, ώστε  $(H^+) \times (OH^-) = 10^{-14}$  mol. Επειδή το απεσταγμένο  $H_2O$  παρέχει ίσο αριθμό  $H^+$  και  $OH^-$ , προκύπτει ότι η πυκνότητα των  $H^+$  στο  $H_2O$  είναι ίση με  $10^{-7}$  ή 0,0000001 mol. Όταν αυτός ο αριθμός εκφραστεί λογαριθμικά, τότε  $\log[H^+] = \log 10^{-7} = -7$ . Αφού όμως  $pH = -\log[H^+]$ , συνεπάγεται ότι  $pH = -(-7) = 7,00$  (ουδέτερο διάλυμα). Αξίζει να θυμάται κανείς ότι κατά την λογαριθμική έκφραση του pH η διαφορά του  $10^{-1}$  από το  $10^{-2}$  είναι ότι το δεύτερο διάλυμα έχει 10 φορές περισσότερα  $H^+$  και άρα είναι 10 φορές πιο όξινο.

Όσον αφορά στη συγκέντρωση των  $H^+$  στο αίμα, σε φυσιολογικές καταστάσεις ισούται με 40 nEq/L ή  $4 \times 10^{-8}$  mEq/L. Όταν η έκφραση του αριθμού αυτού γίνεται διαμέσου του pH, παρέχεται από τη σχέση:

$pH = -\log[H^+]$ , (τα  $H^+$  είναι εκφρασμένα σε mEq/L), οπότε:

$$pH = -\log 4 \times 10^{-8}$$

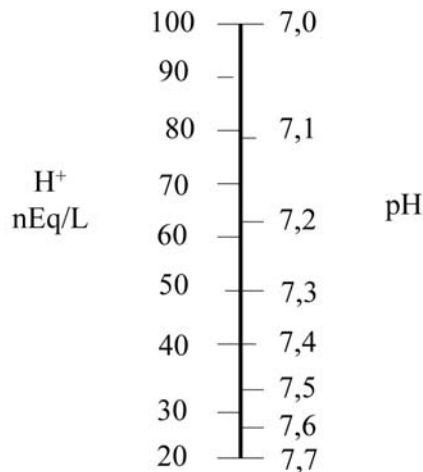
$$pH = -\log 4 - \log 10^{-8}$$

$$pH = -0,6 - (-8)$$

$$pH = -0,6 + 8$$

$$pH = 7,40$$

Το παράδοξο φαινόμενο κατά την έκφραση της οξύτητας δια του pH είναι ότι, όσο πιο μικρός είναι ο αριθμός του, τόσο πιο ιονισμένο είναι το διάλυμα και τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των  $H^+$  (Σχήμα 4). Έτσι η συγκέντρωση των  $H^+$  στα διάφορα διαλύματα ποικίλλει πάρα πολύ και μπορεί να κυμαίνεται από  $10^{-14}$  Eq/L (που αποτελεί την κατώτερη τιμή), έως 1 (που αποτελεί την ανώτερη τιμή). Δηλαδή στην κλίμακα του pH που κυμαίνεται από 1-14, η μεγαλύτερη οξύτητα αντιπροσωπεύεται από τον αριθμό 0 (το 0 αποτελεί τον λογάριθμο του 1) και η μεγαλύτερη αλκαλικότητα από τον αριθμό 14.



**Σχήμα 4:** Σχέση μεταξύ pH και συγκέντρωσης των  $H^+$  στο αίμα

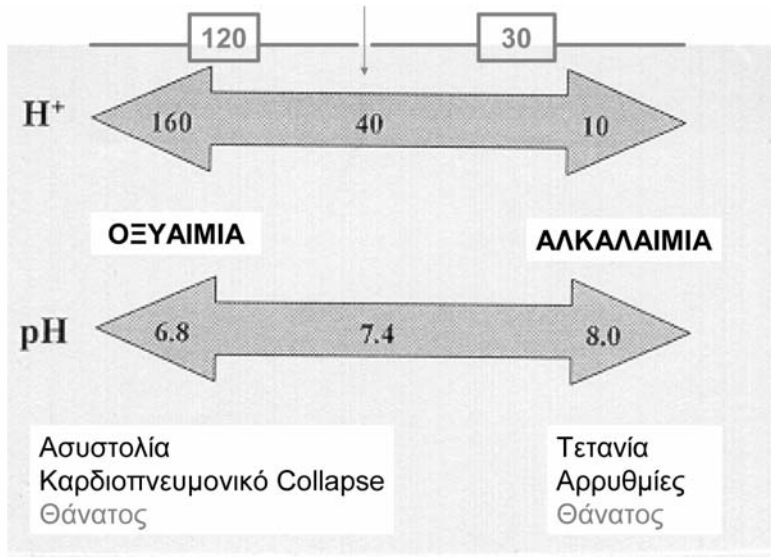
Ωστόσο το pH δεν αποτελεί καλό δείκτη εκτίμησης της οξεοβασικής κατάστασης ασθενούς διότι πολλές φορές μπερδεύει τους κλινικούς. Λ.χ. μία μείωση του pH από 7,4 στα 7,1 υποδηλώνει 2πλασιασμό των  $H^+$  από 40 nEq/L σε 80 nEq/L, ενώ μία αύξηση του pH από 7,4 στα 7,7 υποδηλώνει μία μείωση των  $H^+$  από τα 40 nEq/L στα 20 nEq/L. Έτσι είναι προφανώς δύσκολο να εκτιμηθεί το μέγεθος της μεταβολής από την μεταβολή των  $H^+$ . Μία μείωση του pH κατά 0,1, δηλαδή από 7,4 να γίνει 7,3 αντιστοιχεί σε 25% αύξηση των  $H^+$ , ενώ αντίστοιχα για το  $Na^+$  μία ίδιου μεγέθους μεταβολή θα αύξανε το  $Na^+$  από τα 140 mEq/L στα 175 mEq/L. Από τον πίνακα 1 που περιέχει την αριθμητική (nEq/L) και την λογαριθμική (pH) έκφραση των συγκεντρώσεων των  $H^+$ , που είναι συμβατές με τη ζωή, φαίνεται ότι: α) Η λογαριθμική έκφραση δεν αποδίδει ποσοτικά τις μεταβολές των  $H^+$ , αφού για να ελαττωθεί το pH από 7,20 σε 7,00 (διαφορά 0,20 μονάδων) χρειάζονται 37 nEq  $H^+$  ( $100-63=37$ ), ενώ για να ελαττωθεί το pH από 7,40 σε 7,20



(διαφορά επίσης 0,20 μονάδων) απαιτούνται 23 nEq H<sup>+</sup> (63-40=23), β) το pH δεν βοηθά να φανεί το γεγονός ότι ο οργανισμός είναι πιο ευαίσθητος στην αλκάλωση, απ' ότι στην οξέωση, αφού η ελάττωση των H<sup>+</sup> κατά 30 nEq/L κάτω από τη φυσιολογική τιμή, είναι ασύμβατη με τη ζωή (pH>7,80), ενώ η αύξηση των H<sup>+</sup> πάνω από τη φυσιολογική τιμή, που είναι ασύμβατη με τη ζωή, μπορεί να φθάσει και τα 160 nEq/L (pH<6,80) (Σχήμα 5), γ) η χρήση της κλίμακας του pH ενώ είναι εύκολη σε σχέση με τη χρήση της πυκνότητας των H<sup>+</sup>, δεν αποδίδει τις μεγάλες μεταβολές που συμβαίνουν στις πυκνότητες των ιόντων αυτών στο αίμα. Έτσι τίθεται το ερώτημα ποιο είναι προτιμότερο ως έκφραση, το pH ή η πυκνότητα των H<sup>+</sup>;

pH	[H <sup>+</sup> ] (nEq/L)
7,80	16
7,70	20
7,60	26
7,50	32
7,40	40
7,30	50
7,20	63
7,10	80
7,00	100
6,90	125
6,80	160

**Πίνακας 1:** Σχέση μεταξύ pH και H<sup>+</sup>, μέσα σε πλαίσια συμβατά με τη ζωή



Σχήμα 5: Σχέση pH και δυνατότητα επιβίωσης

Παρά λοιπόν τις ποικίλες δυσκολίες με την έκφραση της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> ως pH, οι Kassirer και Bleich πρότειναν έναν απλό κανόνα, με τον οποίο διαπιστώνεται εύκολα η αντιστοιχία μεταξύ pH και πυκνότητας H<sup>+</sup>. Βρήκαν λοιπόν ότι για κάθε αύξηση (ή ελάττωση) του pH κατά 0,01 μονάδες αντιστοιχεί ελάττωση (ή αύξηση) της πυκνότητας των H<sup>+</sup> κατά 1 nEq/L. Λ.χ. στην περίπτωση που το pH=7,35 (κατά 0,05 πιο όξινο από το φυσιολογικό), η ισοδύναμη ποσότητα H<sup>+</sup> θα είναι 45 nEq/L (μεγαλύτερη κατά 5 nEq/L). Στο ίδιο πνεύμα άλλοι πάλι διαπίστωσαν ότι οι μεταβολές της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> σε σχέση με τις μεταβολές του pH ερμηνεύονται και από το εύρημα ότι για κάθε 2πλασιασμό ή υποδιπλασιασμό της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup>, το pH μεταβάλλεται κατά 0,3. Λ.χ. συγκέντρωση H<sup>+</sup>=40 mEq/L αντιστοιχεί σε pH=7,4, ενώ συγκέντρωση H<sup>+</sup>=80 mEq/L αντιστοιχεί σε pH=7,1. Ο πίνακας 2 δείχνει ευρύτερα τη σχέση αυτή. Σήμερα χρησιμοποιείται ένας ακόμη πιο απλός τρόπος για να διαπιστωθεί η αντιστοιχία που υπάρχει μεταξύ pH και συγκέντρωσης H<sup>+</sup>. Έτσι είναι γνωστό ότι για pH=7,40 η συγκέντρωση των H<sup>+</sup>=40 nEq/L. Πολλαπλασιάζοντας λοιπόν τον αριθμό 40 επί το 0,8 για κάθε αύξηση του pH κατά 0,1 διαπιστώνεται η συγκέντρωση των H<sup>+</sup>. Λ.χ. ασθενής με pH=7,70 θα έχει H<sup>+</sup>=40x0,8x0,8x0,8=20,48 nEq/L. Αντίθετα πολλαπλασιάζοντας το 40 επί 1,25 για κάθε μείωση του pH κατά 0,1 διαπιστώνεται επίσης η συγκέντρωση των H<sup>+</sup>. Λ.χ. ασθενής με pH=7,20 θα έχει H<sup>+</sup>=40x1,25x1,25=62,5 nEq/L.

<b>pH</b>	<b>[H<sup>+</sup>]</b>
<b>6,8</b>	<b>158</b>
<b>7,1</b>	<b>79</b>
<b>7,4</b>	<b>40</b>
<b>7,7</b>	<b>20</b>

**Πίνακας 2:** Σχέση pH και συγκέντρωσης των H<sup>+</sup>

Τελικά τα πλεονεκτήματα της έκφρασης της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> ως pH είναι τα εξής:

- α. Το pH αποτελεί τον παραδοσιακό τρόπο έκφρασης της δραστηριότητας των H<sup>+</sup> που παραμένει και σήμερα σε χρήση
  - β. Το pH σχετίζεται με τη δραστηριότητα των H<sup>+</sup> (και όχι με τη συγκέντρωση) ή πιο ειδικά με τον λογάριθμο της δραστηριότητας των H<sup>+</sup>, πράγμα στο οποίο απαντούν φυσιολογικά τα συστήματα
  - γ. Το pH είναι αυτό που μετράμε με ειδικά ηλεκτρόδια (δηλαδή τη δραστηριότητα της H<sup>+</sup>)
  - δ. Η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> δεν είναι σωστή έκφραση, διότι αγνοεί τον συντελεστή δραστηριότητας
  - ε. Τα ελεύθερα H<sup>+</sup> δεν αποτελούν τη μορφή που υπάρχουν σε διάλυμα
- Αντίστοιχα τα μειονεκτήματα της έκφρασης της H<sup>+</sup> με pH είναι ότι:
- α. Αποτελεί ένα σύμβολο που επινοήθηκε
  - β. Είναι δύσκολο να διαβαστεί και να κατανοηθεί
  - γ. Μεταφράζει το μέγεθος των μεταβολών της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup>

### **3.2. Η σημασία του pH**

Οι περισσότεροι ζώντες οργανισμοί προσπαθούν να διατηρήσουν το pH του πλάσματος μέσα σε πολύ στενά όρια, αν και αυτό δεν είναι ίδιο σε κάθε ιστό και κάθε κύτταρο (Πίνακας 3). Πράγματι, η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> διατηρείται σε όρια του nEq/L (36-43 nEq/L), ενώ την ίδια στιγμή η συγκέντρωση άλλων ιόντων (όπως του Na<sup>+</sup> και του K<sup>+</sup>) διατηρείται μέσα σε ευρύτερα όρια (mEq/L). Έτσι υπολογίζεται ότι ο οργανισμός μας είναι 100.000 φορές πιο ευαίσθητος στις

μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$  έναντι των μεταβολών της συγκέντρωσης των  $K^+$  (Πίνακας 4).

<b>pH διαφόρων ιστών του οργανισμού</b>	
<b>ΙΣΤΟΣ</b>	<b>pH</b>
Σκελετικοί μυς	6,9-7,2
Καρδιά	7,0-7,4
Ήπαρ	7,2
Εγκέφαλος	7,1
Αίμα	7,35-7,45
Σπείλος	6,0-7,4
Ούρα	4,5-8,0

**Πίνακας 3:** Φυσιολογικό pH ποικίλων ιστών και υγρών του οργανισμού

### ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΙΟΝΤΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

<b>ΙΟΝ</b>	<b>nEq/L</b>
$H^+$	40
$K^+$	4.000.000
$HCO_3^-$	24.000.000
$Ca^{++}$	2.500.000
$Mg^{++}$	1.000.000
$Na^+$	140.000.000

**Πίνακας 4:** Συγκέντρωση οργανισμού σε ιόντα. Στον εξωκυττάριο χώρο η  $[HCO_3^-]$  είναι 600.000 φορές μεγαλύτερη απ' αυτή των  $[H^+]$  ( $24.000.000/40$  nEq/L), γι' αυτό κι όταν  $CO_2$  αντιδρά με  $H_2O$  και παράγει ίση ποσότητα  $H^+$  και  $HCO_3^-$  το αποτέλεσμα είναι να επηρεάζεται πολύ περισσότερο η  $[H^+]$  από την  $[HCO_3^-]$

Αν το pH παρεκκλίνει πολύ από την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν. Μία βασική αιτία που η συγκέντρωση των  $H^+$  διατηρείται μέσα σε τόσο στενά όρια είναι ότι το ιόν αυτό έχει πολύ υψηλής πυκνότητας φορτία και συνεπώς πολύ μεγάλα ηλεκτρικά πεδία (η συγκέντρωση των  $H^+$  στον οργανισμό είναι πολύ χαμηλή επειδή τα  $H^+$  συνδέονται έντονα με τα κατάλοιπα της ιστιδίνης των λευκωμάτων). Οι επιδράσεις στο ενδοκυττάριο pH έχουν πολύ μεγάλη σημασία στην κυτταρική λειτουργία, κυρίως λόγω μεταβολής του φορτίου των πρωτεϊνών τους (τα λευκώματα συνδεόμενα με τα  $H^+$  γίνονται θετικότερα και μεταβάλλεται έτσι η διαμόρφωση του μορίου τους και πιθανά η λειτουργία τους). Έτσι η συγκέντρωση των  $H^+$  στο πλάσμα είναι σταθερή κι αυτό είναι πολύ σημαντικό για τη λειτουργία των κυττάρων, διότι τα  $H^+$  αντιδρούν πάρα πολύ και ιδιαίτερα με τα αρνητικά φορτισμένα τμήματα των λευκωμάτων, με αποτέλεσμα το κέρδος ή η απώλεια ενός  $H^+$  από τα λευκώματα να μεταβάλλει την λειτουργία τους.

Όταν λοιπόν μεταβάλλεται η συγκέντρωση των  $H^+$  τα λευκώματα κερδίζουν ή χάνουν  $H^+$ , γεγονός που μεταβάλλει το φορτίο τους και την διαμόρφωση του μορίου τους και τελικά την λειτουργία τους. Λ.χ. ο ρυθμός γλυκόλυσης μεταβάλλεται αντίστροφα με τη συγκέντρωση των  $H^+$  (αυξάνει όταν μειώνεται η συγκέντρωση των  $H^+$ ). Η μεταβολή αυτή στον κυτταρικό μεταβολισμό συμβαίνει και με άλλα γλυκολυτικά ένζυμα και ιδιαίτερα με την φωσφο-φρουκτοκινάση (10).

Η κατάσταση ιονισμού όλων των ουσιών που έχουν όξινες ή βασικές ομάδες εξαρτάται από το pH. Έτσι η δραστηριότητα των χιλιάδων ενδοκυττάρων ενζύμων εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από τα επίπεδα του pH, αφού κι αυτά αποτελούν λευκώματα. Έτσι οι βιοχημικές αντιδράσεις και οι αλληλεπιδράσεις των ορμονών και των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και τους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών επίσης επηρεάζονται από τις μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$ . 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. Ακόμη σε ελαφρά μείωση του pH, μειώνεται η συστατικότητα των μυών και του μυοκαρδίου και ορμόνες όπως η αδρεναλίνη και η αλδοστερόνη αυξάνουν στην κυκλοφορία.

Στο αίμα η πυκνότητα των  $H^+$  επιδρά στην κατανομή και κατάσταση ιονισμού των ηλεκτρολυτών, όπως του  $K^+$  και του  $Ca^{++}$  η δε μεταβολή της συγκέντρωσής



τους, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Λειτουργίες που είναι βασικές για την επιβίωση, όπως **τα κανάλια  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  των ερυθρών αιμοσφαιρίων αδρανοποιούνται από την οξέωση**. Κάθε κύτταρο λοιπόν έχει τη δική του αντλία  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , η οποία ρυθμίζει την ποσότητα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  που θα έχει, ενώ καταναλώνει το 25% της ημερήσιας ενέργειας για τη λειτουργία της. Μία δυσλειτουργία της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  προκαλεί αύξηση του  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$  στο πλάσμα. Η κυριότερη ωστόσο λειτουργία του  $\text{H}^+$  είναι ότι συμβάλλει στην αναγέννηση του ATP, το οποίο είναι απαραίτητο σε κάθε κύτταρο για την εν γένει λειτουργία του (11).

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Cohen RM, Feldman GM, and Fernandez PC. The balance of acid, base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52: 287-293.
2. Halperin ML, Rolleston FS. *Clinical Detective Stories: A Problem-Based Approach to Clinical Cases in Energy and Acid-Base Metabolism*. London: Portland, 1993.
3. Cheema-Dhadli S, Lin SH, Halperin ML. Mechanisms used to dispose of a progressive increasing alkali load in the rat. *Am J Physiol* 2002; 282: F1049-F1055.
4. Simpson D. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1983; 244: F223-F234.
5. Kamel KS, Ethier JH, Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Halperin ML. The removal of an inorganic acid load in subjects with ketoacidosis of chronic fasting: the role of the kidney. *Kidney Int* 1990; 38: 507-511.
6. Gorden EE. Effect of acute metabolic acidosis and alkalosis on acute acetate and citrate metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1963; 42: 137-142.
7. Kaufman AM, Kahn T. Complimentary role of citrate and bicarbonate in acid-base balance in the rat. *M J Physiol* 1988; 255: F182-F187.
8. Packer RK, Urry CA, Brown KM. Urinary organic anion excretion in response to dietary acid base loading. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1624-1629.
9. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int* 1972; 1; 347.
10. Sorensen SPH. Enzymstudien II. Mitteilung. Uber die messung und die bedeutung der wasserstoffionenkonzentration bie enzymatischen prozessin. *Biochem Z* 1909; p.p. 21: 131.
11. Halperin ML, Lin SH, Gowrishankar M, Kamel KS. Disorders of acid-base balance. In: Malluche et al, *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 2005; pp 1-67.

## Περί αερίων αίματος

Λ. Γιονανλής,

Επιμελητής Β΄ Νεφρολογικής Κλινικής, ΓΝ Παπανικολάου, Θεσ/νίκης

### 1. Ανθρακικό οξύ Διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>)

Το οξύ στο οποίο θα αναφερθούμε είναι το ανθρακικό οξύ (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), αλλά και ο όρος «αναπνευστικό οξύ» (respiratory acid) χρησιμοποιείται συνήθως στη βιβλιογραφία για το CO<sub>2</sub>. Το CO<sub>2</sub> καθ' εαυτό δεν αποτελεί οξύ σύμφωνα με τον ορισμό των Bronsted-Lowry καθώς δεν περιέχει H<sup>+</sup> και έτσι δεν μπορεί να αποδώσει πρωτόνιο. Ωστόσο, το CO<sub>2</sub> μπορεί να θεωρηθεί ότι δυνητικά μπορεί να αποδώσει ανάλογο ποσό H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Το CO<sub>2</sub> αποτελεί το τελικό προϊόν της πλήρους οξειδωσης των υδατανθράκων και των λιπαρών οξέων. Είναι πτητικό οξύ καθώς μπορεί να αποβληθεί διαμέσου των πνευμόνων.

Η ποσότητα του CO<sub>2</sub> που παράγεται καθημερινά είναι τεράστια συγκριτικά με την αντίστοιχη παραγωγή μεταβολικών οξέων. Η βασική παραγωγή CO<sub>2</sub> τυπικά κυμαίνεται μεταξύ 12000 και 13000 mmol/24ωρο, ωστόσο αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας θα οδηγήσουν σε αύξηση της κατανάλωσης του O<sub>2</sub> και της παραγωγής CO<sub>2</sub>, ώστε η πραγματική παραγωγή να υπερβαίνει κατά πολύ τα αναφερόμενα βασικά επίπεδα. Η καθημερινή παραγωγή CO<sub>2</sub> μπορεί να υπολογιστεί και από την ημερήσια μεταβολική παραγωγή H<sub>2</sub>O. Η πλήρης οξείδωση γλυκόζης και λιπαρών οξέων παράγει ίσες ποσότητες CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O και η διαδικασία αυτή είναι υπεύθυνη για τη συνολική σωματική παραγωγή CO<sub>2</sub>. Τυπικά, η παραγωγή H<sub>2</sub>O είναι περίπου 400 mol/24ωρο, δηλαδή 22,2 moles (δηλαδή 400:18) H<sub>2</sub>O. Έτσι, η τυπική ημερήσια παραγωγή CO<sub>2</sub> πρέπει να είναι επίσης περίπου 22.200 mmol.

Το ολικό CO<sub>2</sub> συνίσταται σ' αυτό που βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα, σ' αυτό που προέρχεται από τα διττανθρακικά (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και σ' αυτό που προέρχεται από το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Φυσιολογικά, περίπου τα 19:20 του ολικού CO<sub>2</sub> του πλάσματος προέρχονται από τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, γι' αυτό και ο προσδιορισμός του ολικού CO<sub>2</sub> παρέχει κατά προσέγγιση την τιμή των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

## 2. Οξυγόνο

Το οξυγόνο ( $O_2$ ) αποτελεί το ~21% του ατμοσφαιρικού αέρα. Η παρουσία του είναι απαραίτητη καθώς σ' αυτή στηρίζονται οι περισσότερες λειτουργίες του οργανισμού (κυτταρικές, ενζυμικές κ.ά). Πιο συγκεκριμένα, ο αερόβιος μεταβολισμός συνίσταται στη χρησιμοποίηση του  $O_2$  για τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού με σύγχρονη απελευθέρωση  $CO_2$ . Οι μηχανισμοί ελέγχου της αναπνοής ισορροπούν τις μεταβολικές ανάγκες με την περιεκτικότητα σε αέρια του περιβάλλοντος, εξασφαλίζοντας παροχή  $O_2$  για τις κυτταρικές μεταβολικές διεργασίες και απελευθερώνοντας το παραγόμενο  $CO_2$ , ρυθμίζοντας έτσι την οξεοβασική ομοιοστασία. Αν η παροχή του  $O_2$  πέσει κάτω από ένα όριο, αναερόβιες μεταβολικές διεργασίες αναλαμβάνουν να υποστηρίξουν τις ζωτικές κυτταρικές λειτουργίες, οι οποίες διαμέσου της γλυκόλυσης οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος, αλλά και άλλων μεταβολικών οξέων. Η περίσσεια του  $CO_2$  και των μεταβολικών οξέων διεγείρει τους περιφερικούς και κεντρικούς χημειούποδοχείς προς ενίσχυση της αναπνοής, ενώ την ίδια επίδραση έχει η υποξαιμία στους καρωτιδικούς χημειούποδοχείς κι αυτούς του αορτικού τόξου.

Το 97% περίπου του  $O_2$  μεταφέρεται συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη (Hb), ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα. Το ποσοστό σύνδεσης του  $O_2$  με τη Hb ονομάζεται *κορεσμός οξυγόνου* και είναι δυνατό να υπολογιστεί με μαθηματικό τρόπο:

$$sO_2 = ([PaO_2 + 150 \times PaO_2] \cdot 23,400 + 1)^{-1} \quad (\text{John Severinghaus 1979})$$

όπου  $PaO_2$  η μερική πίεση του  $O_2$ .

Ο κορεσμός οξυγόνου της Hb μας πληροφορεί για την ποσότητα του  $O_2$  που μεταφέρεται με την Hb και κατά πόσο αυτή μπορεί να μεταβληθεί με αλλαγή της  $PaO_2$ , παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες για τις δυνατότητες μεταφοράς  $O_2$  από τους πνεύμονες στους ιστούς.

## 3. Αέρια αίματος, οξεοβασική ισορροπία και ρύθμιση της αναπνοής

Τα σωματία των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου περιέχουν τους

περιφερικούς χημειοϋποδοχείς. Η ροή του αίματος διαμέσου των σωματίων αυτών είναι ιδιαίτερα υψηλή αναλογικά με την απόσπαση και χρησιμοποίηση  $O_2$  από τα κύτταρά τους. Επομένως, οι μερικές πιέσεις  $O_2$  και  $CO_2$  στο άμεσο περιβάλλον των χημειοϋποδοχέων είναι ίδιες μ' αυτές του αρτηριακού αίματος. Ελάττωση στην αρτηριακή μερική πίεση του  $O_2$  ( $PaO_2$ ) ή/και αύξηση στην αρτηριακή μερική πίεση του  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) προκαλεί διέγερση των υποδοχέων και τροποποίηση της αναπνοής. Έχει βρεθεί ότι ανάλογο αποτέλεσμα έχει και η αυξημένη αρτηριακή συγκέντρωση  $H^+$ .

Οι αλλαγές στην αναπνοή συμβαίνουν ταχύτατα όταν μεταβληθεί σημαντικά το pH. Το  $CO_2$  είναι λιποδιαλυτό και διέρχεται γρήγορα τις κυτταρικές μεμβράνες, οπότε μεταβολές στην  $PaCO_2$  οδηγούν σε γρήγορες μεταβολές της  $[H^+]$  σ' όλα τα διαμερίσματα των υγρών του οργανισμού. Μία ποσοτική εκτίμηση της ρύθμισης της αναπνοής απαιτεί γνώση των σχέσεων μεταξύ κυψελιδικού αερισμού και pH διαμέσου  $PaCO_2$ :

- Η πρώτη εξίσωση συνδέει τον κυψελιδικό αερισμό ( $V_A$ ) με την  $PaCO_2$

$$PaCO_2 = kx[V_{CO_2}/V_A]$$

όπου  $V_{CO_2}$  είναι η συνολική παραγωγή  $CO_2$  του οργανισμού

- Η δεύτερη εξίσωση (Henderson) συνδέει την  $PaCO_2$  με τη  $[H^+]$  και κατ' επέκταση με το pH:

$$[H^+] = 24x(PaCO_2/[HCO_3^-])$$

Η πρώτη εξίσωση δείχνει ότι η  $PaCO_2$  επηρεάζει κατά αντιστρόφως ανάλογο τρόπο τον κυψελιδικό αερισμό, δηλαδή όταν αυξηθεί το  $CO_2$ , οι πνεύμονες αντιδρούν με υπέρπνοια αυξάνοντας την αποβολή  $CO_2$  και το αντίθετο. Η δεύτερη εξίσωση συνδέει τις μεταβολές στη συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  με την  $PaCO_2$ .

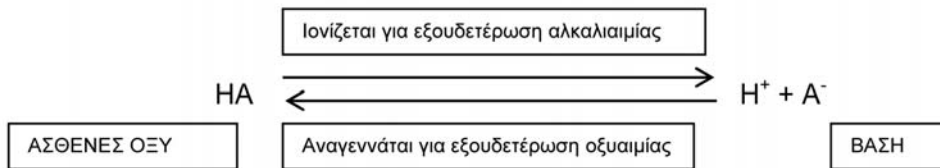
#### 4. Ρυθμιστικά συστήματα (Buffers)

Η αντίδραση του οργανισμού σε κάθε αλλαγή της οξεοβασικής ισορροπίας διακρίνεται σε τρεις τρόπους:

- Τα ρυθμιστικά συστήματα
- Την επίδραση του αναπνευστικού συστήματος τροποποιώντας την  $\text{PaCO}_2$
- Την επίδραση των νεφρών στη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$ .

Τα ρυθμιστικά συστήματα αποτελούν την πρώτη «γραμμή άμυνας», καθώς αποτελούν ένα ταχύτατο φυσικο-χημικό φαινόμενο που ενεργοποιείται άμεσα. Σύμφωνα με τον ορισμό, ρυθμιστικό σύστημα καλείται το διάλυμα που περιέχει ουσίες, οι οποίες έχουν την ιδιότητα να ελαχιστοποιούν/εξουδετερώνουν αλλαγές στο pH όταν προστίθεται στο διάλυμα ένα οξύ ή μία βάση. Τα ρυθμιστικά συστήματα αποσκοπούν στον άμεσο και ταχύ περιορισμό των μεταβολών του pH, οι οποίες προκαλούνται από την προσθήκη οξέος ή βάσεως στο χώρο τους, αποδίδοντας πρωτόνια όταν υπάρχει έλλειψη οξέος ή απορροφώντας την περίσσεια  $\text{H}^+$  σε περιπτώσεις αυξημένης παρουσίας οξέων.

Ένα ρυθμιστικό σύστημα τυπικά αποτελείται από διάλυμα που περιέχει ένα ασθενές οξύ HA μαζί με το άλας αυτού του οξέος και μία ισχυρή βάση. Το ανιόν του ασθενούς οξέος συνδέεται με τα ελεύθερα  $\text{H}^+$  και τα εξουδετερώνουν. Η εξουδετέρωση οφείλεται στο γεγονός ότι η αντίδραση:



μετά την προσθήκη του ισχυρού οξέος μετατοπίζεται προς τ' αριστερά, ώστε να ευνοείται η παραγωγή του ασθενούς οξέος (το οποίο έχει μικρό βαθμό ιοντικής διάστασης). Δηλαδή, αν η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  αυξανόταν, τα πρωτόνια θα ενώνονταν με τη βάση  $\text{A}^-$  αναδομώντας το HA. Η εξουδετέρωση αυτή των πρωτονίων αποτελεί τη βάση της λειτουργίας των ρυθμιστικών συστημάτων. Το αντίθετο θα παρατηρηθεί σε ελάττωση των  $\text{H}^+$ , οπότε το ασθενές οξύ HA θα προσφέρει πρωτόνια διατηρώντας την ισορροπία του συστήματος. Βασική αρχή είναι ότι το άλας αποτελεί την παρακαταθήκη του  $\text{A}^-$  που αναπληρώνει την  $[\text{A}^-]$  όταν το  $\text{A}^-$  αντιδρά με το  $\text{H}^+$  και απομακρύνεται. Κατ' αυτόν τον τρόπο εγκλωβίζεται το ισχυρό οξύ στο ρυθμιστικό σύστημα και αδρανοποιείται. Το αντίθετο συμβαίνει όταν σ' ένα ρυθμιστικό σύστημα προστεθεί μία ισχυρή βάση. Ένα σημαντικό λειτουργικό χαρακτηριστικό είναι ότι το σύστημα ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας είναι «ανοικτό», δηλαδή προϊόντα που προκύπτουν από τις αντιδράσεις απομακρύνονται απ' αυτό.



Καθημερινά τα παιδιά παράγουν 1,5-2 mEq/KgΣΒ και οι ενήλικες 1-1,5 mEq/KgΣΒ μεταβολικών οξέων (στους ενήλικες ~70-100 mmol H<sup>+</sup>/24ωρο), τα οποία προέρχονται από τον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Ωστόσο, το pH διατηρείται σταθερό, καθώς το παραγόμενο φορτίο H<sup>+</sup> εξουδετερώνεται ταχύτατα από τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού μέχρι να αποβληθεί οριστικά από τους νεφρούς. Ο οργανισμός διαθέτει ρυθμιστικά συστήματα με τεράστιες δυνατότητες. Αυτό μπορεί να γίνει χαρακτηριστικά αντιληπτό μέσα από ένα κλασικό πείραμα των Swan & Pitts: Οι ερευνητές χορήγησαν σε σκύλους 14 mmol H<sup>+</sup>/L σωματικού H<sub>2</sub>O. Αυτό προκάλεσε πτώση του pH από 7,44 ([H<sup>+</sup>]=36 nmol/L) σε pH 7,14 ([H<sup>+</sup>]=72 nmol/L), δηλαδή μία αύξηση των [H<sup>+</sup>] κατά μόλις 36 nmol/L. Άρα αναρωτιέται κανείς τι απέγιναν τα υπόλοιπα 13.999.964 nmol/L που εγχύθηκαν. Δεν εξαφανίστηκαν «δια μαγείας», απλά αποκρύφτηκαν διαμέσου εξουδετέρωσης από τα ρυθμιστικά συστήματα. Είναι αξιοσημείωτο ότι παρόλο που στους σκύλους εγχύθηκαν 14.000.000 nmol/L H<sup>+</sup> η συγκέντρωση [H<sup>+</sup>] στο πλάσμα μόλις μεταβλήθηκε κατά περίπου 0,002%. Αυτό καταδεικνύει ότι ο οργανισμός ανθίσταται σε κάθε αλλαγή της [H<sup>+</sup>], διαμέσου ρυθμιστικών συστημάτων μεγάλων δυνατοτήτων και άμεσης ανταπόκρισης. Οι τεράστιες δυνατότητες των ρυθμιστικών συστημάτων επηρεάζουν και τον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς μπορεί να αποκρύψουν το μέγεθός τους. Τα ανιόντα A<sup>-</sup> ελαττώνονται καθώς αντιδρούν στοιχειομετρικά με τα H<sup>+</sup> ώστε να παραχθεί HA. Ελάττωση των A<sup>-</sup> κατά 1 mmol/L αντιπροσωπεύει 1.000.000 nmol/L από H<sup>+</sup> που εξουδετερώθηκαν και αποτελεί μία δυσανάλογα σοβαρή διαταραχή απ' αυτή που φαίνεται από την ολίγων nmol/L αλλαγή στη [H<sup>+</sup>]. Όπως φαίνεται και στο πείραμα των Swan & Pitts, τα 13.999.994 από τα 14.000.000 nmol/L H<sup>+</sup> εξουδετερώθηκαν και τα μόλις 36 που «φαίνονται» δίνουν ψευδή εικόνα για το μέγεθος της διαταραχής.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τα κυριότερα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού. Η κατάσταση ισορροπίας των υγρών των επιμέρους διαμερισμάτων του οργανισμού εξαρτάται από τα ρυθμιστικά συστήματα που υπάρχουν και δραστηριοποιούνται σ' αυτά.

Τα κυριότερα ρυθμιστικά συστήματα		
Τόπος δράσης	Ρυθμιστικό σύστημα	Σχόλια
<b>ΕΝΥ</b>	Διπτανθρακικά	Για μεταβολικά οξέα
	Φωσφορικά	Μη σημαντικό λόγω χαμηλής συγκέντρωσης
	Λευκώματα	Μη σημαντικό λόγω χαμηλής συγκέντρωσης
<b>Αίμα</b>	Διπτανθρακικά	Σημαντικό για μεταβολικά οξέα
	Αιμοσφαιρίνη	Σημαντικό για CO <sub>2</sub>
	Πρωτεΐνες πλάσματος	Μικρότερης σημασίας
	Φωσφορικά	Μικρή συγκέντρωση
<b>ΕΝΧ</b>	Πρωτεΐνες	Ισχυρό ρυθμιστικό σύστημα
	Φωσφορικά	Ισχυρό ρυθμιστικό σύστημα
<b>Ούρα</b>	Φωσφορικά	Υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος της τιτλοποιήσιμης οξύτητας
	Αμμωνία	Σημαντικό για το σχηματισμό NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
<b>Οστά</b>	Ανθρακικό Ca	Σε χρόνια μεταβολική οξέωση

Ο νόμος δράσης των μαζών καθορίζει ότι σε κατάσταση ισορροπίας, όταν οι κινήσεις προς τη μία και την άλλη πλευρά μιας χημικής αντίδρασης (λ.χ.  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ ) είναι ίσες, ο λόγος των συγκεντρώσεων των H<sup>+</sup> και A<sup>-</sup> προς τη συγκέντρωση του HA θα ισούται με μία σταθερά:

$$K_{\text{eq}} = [\text{H}^+] [\text{A}^-] / [\text{HA}]$$

Όσο πιο ισχυρό είναι ένα οξύ, τόσο μεγαλύτερη είναι η  $K_{\text{eq}}$ , δηλαδή, τόσο πιο εύκολα απελευθερώνει πρωτόνια. Όπως με το pH, επειδή οι σταθερές ιοντισμού πολλών βιολογικών οξέων είναι σχετικά μικρές, οι αρνητικοί λογάριθμοι των τιμών έχουν χρησιμοποιηθεί για να απλοποιηθούν οι υπολογισμοί. Έτσι, η σχέση των  $pK_a$  και  $K_{\text{eq}}$  είναι αντίθετη. Επομένως, όσο πιο ισχυρό είναι ένα οξύ τόσο μεγαλύτερη είναι η  $K_{\text{eq}}$  και τόσο πιο μικρή είναι η  $pK_a$ . Έχει βρεθεί ότι τα ρυθμιστικά συστήματα λειτουργούν καλύτερα όταν η  $pK_a$  τους διαφέρει μόνο κατά περίπου μία λογαριθμική μονάδα από το τοπικό pH. Έτσι, ένα σημαντικό βιολογικό ρυθμιστικό σύστημα θα έπρεπε να έχει  $pK_a$  κοντά στο pH του αίματος, δηλαδή περίπου 7,4. Τα λευκώματα, η Hb και τα φωσφορικά ικανοποιούν αυτή τη συνθήκη. Ωστόσο, επειδή τα συστήματα αυτά παρουσιάζουν μικρή συγκέντρωση, η σημασία τους είναι μικρότερη συγκριτικά με το σύστημα  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ , όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

#### 4.1. Ρυθμιστικό σύστημα διττανθρακικών

Το κυριότερο ρυθμιστικό σύστημα του εξωκυττάριου χώρου είναι το σύστημα  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ , το οποίο είναι υπεύθυνο για το 80% της εξωκυττάριας εξουδετέρωσης οξέων. Αυτό αφορά όμως τα μεταβολικά οξέα, ενώ δεν μπορεί να εξουδετερώσει αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές. Οι επιμέρους παράμετροι εύκολα υπολογίζονται και εξαρτώνται μεταξύ τους σύμφωνα με την εξίσωση των Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = pK_a + \log_{10} ([\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times p\text{aCO}_2)$$

Το  $pK_a$  εξαρτάται από τη θερμοκρασία, τη  $[\text{H}^+]$  και την ιοντική συγκέντρωση του διαλύματος. Έτσι, έχει τιμή 6,099 σε θερμοκρασία 37 °C και pH πλάσματος 7,4. Σε θερμοκρασία 30 °C και pH 7,0, η τιμή του είναι 6,148. Για πρακτικούς λόγους, η τιμή των 6,1 γενικά θεωρείται σταθερή και διορθώσεις ως προς τη θερμοκρασία, το pH και την ιοντική ισχύ γίνονται μόνο σε πειραματικές μελέτες. Η  $pK_a$  προκύπτει από την  $K_a$  της ακόλουθης αντίδρασης:



(όπου  $\text{CO}_2$  είναι το διαλυμένο  $\text{CO}_2$ )

Η συγκέντρωση του  $\text{H}_2\text{CO}_3$  είναι πολύ μικρή συγκριτικά με τ' άλλα στοιχεία και η αντίδραση απλοποιείται ως εξής:



Σύμφωνα με το νόμο δράσης των μαζών:

$$K_a = [\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2] \times [\text{H}_2\text{O}]$$

Η συγκέντρωση του  $\text{H}_2\text{O}$  είναι τόσο μεγάλη (55.5 M) ώστε να μην επηρεάζεται από μικρές απώλειες και γι' αυτό ουσιαστικά θεωρείται σταθερή. Αυτό επιτρέπει περαιτέρω απλοποίηση καθώς οι δύο σταθερές ( $K_a$  και  $[\text{H}_2\text{O}]$ ) μπορούν να συνδυαστούν σε μία νέα σταθερά  $K'a$ .

$$K'a = K_a \times [\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$$

Αν αντικαταστήσουμε τα

$$K'a = 800 \text{ nmol/L} \text{ (τιμή για θερμοκρασία πλάσματος } 37^\circ \text{C)}$$

$[\text{CO}_2] = 0,03 \times \text{PaCO}_2$  (σύμφωνα με το νόμο του Henry) [όπου 0,03 είναι ο συντελεστής διαλυτότητας]

Στην εξίσωση προκύπτει η εξίσωση Henderson:

$$[\text{H}^+] = (800 \times 0,03) \times \text{PaCO}_2 / [\text{HCO}_3^-] = 24 \times \text{PaCO}_2 / [\text{HCO}_3^-] \text{ nmol/L}$$

Αντικαθιστώντας τις τιμές με τους αντίστοιχους λογαρίθμους με βάση το 10, προκύπτει η εξίσωση Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \log_{10}(800) - \log_{10}(0,03 \text{ PaCO}_2 / [\text{HCO}_3^-])$$

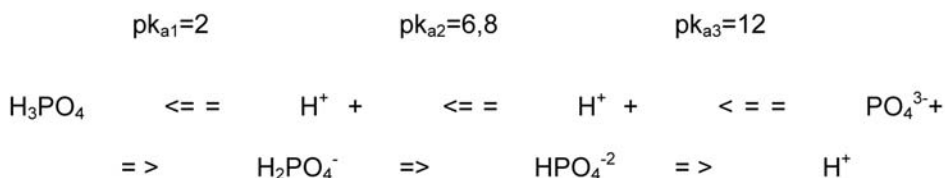
$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10}([\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{PaCO}_2)$$

Από χημικής άποψης, μία ουσία με  $\text{p}K_a$  6,1 δεν αποτελεί καλό ρυθμιστικό παράγοντα σε  $\text{pH}$  7,4 από μόνη της. Το σύστημα όμως  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  είναι πιο

περίπλοκο καθώς είναι «ανοιχτό» και από τις δύο πλευρές, δηλαδή και η  $[\text{HCO}_3^-]$  και η  $\text{PaCO}_2$  προσαρμόζονται και ρυθμίζονται από διαφορετικά όργανα, γεγονός που επαυξάνει σημαντικά τη ρυθμιστική δυνατότητα του συστήματος. Η αποβολή του  $\text{CO}_2$  από τους πνεύμονες είναι ιδιαίτερα σημαντική λόγω της ταχύτητας της απάντησης-αντίδρασης, ενώ η ελεγχόμενη νεφρική αποβολή οξέων προσθέτει νέα  $\text{HCO}_3^-$  ή κατακρατά οξέα ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία για την αποτελεσματικότητα του συστήματος έχει το γεγονός ότι και τα δύο στοιχεία του συστήματος βρίσκονται σε μεγάλη αφθονία στον οργανισμό.

#### 4.2. Ρυθμιστικά συστήματα πρωτεϊνών και φωσφορικών

Τα ρυθμιστικά συστήματα των πρωτεϊνών και των φωσφορικών είναι τα μόνα ικανά να εξουδετερώσουν αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές, καθώς το σύστημα των  $\text{HCO}_3^-$  αδυνατεί να αντιμετωπίσει αλλαγές στη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  που δημιουργεί το ίδιο. Το σύστημα των φωσφορικών δεν αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα στο αίμα καθώς η συγκέντρωσή του είναι πολύ μικρή. Αντίθετα, τα φωσφορικά έχουν μεγάλη ρυθμιστική σημασία στον ενδοκυττάριο χώρο και στα ούρα, όπου η συγκέντρωσή τους είναι μεγαλύτερη. Το φωσφορικό οξύ είναι τρισθενές ασθενές οξύ και η  $pK_a$  για καθεμία από τις τρεις αντιδράσεις του είναι:



Οι τρεις αυτές  $pK_a$  είναι αρκετά διαφορετικές μεταξύ τους ώστε για κάθε δεδομένη κατάσταση του pH μόνο ένα επιμέρους ζευγάρι να βρίσκεται σε βιολογικά-ρυθμιστικά σημαντική συγκέντρωση. Στις συνήθεις τιμές pH των περισσότερων βιολογικών συστημάτων, η μονόξινη φωσφορική ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) και η δισόξινη φωσφορική ρίζα ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) είναι τα κυρίαρχα στοιχεία από τα τρία. Η τιμή  $pK_{a2}$  των 6,8 καθιστά το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών αποτελεσματικό ενδοκυττάρια και στα ούρα. Το pH του πειραματικού διηθήματος είναι 7,4, γεγονός που σημαίνει ότι τα φωσφορικά αρχικά θα είναι στη μονόξινη μορφή και



επομένως, θα μπορούν να συνδεθούν με περισσότερα  $H^+$  στα νεφρικά σωληνάρια. Αυτό καθιστά τα φωσφορικά αποτελεσματικότερα στην εξουδετέρωση μιας ελάττωσης παρά μιας αύξησης στο pH.

Το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών στο αίμα περιλαμβάνει την Hb (150 g/L) και τις πρωτεΐνες του πλάσματος (70 g/L). Η εξουδετέρωση πραγματοποιείται από την ομάδα της ιμιδαζόλης των παραγώγων ιστιδίνης με pKa περίπου 6,8, κατάλληλο για αποτελεσματική εξουδετέρωση σε φυσιολογικό pH. Η Hb είναι ποσοτικά περίπου 6 φορές σημαντικότερη από τις πρωτεΐνες του πλάσματος καθώς ανευρίσκεται περίπου σε 2πλάσια συγκέντρωση και περιέχει περίπου 3πλάσια ποσότητα ομάδων ιστιδίνης ανά μόριο. Για παράδειγμα, αν το pH του αίματος μεταβαλλόταν από 7,5 σε 6,5, η Hb θα εξουδετέρωνε 27,5 mmol/L  $H^+$  ενώ το σύνολο των πρωτεϊνών του πλάσματος μόλις 4,2 mmol/L  $H^+$ . Η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι πιο αποτελεσματική από την οξυαιμοσφαιρίνη κι αυτή η αλλαγή στη ρυθμιστική ικανότητα συνεισφέρει περίπου 30% στο φαινόμενο Haldane (στους ιστούς η οξυγονοθείσα Hb αποδίδει το  $O_2$  και μετατρέπεται σε αναχθείσα Hb, η οποία είναι 3 φορές δραστικότερη από την οξυαιμοσφαιρίνη, όσον αφορά τη σύνδεσή της με το  $CO_2$ ). Ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για το φαινόμενο Haldane στη μεταφορά  $CO_2$  είναι η κατά πολύ μεγαλύτερη ικανότητα της δεοξυαιμοσφαιρίνης να σχηματίζει καρβαμινομάδες.

**Ισοϋδρική αρχή (isohydric principle):** Όλα τα ρυθμιστικά συστήματα που συμμετέχουν στην άμυνα κατά των οξεοβασικών διαταραχών βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους. Εξάλλου, για κάθε δεδομένη στιγμή υπάρχει μόνο μία τιμή  $[H^+]$ . Το γεγονός αυτό είναι γνωστό ως η **ισοϋδρική αρχή** (Isohydric principle) και σημαίνει ότι ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων των μεταβλητών οποιουδήποτε ρυθμιστικού συστήματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την κατάσταση της γενικότερης οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Αυτό είναι ευτύχημα, καθώς η μέτρηση των επιμέρους συγκεντρώσεων όλων των ρυθμιστικών συστημάτων του οργανισμού είναι πολύ δύσκολη. Συμβατικά, μόνο το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών ( $[HCO_3^-]$  και  $PaCO_2$ ) προσμετράται. Η συγκέντρωση των  $[HCO_3^-]$  και η  $PaCO_2$  είναι εύκολα προσβάσιμες για μέτρηση. Οι αναλυτές αερίων προσδιορίζουν άμεσα το pH και την  $PaCO_2$  και μετά η  $[HCO_3^-]$  υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση Henderson-Hasselbalch:

**Κατά τόπους ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας:** Οι αναπνευστικές διαταραχές εξουδετερώνονται ως επί το πλείστον στον ενδοκυττάριο χώρο. Στις μεταβολικές διαταραχές μεγάλη συνεισφορά στην εξουδετέρωση υπάρχει από τον εξωκυττάριο χώρο-ΕΞΧ (στον ΕΞΧ εξουδετερώνεται το 40% μιας μεταβολικής οξέωσης και το 70% μιας μεταβολικής αλκάλωσης). Στον ΕΞΧ το σύστημα των διττανθρακικών είναι ποσοτικά, το σημαντικότερο στην εξουδετέρωση μεταβολικών οξέων. Η αποτελεσματικότητά του προσαυξάνεται από αναπνευστικές μεταβολές που αποσκοπούν στη διατήρηση σταθερής  $\text{PaCO}_2$  και από νεφρικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε μεταβολές των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα. Στο αίμα η Hb αποτελεί το σημαντικότερο ρυθμιστικό παράγοντα για το  $\text{CO}_2$  λόγω της υψηλής συγκέντρωσης και του μεγάλου αριθμού ομάδων ιστιδίνης. Όπως αναφέρθηκε, η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι ικανότερος ρυθμιστικός παράγοντας από την οξυαιμοσφαιρίνη. Ένας παράγοντας που καθιστά την Hb σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα είναι η ισοϋδρική ανταλλαγή, δηλαδή το σύστημα  $\text{HHbO}_2/\text{HbO}_2^-$  μετατρέπεται στο αποτελεσματικότερο  $\text{HHb}/\text{Hb}^-$  ακριβώς στα σημεία που απαιτείται αυξημένη ρυθμιστική ικανότητα. Πιο απλά, αυτό σημαίνει ότι η απελευθέρωση  $\text{O}_2$  αυξάνει την ποσότητα της δεοξυαιμοσφαιρίνης ακριβώς στα σημεία όπου πρόσθετα  $\text{H}^+$  παράγονται λόγω της αντίδρασης που απαιτείται για μεταφορά του  $\text{CO}_2$  μέσα στα ερυθροκύτταρα.

Πώς όμως συσχετίζονται οι μεταβολές της  $[\text{H}^+]$  στην μεταξύ του ΕΝΧ και του ΕΞΧ; Αυτό γίνεται εφικτό διαμέσου δύο διεργασιών:

- Της μεταφοράς του  $\text{CO}_2$  διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και
- Ιοντικών μεταβολών (μηχανισμών ανταλλαγής πρωτονίων-κατιόντων)

Θα πρέπει εδώ να αναφερθούν κάποια σημαντικά σημεία για το  $\text{CO}_2$ : Είναι πολύ λιποδιαλυτό και διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες με ευκολία προκαλώντας οξεοβασικές αλλαγές λόγω σχηματισμού  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Λόγω αυτής της εύκολης μετακίνησης, το  $\text{CO}_2$  δεν προκαλεί σημαντικές διαφορές στο pH μεταξύ των δύο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης.

Η εξωκυττάρια εξουδετέρωση του  $\text{CO}_2$  είναι περιορισμένη λόγω της αδυναμίας του κύριου εξωκυττάρια ρυθμιστικού συστήματος (τα  $\text{HCO}_3^-$ ) να εξουδετερώσει μεταβολές της  $[\text{H}^+]$  που δημιουργούνται από την αντίδραση  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ .

Το αποτέλεσμα είναι η εξουδετέρωση αναπνευστικών οξεοβασικών διαταραχών να πραγματοποιείται κύρια ενδοκυττάρια: 99% για αναπνευστική οξέωση και 97% για αναπνευστική αλκάλωση.

Η δεύτερη σημαντική διεργασία που επιτρέπει τη μεταφορά των  $H^+$  ενδοκυττάρια είναι η ανταλλαγή τους με  $K^+$  ή  $Na^+$ . Η ανταλλαγή είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ηλεκτρικής/ιοντικής ουδετερότητας. Αυτή η ανταλλαγή επιτρέπει στα  $H^+$  να μεταφέρονται ενδοκυττάρια όπου εξουδετερώνονται από πρωτεΐνες και φωσφορικά. Πειράματα σε ΜΟ έδειξαν ότι το 57% της εξουδετέρωσης γίνεται ενδοκυττάρια και το 43% εξωκυττάρια. Οι διεργασίες που εμπλέκονται σ' αυτό είναι:

ΕΞΧ	43% (από τα συστήματα διπτανθρακικών και πρωτεϊνών)
ΕΝΧ	57% (από τα συστήματα πρωτεϊνών και φωσφορικών) λόγω της εισόδου των $H^+$ διαμέσου:  $Na^+ - H^+$ ανταλλαγής 36%  $K^+ - H^+$ ανταλλαγής 15%  Άλλα 6%

Το 32% της εξουδετέρωσης της μεταβολικής αλκάλωσης έχει βρεθεί ότι γίνεται ενδοκυττάρια και η ανταλλαγή  $Na^+ - H^+$  ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος της μεταφοράς των  $H^+$ .

### 4.3. Τα οστά ως ρυθμιστικό σύστημα

Στα οστά τα άλατα του ασβεστίου και του φωσφόρου λειτουργούν σε μακροχρόνια βάση ως ρυθμιστικό σύστημα, ειδικά σε περιπτώσεις παρατεταμένης ΜΟ. Η σημαντική αυτή επίδραση των οστών στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας συχνά παραλείπεται. Τα οστά αποτελούνται από θεμέλια ουσία μέσα στην οποία διανέμονται εξειδικευμένα κύτταρα. Η θεμέλια ουσία αποτελείται από οργανικά (κολλαγόνο και άλλες δομικές πρωτεΐνες) και ανόργανα συστατικά [κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη: γενικός τύπος  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ]. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη αποτελούν τα 2/3 του συνολικού οστικού όγκου και λόγω του μικρού τους μεγέθους παρουσιάζουν τεράστια συνολική επιφάνεια. Οι κρύσταλλοι περιέχουν σημαντικές ποσότητες καρβονικού ιόντος ( $CO_3^{2-}$ ) καθώς το ανιόν αυτό μπορεί να αντικαταστήσει και τα φωσφορικά και τα υδροξύλια στους κρυστάλλους απατίτη. Τα οστά είναι οι κύριες αποθήκες  $CO_2$  του οργανισμού και

περιέχουν ανθρακικά και  $\text{HCO}_3^-$  ισοδύναμα με 5 mol  $\text{CO}_2$  από το σύνολο των 6 mol του οργανισμού (σύγκρινε την ποσότητα αυτή με τη βασική παραγωγή  $\text{CO}_2$  των 12 mol/24ωρο). Το  $\text{CO}_2$  στα οστά βρίσκεται σε δύο μορφές,  $\text{HCO}_3^-$  και ανθρακικά ( $\text{CO}_3^{2-}$ ). Τα  $\text{HCO}_3^-$  συνιστούν έτοιμη παρακαταθήκη προς χρήση, καθώς βρίσκονται στο οστικό  $\text{H}_2\text{O}$  που περιβάλλει τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Τα ανθρακικά βρίσκονται μέσα στους κρυστάλλους και η απελευθέρωσή τους προαπαιτεί τη διάλυση των κρυστάλλων.

Πώς όμως τα οστά λειτουργούν ως ρυθμιστικό σύστημα; Δύο διαδικασίες εμπλέκονται:

- Ιονική ανταλλαγή και
- Διάλυση των οστικών κρυστάλλων

Τα οστά ανταλλάσσουν τα  $\text{H}^+$  με  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  (ιονική ανταλλαγή) ή απελευθερώνουν  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  ή  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Σε οξεία ΜΟ η πρόσληψη  $\text{H}^+$  από τα οστά με ανταλλαγή  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  ενεργοποιείται, καθώς συμβαίνει ταχύτατα και χωρίς οστική αποδόμηση. Στη χρόνια ΜΟ ο κύριος ρυθμιστικός μηχανισμός είναι η διάλυση του οστού και η απελευθέρωση  $\text{CaCO}_3$  μέσω δύο διαδικασιών:

- Άμεση φυσικοχημική διάλυση των κρυστάλλων σε απάντηση στα  $[\text{H}^+]$
- Οστεοκλαστική απορρόφηση των οστών

Οι διαδικασίες αυτές είναι ανεξάρτητες από την παραθορμόνη. Η ενδοκυττάρια οξέωση των οστεοκλαστών οδηγεί στην ελάττωση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  που οδηγεί στη διέγερση των κυττάρων αυτών.

Τα οστά πιθανόν εμπλέκονται στη ρύθμιση όλων των οξεοβασικών διαταραχών. Η έρευνα όμως έχει εστιάσει κυρίως στις χρόνιες ΜΟ, καθώς οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται με σημαντική απώλεια οστικής μάζας (οστεομαλακία, οστεοπόρωση). Όσον αφορά στη διάρκεια, δύο μόνο τύποι ΜΟ διαρκούν αρκετά ώστε να σχετίζονται με οστική απώλεια, η νεφρική σωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) και η ουραιμική οξέωση.

## 5. Βιβλιογραφία

Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, Εκδότης: Μαυροματίδης Κ., University Studio Press, Θεσ/νίκη 2006.

Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001.

Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777.

Madias NE, Cohen JJ. Acid-base chemistry and buffering. In: *Acid/base*, Cohen JJ, Kassirer JP (Ed), Little, Brown, Boston, 1982.

Maxwell, Kleemann. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 5<sup>th</sup> ed, eds: Narins RG, McGraw-Hill, New York, 1994.

## Νεφρική ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας

Δρ. Γ. Βισβάρδης,

Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικής Κλινικής ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσ/νίκης

### 1. Εισαγωγή

Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας επιτυγχάνεται μέσα από μηχανισμούς διατήρησης της συγκέντρωσης των  $H^+$  στα υγρά του οργανισμού σε πολύ στενά φυσιολογικά όρια. Η εκτροπή προς το όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον έχει άμεση επίδραση, τόσο στη λειτουργία των οργάνων, όσο και στις βιοχημικές αντιδράσεις, οι οποίες απαιτούν φυσιολογική οξύτητα ή μικρή παρέκκλιση απ' αυτή.

Οι μηχανισμοί ρύθμισης της πυκνότητας των  $H^+$  μέσα σε καθορισμένα όρια, περιλαμβάνουν: α) Τη δέσμευσή τους από εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα, β) τον έλεγχο των επιπέδων του  $CO_2$  στο αίμα με την αναπνοή και γ) τη νεφρική επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  και την απέκκριση  $H^+$ .

Στον οργανισμό παράγονται φυσιολογικά μεγάλες ποσότητες οξέων και βάσεων, προερχόμενες από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των λευκωμάτων. Η εξουδετέρωση οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό γίνεται πρώτα από τα ρυθμιστικά διαλύματα ή συστήματα, τα οποία αρχίζουν τη δράση τους μέσα σε κλάσματα του δευτερολέπτου. Στα επόμενα 1-3 λεπτά παρεμβαίνει το αναπνευστικό σύστημα, το οποίο μέσα σε λεπτά ή ώρες ρυθμίζει τη συγκέντρωση των  $H^+$  στα υγρά του οργανισμού, διαμέσου μεταβολής της αποβολής του  $CO_2$ . Τέλος, παρεμβαίνουν οι νεφροί που αποτελούν τον ισχυρότερο και αποτελεσματικότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι απαιτούνται αρκετές ώρες έως και ημέρες για την τελική ρύθμισή της.

### 2. Νεφρική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η νεφρική συμμετοχή στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας αφορά: α) Στην επαναρρόφηση των διηθούμενων  $HCO_3^-$ , β) στο σχηματισμό νέων μορίων  $HCO_3^-$  και γ) την απέκκριση των παραγομένων  $H^+$ .

Φυσιολογικά, όλη η διηθούμενη ποσότητα  $HCO_3^-$ , που ανέρχεται γύρω στα 4300

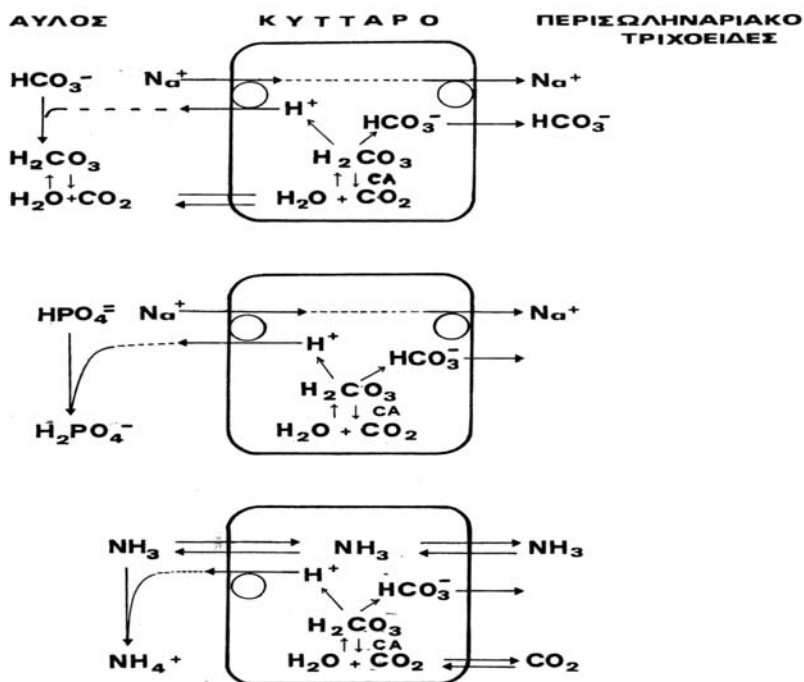


mEq/24ωρο, θα πρέπει να επαναρροφηθεί στα ουροφόρα σωληνάκια. Ποσό 80-90% των  $\text{HCO}_3^-$  επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια σε ανταλλαγή με  $\text{Na}^+$  διαμέσου της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  και το υπόλοιπο στα άπω σωληνάκια διαμέσου της αντλίας  $\text{H}^+\text{-ATPάσης}$ .

Η καθαρή έκκριση των  $\text{H}^+$  κυμαίνεται φυσιολογικά γύρω στα 50-100 mEq και επιτυγχάνεται με δύο κυρίως τρόπους: α) Με τα ρυθμιστικά συστήματα των ούρων, κυρίως με  $\text{HPO}_4^{2-}$ , το οποίο αναφέρεται ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα (χαρακτηρίζεται ως η ποσότητα της ισχυρής βάσης, η οποία πρέπει να προστεθεί στα όξινα ούρα, για να επαναφέρει το pH τους στο 7,4) και β) με έκκριση ουδέτερων αλάτων του  $\text{NH}_4^+$ , μετά από την αντίδραση της  $\text{NH}_3$  με τα  $\text{H}^+$ .

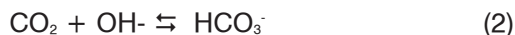
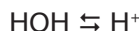
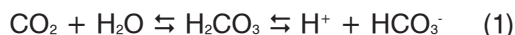
Εκτός από την επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ , οι νεφροί παράγουν και νέα μόρια  $\text{HCO}_3^-$ . Συνήθως, παράγονται περίπου 70-100 mEq ή 1 mEq/KgΣΒ/24ωρο  $\text{HCO}_3^-$ , με στόχο την αναπλήρωση αυτών που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής των ενδογενών οξέων. Σε περίπτωση φόρτισης της κυκλοφορίας με οξέα, αυξάνεται η αποβολή τους καθώς και η επαναρρόφηση και η παραγωγή των  $\text{HCO}_3^-$ .

Η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  και ο σχηματισμός τιτλοποιήσιμης οξύτητας και του  $\text{NH}_4^+$  φαίνονται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1: Επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  και αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας

Όλες οι διεργασίες επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  ξεκινούν μέσα στο σωληναριακό κύτταρο, όπου το  $\text{CO}_2$  αντιδρά με το  $\text{H}_2\text{O}$  και σχηματίζει  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , με τελικά προϊόντα  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ , σύμφωνα με τις αντιδράσεις 1 ή/και 2.



(KA=Καρβονική ανυδράση)

Αναλυτικότερα, από τη διάσπαση του  $\text{H}_2\text{O}$  στον ενδοκυττάριο χώρο παράγονται  $\text{H}^+$ . Αυτά εκκρίνονται στον αυλό του σωληναρίου, όπου αντιδρούν με  $\text{HCO}_3^-$  και σχηματίζουν  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , το οποίο διασπάται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Το  $\text{CO}_2$  εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου, αντιδρά με  $\text{OH}^-$  και σχηματίζει  $\text{HCO}_3^-$  ρίζα, η οποία επιστρέφει στην κυκλοφορία. Οι αντιδράσεις καταλύονται από το ένζυμο καρβονική ανυδράση, το οποίο διαθέτουν κυρίως τα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων, γεγονός που εξηγεί την κατ' εξοχήν επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  στο τμήμα αυτό. Υπάρχει και η άποψη, που υποστηρίζει ότι όλες οι διεργασίες ξεκινούν μέσα στο σωληναριακό κύτταρο από την αντίδραση  $\text{H}_2\text{O}$  και  $\text{CO}_2$  και την παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{H}^+$ . Τα  $\text{H}^+$  εκκρίνονται στον αυλό των σωληναρίων, όπου αντιδρούν με τα  $\text{HCO}_3^-$  που διηθήθηκαν και παράγεται  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , το οποίο διασπάται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Τα  $\text{HCO}_3^-$ , που επίσης είχαν παραχθεί μέσα στα σωληναριακά κύτταρα, εξέρχονται στον περισωληναριακό χώρο, όπου αντιδρούν με  $\text{Na}^+$ , το οποίο επαναροφήθηκε σε ανταλλαγή με  $\text{H}^+$ , που εκκρίθηκαν αρχικά στο σωληναριακό υγρό.

Όσο αυξάνει το φορτίο των  $\text{H}^+$  στον οργανισμό και το pH των ούρων μειώνεται, τόσο αυξάνει η επέμβαση των ρυθμιστικών διαλυμάτων, δηλαδή των φωσφορικών των ούρων. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, τα φωσφορικά αποτελούν το κύριο ρυθμιστικό διάλυμα δια του οποίου αποβάλλεται η τιτλοποιήσιμη οξύτητα. Ωστόσο, η δυνατότητα αύξησης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας είναι περιορισμένη, γιατί η απέκκριση του  $\text{HPO}_4^{2-}$  στα ούρα είναι σχετικά σταθερή. Από το ελάχιστο όριο του pH των ούρων (4,5-5,0) και κάτω δεν υπάρχει άλλο περιθώριο εξουδετέρωσης με τιτλοποιήσιμη οξύτητα, εκτός αν αυξηθεί η απέκκρισή τους στα ούρα, που δεν συμβαίνει παρά μόνο στη διαβητική κετοξέωση. Πράγματι,

στην περίπτωση αυτή, τα κετονικά ανιονικά σώματα, ιδιαίτερα το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, απεκκρίνονται στα ούρα και δρουν ως ρυθμιστικές ουσίες αυξάνοντας την ποσότητα της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Η αμμωνία ( $\text{NH}_3$ ) είναι βάση, που παράγεται μέσα στα σωληναριακά κύτταρα από το μεταβολισμό της γλουταμίνης (κατά 60%), αλλά και άλλων αμινοξέων (ασπαρτίνη κ.ά). Η μη ιονισμένη μορφή της  $\text{NH}_3$  είναι λιποδιαλυτό αέριο και διαχέεται ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η παραγόμενη  $\text{NH}_3$  διαχέεται ιδιαίτερα προς την πλευρά του αυλού του ουροφόρου σωληναρίου, όπου το pH είναι χαμηλότερο. Συγχρόνως, αν υπάρχει ικανοποιητική ροή του διηθήματος στο ουροφόρο σωληνάριο, η διαφορά πυκνότητας σε  $\text{NH}_3$  μεταξύ ενδοκυττάριου χώρου και αυλού αυξάνει, επομένως και η διάχυση της  $\text{NH}_3$  προς τον αυλό αυξάνει. Έτσι, μόλις βρεθεί στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου, αντιδρά με  $\text{H}^+$  και σχηματίζει  $\text{NH}_4^+$ , που σε αντίθεση με την  $\text{NH}_3$  δεν είναι λιποδιαλυτό, οπότε παγιδεύεται και δε μπορεί να επανέλθει μέσα στο νεφρικό κύτταρο. Ο ρυθμός εξόδου της  $\text{NH}_3$  από το κύτταρο προς το αυλό εξαρτάται από τον ρυθμό παραγωγής της από τα ενδοκυτταρικά αμινοξέα και κυρίως από την γλουταμίνη. Ο ρυθμός μεταβολισμού της γλουταμίνης προς παραγωγή  $\text{NH}_3$  εξαρτάται από το pH, δηλαδή αυξάνει σε οξέωση και ελαττώνεται σε αλκάλωση. Η απέκκριση  $\text{H}^+$  στα ούρα με την μορφή  $\text{NH}_4^+$  είναι 30-50 mEq/24ωρο και η ποσότητα αυτή μπορεί να αυξηθεί στο 10πλάσιο του φυσιολογικού, όταν υπάρχει σημαντικού βαθμού οξέωση. Με τη συνεχή παγίδευση της  $\text{NH}_3$  στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου, επιτυγχάνεται η δράση της  $\text{NH}_3$  ως ρυθμιστικής ουσίας των ούρων, παρόλο που η pKa της είναι μακριά από το pH των ούρων.

Παράγοντες που προσδιορίζουν την ποσότητα των  $\text{H}^+$  που θα απεκκριθεί είναι κατά κύριο λόγο το εξωκυττάριο pH. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός απέκκρισης των  $\text{H}^+$  επηρεάζεται από: α) Τον δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος, β) την αλδοστερόνη και γ) τη συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  στο πλάσμα.

Φυσιολογικά, περίπου τα 2/3 της ποσότητας των μη πτητικών οξέων που παράγονται καθημερινά εκκρίνονται ως  $\text{NH}_4^+$  και το υπόλοιπο 1/3 ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα. Αφού η  $\text{NH}_3$  παράγεται μέσα στα σωληναριακά κύτταρα, είναι λογικό ο προσαρμοστικός αυτός μηχανισμός να περιορίζεται σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ), όπου συνολικά μειώνεται η λειτουργική ικανότητα των νεφρών.

Συμπερασματικά, οι νεφροί έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, διαμέσου της διατήρησης των  $\text{HCO}_3^-$  του οργανισμού

και της έκκρισης  $H^+$ , τα οποία παράγονται καθημερινά υπό τη μορφή μη πτητικών οξέων.

### 3. Βιβλιογραφία

1. Kraut JA, Madias NE. Approach to the diagnosis of acid-base disorders. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. Textbook of Nephrology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 436.

2. Shapiro JI, Kaehny WD. Pathogenesis and management of metabolic acidosis and alkalosis. In: Schrier RW, eds. Renal and Electrolyte Disorders. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 130.

3. Rose BD. Acid base physiology. In: Rose BD, eds. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. New York, McGraw-Hill Inc, 1994: 274.

4. Rose BD. Regulation of acid-base balance. In: Rose BD, eds. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. New York, McGraw-Hill Inc, 1994: 300.

5. Γαρδίκας ΚΔ. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας. Στο: Γαρδίκας ΚΔ, Εκδ. Διαταραχές Ύδατος ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ. Παριζιάνος, 1992: 119.

6. Goldberger E. Οι αρχές της οξεοβασικής χημείας και φυσιολογίας. Στο: Goldberger E, eds. Νερό, ηλεκτρολύτες και οξεοβασικά σύνδρομα. Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ. Παριζιάνος, 1992: 127.

7. Παπαδημητρίου Μ. Οξεοβασική ισορροπία. Στο: Παπαδημητρίου ΜΓ και συν., Νεφρολογία Ι., Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Α. Σιώκη, 1988: 78.

### Προτεινόμενο βιβλίο αναφοράς

Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής Ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006.



**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 2<sup>ο</sup>: Εισαγωγή στην οξεοβασική ισορροπία-II**

**Πρόεδροι:** Δ. Τσακίρης, Π. Αληβάνης

**Αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας**

Δ. Λαγονίδης

**Ο ρυθμιστικός ρόλος του ήπατος στην οξεοβασική ισορροπία**

Σ. Σπαΐα

**Αντιρροπήσεις απλών και μικτών οξεοβασικών διαταραχών**

Ν. Κακλαμάνης

**Περί χασμάτων στην οξεοβασική ισορροπία και στη ρύθμιση της ωσμωτικότητας του οργανισμού**

Δ. Γούμενος

**Παραδείγματα - Σχόλια**

Κ. Μαυροματίδης



## Αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Δρ Δ. Λαγονίδης,  
Δ/ντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας ΓΝ Γιαννιτσών

### 1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η εξουδετέρωση των οξέων ή των βάσεων που προστίθενται στον οργανισμό γίνεται με τρεις τρόπους:

- α) Με τα ρυθμιστικά διαλύματα που αρχίζουν τη δράση τους μέσα σε κλάσματα του δευτερολέπτου
- β) με το αναπνευστικό σύστημα που αναλαμβάνει στα επόμενα 1-3 λεπτά και
- γ) με τους νεφρούς που αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή, χρειάζονται όμως κάποιες ημέρες για να ολοκληρώσουν τη δράση τους.

Το αναπνευστικό σύστημα συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας με την απομάκρυνση των πτητικών οξέων, δηλαδή του CO<sub>2</sub> από τον οργανισμό, τροποποιώντας τον κατά λεπτόν αερισμό. Το CO<sub>2</sub> είναι το άχρηστο προϊόν του μεταβολισμού και επειδή η παραγωγή του είναι ταχεία και συνεχής, κάθε διαταραχή στην απομάκρυνσή του επιφέρει ταχείες μεταβολές στο pH του οργανισμού. Γενικά, η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, αποτελεί ένα αποτελεσματικό και γρήγορο μέσο, ανεξάρτητα από τη συνολική ποσότητα των υδρογονοιδόντων (H<sup>+</sup>) που υπάρχουν στον οργανισμό.

### 2. Συμβολή της αναπνευστικής αντλίας στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η αναπνευστική λειτουργία είναι υπεύθυνη για την διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO<sub>2</sub>) μέσα στα φυσιολογικά όρια και αυτό επιτυγχάνεται προσαρμόζοντας τον κατά λεπτό αερισμό στο ρυθμό παραγωγής του CO<sub>2</sub>. Τα κύρια στοιχεία στα οποία στηρίζεται η αναπνευστική λειτουργία είναι: α) Η *αναπνευστική αντλία*, αποστολή της οποίας είναι κατά την εισπνοή η δημιουργία βαθμίδωσης πίεσης ικανής για την ροή αέρα προς το τραχειοβρογχικό δένδρο και τις κυψελίδες και β) τα *φορτία*, τα οποία αντιτίθενται στην προηγούμενη δράση (Σχήμα 1). Όταν λέμε αναπνευστική αντλία εννοούμε ένα κύκλωμα που περιλαμβάνει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το

εγκεφαλικό στέλεχος, το νωτιαίο μυελό, το φρενικό και τα μεσοπλεύρια νεύρα καθώς και τους αναπνευστικούς μύες. Η σύσπαση των εισπνευστικών μυών ελαττώνει την ενδοϋπεζωκοτική πίεση με αποτέλεσμα την διάταση των πνευμόνων. Επίσης, κατά την εισπνοή το διάφραγμα, που είναι ο κυριότερος εισπνευστικός μυς, μετατοπίζεται προς τα κάτω με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή είναι αρκετή για να υπερνικηθούν οι αντίθετες δυνάμεις-φορτία, που είναι οι αντιστάσεις των αεραγωγών και οι ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού και των πνευμόνων. Τελικά οι ανάγκες για τροποποίηση του αερισμού, δηλαδή της αναπνευστικής συχνότητας και του αναπνεόμενου όγκου, έχουν ως αποτέλεσμα την διαφοροποίηση και των αντίστοιχων φορτίων.

Η πρωταρχική αναπνευστική αιτία, που οδηγεί σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, είναι η μεταβολή της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub> στα υγρά του οργανισμού.

	<u>Αντλία</u>	<u>Φορτίο</u>
<i>Ελεγκτικά όργανα</i>	-Εγκεφαλικά ημισφαίρια  -Εγκεφαλικό στέλεχος  -Νωτιαίος μυελός	-Αναπνευστικές ανάγκες  (παραγωγή CO <sub>2</sub> , κατανάλωση O <sub>2</sub> )
<i>Εκτελεστικά όργανα</i>	-Φρενικό-μεσοπλεύρια ν.  -Αναπνευστικοί μύες	-Αντιστάσεις αεραγωγών  -Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς πνευμόνων  -Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού

**Σχήμα 1:** Τα κύρια μέρη του αναπνευστικού συστήματος. Κύριο έργο της αναπνευστικής αντλίας είναι η διατήρηση της PaCO<sub>2</sub> μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή του κυψελιδικού αερισμού στις αναπνευστικές ανάγκες, λαμβάνοντας πάντοτε υπ' όψιν τα φορτία που αντιτίθενται στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας

Η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας βασίζεται σ' ένα πρότυπο servo σύστημα ελέγχου. Τα συστατικά αυτού του συστήματος είναι: α) Μία μεταβλητή παράμετρος ( $\text{PaCO}_2$ ), η οποία παρακολουθείται συνεχώς από εξειδικευμένους αισθητήρες (περιφερικοί και κεντρικοί χημειούποδοχείς), β) ένα κεντρικό ολοκληρωτή (αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη) που ερμηνεύει τις πληροφορίες που δέχεται από αισθητήρες/ελεγκτικά όργανα και γ) ένα μηχανισμό με εκτελεστικά όργανα, που μπορεί να διαφοροποιήσει την ελεγχόμενη παράμετρο. Μ' αυτό το σύστημα ελέγχου είναι δυνατή σε κάθε στιγμή η διατήρηση της μεταβλητής παραμέτρου ( $\text{PaCO}_2$ ) σε ορισμένη σταθερή τιμή. Για να γίνει όμως αυτό πρέπει να υπάρχει ένας αρνητικός αυτοτροφοδοτικός μηχανισμός και τα συστατικά του συστήματος να βρίσκονται σε κλειστό κύκλωμα (Σχήμα 3).

### 3. Μεταφορά του $\text{CO}_2$

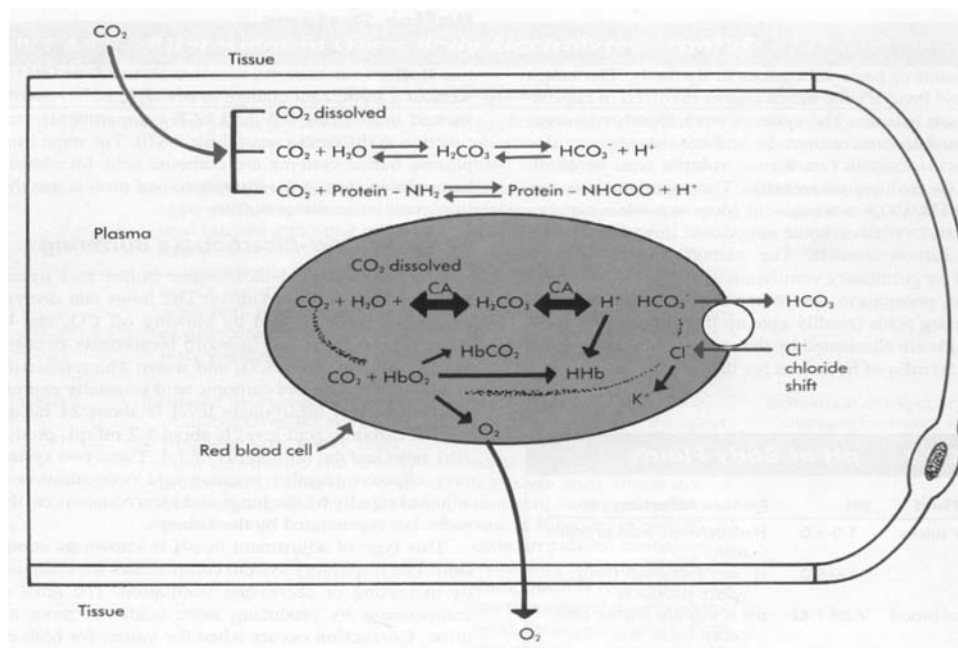
Το  $\text{CO}_2$  θεωρείται άχρηστο προϊόν, που παράγεται από τον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα του οργανισμού. Από εκεί μεταφέρεται με τη βοήθεια του αίματος και αποβάλλεται δια των πνευμόνων. Η μεγαλύτερη ποσότητά του εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου συνδέεται με  $\text{H}_2\text{O}$  και παράγεται  $\text{H}_2\text{CO}_3$  σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση, η οποία καταλύεται από την *καρβονική ανυδράση*:



Κατόπιν το  $\text{HCO}_3^-$  διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με την αντίδραση:



Τα  $\text{H}^+$  συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη (Hb) και σχηματίζουν την αναχθείσα Hb, η οποία αποτελεί τον μεταφορέα μέρους του  $\text{CO}_2$  (καρβαμυλαιμοσφαιρίνη,  $\text{HbCO}_2$ ). Αντίθετα τα  $\text{HCO}_3^-$  διαχέονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς το πλάσμα, όπου συνδέονται με  $\text{Na}^+$  και σχηματίζουν  $\text{NaHCO}_3$ . Για να διατηρηθεί όμως η ηλεκτρική ουδετερότητα μέσα στα ερυθροκύτταρα,  $\text{Cl}^-$  μετακινούνται από το πλάσμα στον κυτταρικό χώρο όπου συνδέονται με  $\text{K}^+$  και σχηματίζουν  $\text{KCl}$  (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2:** Μεταφορά του CO<sub>2</sub> και O<sub>2</sub> μεταξύ των ιστών και των ερυθροκυττάρων (red blood cell=ερυθροκύτταρο, dissolved CO<sub>2</sub>=διαλυμένο CO<sub>2</sub>, CA=καρβονική ανυδράση, HbCO<sub>2</sub>=καρβαμυλαίμοσφαιρίνη, NHCOO=καρβαμιδικές ενώσεις)

Στους πνεύμονες οι παραπάνω αντιδράσεις έχουν αντίστροφη πορεία. Η αναχθείσα Hb αποδίδει H<sup>+</sup> και συνδέεται με O<sub>2</sub>, το οποίο κατόπιν διαχέεται από τις κυψελίδες στο αίμα. Το CO<sub>2</sub> διαχέεται από το φλεβικό αίμα προς τις κυψελίδες λόγω διαφοράς συγκέντρωσής του. Όσο ελαττώνεται η συγκέντρωσή του στο φλεβικό αίμα, τόσο περισσότερα H<sup>+</sup> αποδίδονται από την Hb, τα οποία μαζί με τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> που υπάρχουν μέσα στα ερυθροκύτταρα σχηματίζουν H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, που με τη σειρά του διασπάται σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O. Παράλληλα μέσα στις κυψελίδες και οι καρβαμιδικές ενώσεις αποδίδουν CO<sub>2</sub> που διαχέεται στον ατμοσφαιρικό αέρα. Τελικά η ποσότητα του CO<sub>2</sub> είναι μικρή και τόση, ώστε η μερική πίεσή του από 46 mmHg στο φλεβικό αίμα να ελαττώνεται στα 40 mmHg στο αρτηριακό.

Συμπερασματικά, το CO<sub>2</sub> από τα σημεία παραγωγής του μεταφέρεται διαμέσου του φλεβικού αίματος στους πνεύμονες και από εκεί αποβάλλεται στον ατμοσφαιρικό αέρα με 4 διαφορετικούς τρόπους: α) Το μεγαλύτερο μέρος του (95%) μεταφέρεται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, β) ένα μικρό μέρος του (5%) είναι διαλυμένο στο πλάσμα, γ) μέσα στα ερυθροκύτταρα το μεγαλύτερο μέρος του μεταφέρεται ως HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ενώ δ) μόνο ένα μικρό μέρος του (5%) είναι συνδεδεμένο με την αναχθείσα Hb.

Παρ' όλα αυτά η μορφή του CO<sub>2</sub> που μεταφέρεται ως HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> συμμετέχει μόνο κατά 60% στην ανταλλαγή των αερίων στους ιστούς και στους πνεύμονες, ενώ εκείνη ως καρβαμυλαιοσφαιρίνη συμβάλλει κατά 30%. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη συγγένεια του με την αναχθείσα Hb παρά με την καρβαμυλαιοσφαιρίνη. Αντίθετα, η απόδοση των H<sup>+</sup> από την Hb στα πνευμονικά τριχοειδή διευκολύνει την αποδέσμευση του CO<sub>2</sub> και τη σύνδεσή της με το O<sub>2</sub>. Τέλος η μορφή του CO<sub>2</sub> που βρίσκεται διαλυμένο συμβάλλει μόνο κατά 10% στη μεταφορά του.

Επίσης στη μεταφορά του CO<sub>2</sub> πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν και το φαινόμενο Haldane. Στις περιπτώσεις εκείνες που χορηγείται συμπληρωματικό O<sub>2</sub>, περισσότερο O<sub>2</sub> βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα, με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται μικρότερη ποσότητα O<sub>2</sub> από την Hb. Αυτό έχει ως συνέπεια, μικρότερη ποσότητα ελεύθερης Hb να είναι διαθέσιμη για τη μεταφορά του CO<sub>2</sub> από τους ιστούς στους πνεύμονες, με τελικό αποτέλεσμα την κατακράτησή του στον οργανισμό και επακόλουθο την υπερκαπνία.

#### 4. Συμμετοχή του διοξειδίου του άνθρακα στην οξεοβασική ισορροπία

Το CO<sub>2</sub> παράγεται κυρίως από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και θεωρείται παραπροϊόν του μεταβολισμού. Έχει υπολογιστεί ότι στους ενήλικες και σε κυψελιδικό αερισμό 220 ml/min παράγονται καθημερινά 15000 mEq CO<sub>2</sub>, ενώ παράγονται περίπου 50 mEq/24ωρο, ανάλογα βέβαια με τις διαιτητικές συνήθειες, μη πτητικών οξέων, τα οποία ρυθμίζονται από τους νεφρούς και το έντερο.

Το ολικό CO<sub>2</sub> περιλαμβάνει το διαλυμένο στο πλάσμα, αυτό που προέρχεται από τις ρίζες των διττανθρακικών (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και αυτό που προέρχεται από το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ισχύει επομένως η σχέση:



Σε φυσιολογικές συνθήκες τα 19/20 του ολικού CO<sub>2</sub> προέρχονται από τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, γι' αυτό και ο προσδιορισμός του ολικού CO<sub>2</sub> στο πλάσμα σε ορισμένα εργαστήρια δίνει κατά προσέγγιση την τιμή των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Επίσης το διαλυμένο στο αίμα CO<sub>2</sub> και το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> θεωρούνται μία οντότητα αφού το ένα μεταπίπτει στο άλλο πάρα πολύ γρήγορα. Γνωρίζοντας ότι η φυσιολογική τιμή της PaCO<sub>2</sub> είναι 40

mmHg και των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα είναι 24 mEq/L, μπορούμε με βάση την παραπάνω εξίσωση να υπολογίσουμε το ολικό  $\text{CO}_2$ :  $24+40 \times 0,03=25,2$ . Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι στο ολικό  $\text{CO}_2$  δεν περιλαμβάνεται αυτό που βρίσκεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια υπό τη μορφή της καρβαμυλαιμοσφαιρίνης:

Βασικά για την κατανόηση της αναπνευστικής ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας απαιτείται η γνώση των παρακάτω δύο εξισώσεων. Η πρώτη συνδέει τη  $\text{PaCO}_2$  με τον κυψελιδικό αερισμό:

$$\text{PaCO}_2 = \kappa \times \text{VCO}_2 / \text{VA}$$

όπου  $\text{VCO}_2$  η παραγωγή του  $\text{CO}_2$  στη μονάδα του χρόνου και  $\text{VA}$  ο κυψελιδικός αερισμός.

Από την προηγούμενη εξίσωση εξάγεται ότι η  $\text{PaCO}_2$  αυξάνεται όσο αυξάνεται η παραγωγή  $\text{CO}_2$ , όπως σε υπερπυρεξία, στην άσκηση και σε υπερκαταβολικές καταστάσεις (σήψη, εγκαύματα), καθώς και στην υπερβολική θρέψη με ολική παρεντερική διατροφή.

Επίσης σε αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (υπεραερισμός) παρατηρείται ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$ , ενώ αντίθετα σε ελάττωσή του (υποαερισμός) αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ .

Η δεύτερη, γνωστή ως η εξίσωση των Henderson-Hasselbach, συσχετίζει την  $\text{PaCO}_2$  με το pH:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$$

Με βάση τη σχέση αυτή εξάγεται, ότι η ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  (υποκαπνία) επιφέρει αύξηση του pH δηλαδή αναπνευστική αλκάλωση, ενώ η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (υπερκαπνία) επιφέρει ελάττωση στο pH, δηλαδή αναπνευστική οξέωση.

Επιπροσθέτως έχει καταδειχθεί, ότι σε περίπτωση 2πλασιασμού του φυσιολογικού κυψελιδικού αερισμού, το pH του εξωκυτταρίου υγρού αυξάνεται κατά 0,23, δηλαδή γίνεται 7,63, ενώ σε ελάττωσή του στο  $\frac{1}{4}$  του φυσιολογικού αερισμού ελαττώνεται κατά 0,40, δηλαδή γίνεται 7,00. Έτσι εύκολα μπορεί να γίνει αντιληπτό το μέγεθος των μεταβολών του pH των υγρών του οργανισμού, μία που είναι γνωστό ότι ο κυψελιδικός αερισμός μπορεί να μειωθεί στο μηδέν ή να πολλαπλασιαστεί μέχρι και 15 φορές πάνω από το φυσιολογικό.

Το  $\text{CO}_2$  συμπεριφέρεται ως οξύ διότι γρήγορα συνδέεται με το  $\text{H}_2\text{O}$  και σχηματίζει  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , σύμφωνα με την εξίσωση:





Κατόπιν το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με την αντίδραση:  
$$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$

Έχει επίσης υπολογιστεί ότι για αύξηση ή ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 5 mmHg προκαλείται περίπου αύξηση ή ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mmHg.

Το παραγόμενο  $\text{CO}_2$  μπορεί να θεωρείται παραπροϊόν του μεταβολισμού και ως εκ τούτου τοξικό, έχει όμως και χρήσιμες ιδιότητες διότι: α) Αποτελεί πηγή των  $\text{HCO}_3^-$  που χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση των οξέων και β) αποτελεί το κυριότερο ερέθισμα στο κέντρο της αναπνοής στον προμήκη, με σκοπό τη ρύθμιση της αναπνοής και επομένως τη διατήρηση της τιμής σε φυσιολογικά επίπεδα.

## 5. Συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος στην αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι υπεύθυνο για την συνολική συγκέντρωση του  $\text{CO}_2$  στον οργανισμό και αυτό επιτυγχάνεται με τη ρύθμιση όχι μόνο της εκούσιας, αλλά και της ακούσιας αναπνοής. Η εκούσια αναπνοή και ο υπεραερισμός που παρατηρείται σε καταστάσεις άγχους, αλλά και σε βλάβες του ΚΝΣ καθορίζεται από ανώτερα φλοιϊκά κέντρα. Αντίθετα, η ακούσια αναπνοή ελέγχεται από κέντρα στο εγκεφαλικό στέλεχος και στηρίζεται σε κεντρομόλες ώσεις, που προέρχονται από τους κεντρικούς και περιφερικούς υποδοχείς, οι οποίοι με τη σειρά τους διεγείρονται από τις μεταβολές στη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , της  $\text{PaCO}_2$  και της  $\text{PaO}_2$  του αίματος και του ENY.

Ο μηχανισμός που ρυθμίζει τον κυψελιδικό αερισμό και ως εκ τούτου την αποβολή του  $\text{CO}_2$  στηρίζεται στην αρμονική λειτουργία ενός κυκλώματος που περιλαμβάνει: α) Το αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη, β) τους κεντρικούς χημειούποδοχείς στον προμήκη, γ) τους περιφερικούς χημειούποδοχείς στα καρωτιδικά και στα αορτικά σωματίδια και δ) στους τασεούποδοχείς στο πνευμονικό παρέγχυμα και στις αεροφόρους οδούς.

### 5.1. Αναπνευστικό κέντρο

Βρίσκεται στο προμήκη μυελό (medulla oblongata) και αποτελείται από εξειδικευμένους νευρώνες, που εντοπίζονται στη ραχιαία και κοιλιακή περιοχή του. Το κέντρο αυτό είναι υπεύθυνο για τον βασικό τύπο της αναπνοής και το

επιτυγχάνει μετά την επεξεργασία ερεθισμάτων που δέχεται από υψηλότερα αναπνευστικά κέντρα, αλλά και από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς

Πρωταρχικός σκοπός της αυτόματης ρύθμισης του κυψελιδικού αερισμού είναι η διατήρηση σε όσο το δυνατό φυσιολογικά επίπεδα, τόσο της  $\text{PaCO}_2$ , όσο και του pH, κάτω από ποικίλες συνθήκες λειτουργίας του οργανισμού. Βασικό ρόλο στη ρύθμιση αυτή παίζει το αναπνευστικό κέντρο που βρίσκεται στον προμήκη. Το κέντρο αυτό αφού δεχτεί και επεξεργαστεί ερεθίσματα-πληροφορίες, υπό τη μορφή κεντρομόλων ώσεων, από τους χημειούποδοχείς και τους τασεούποδοχείς, αποστέλλει φυγόκεντρες ώσεις-εντολές προς τους εισπνευστικούς και εκπνευστικούς μύες με αποτέλεσμα την αύξηση ή μείωση του κυψελιδικού αερισμού.

## 5.2. Χημειούποδοχείς

Οι **κεντρικοί χημειούποδοχείς** βρίσκονται στη πλάγια-κοιλιακή περιοχή του προμήκη, σε διαφορετική περιοχή, αλλά πολύ κοντά στο αναπνευστικό κέντρο και διεγείρονται από μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και του διάμεσου υγρού του προμήκη. Οι υποδοχείς αυτοί είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στις μεταβολές των  $\text{H}^+$  και της  $\text{PaCO}_2$ , ενώ είναι λιγότερο ευαίσθητοι στις μεταβολές της  $\text{PaO}_2$ . Αξίζει όμως να τονιστεί ότι η ευαισθησία αυτή ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας.

Η ελάττωση του pH (οξέωση) του ENY διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο και οδηγεί σε αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, ενώ αντίθετα η αύξηση του pH του ENY (αλκάλωση) επιφέρει ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού (Σχήμα 3). Το αναπνευστικό κέντρο και τα καρωτιδικά σωματίδια είναι ανά πάσα στιγμή ευαίσθητα στις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH του εξωκυτταρίου χώρου. Όταν ελαττωθεί το pH, εξ αιτίας ελάττωσης της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται, αποβάλλεται μεγαλύτερη ποσότητα με αποτέλεσμα να μειώνεται και η συγκέντρωσή τους. Η μεταβολή αυτή επαναφέρει το λόγο  $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$  (εξίσωση Henderson-Hasselbach) στα φυσιολογικά επίπεδα 20/1, με τελικό αποτέλεσμα την επαναφορά του pH στα φυσιολογικά όρια. Αντίθετα, όταν το pH του εξωκυτταρίου χώρου αυξηθεί λόγω ελάττωσης  $\text{H}^+$ , η αναπνευστική συχνότητα ελαττώνεται και η  $\text{PaCO}_2$  και τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος αυξάνονται.

Είναι όμως δυνατό να διαπιστωθεί οξέωση του ENY και επομένως αύξηση του

κυψελιδικού αερισμού χωρίς οξυαιμία, δηλαδή χωρίς ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος στις περιπτώσεις που: α) Γίνεται ταχεία διόρθωση της οξυαιμίας με εξωγενή χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$ , β) λαμβάνει χώρα απότομη κάθοδος από μεγάλο υψόμετρο και γ) μετά από αποσύνδεση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, με την προϋπόθεση ότι αυτός ήταν σε συνθήκες αυξημένου αερισμού κατά τη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξής του. Με βάση τα προηγούμενα είναι δυνατό να δοθεί ερμηνεία για τον αυξημένο κυψελιδικό αερισμό που παρατηρείται σε μερικούς ασθενείς με αυτόματη αναπνοή.

Οι **περιφερικοί χημειούποδοχείς** βρίσκονται σε στρατηγικές θέσεις, στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια, αμέσως μετά την έξοδο του αρτηριακού αίματος από την καρδιά. Απ' αυτούς οι καρωτιδικοί χημειούποδοχείς παίζουν τον σπουδαιότερο ρόλο στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Οι υποδοχείς αυτοί είναι ευαίσθητοι κατά κύριο λόγο στην ελάττωση της  $\text{PaO}_2$ , για τιμές κάτω από 50-55 mmHg και κατά δεύτερο στην αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και στην ελάττωση του pH. Η ευαισθησία των καρωτιδικών χημειούποδοχέων στην υποξία και στην υπερκαπνία υπερβαίνει την αθροιστική δράση καθενός ερεθίσματος ξεχωριστά. Αυτό σημαίνει ότι η υποξία, για παράδειγμα, κάνει τους χημειούποδοχείς περισσότερο ευαίσθητους στην υπερκαπνία και αντιστρόφως. Επιπροσθέτως, η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  αυξάνει την ευαισθησία τους στην υπερκαπνία, όπως επίσης και η ξαφνική μεταβολή της  $\text{PaCO}_2$ . Η ελάττωση αυτή της  $\text{PaCO}_2$  διεγείρει αρχικά τους κεντρικούς χημειούποδοχείς και κατόπιν αποστέλλονται διαμέσου των ινών του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου (IX συζυγία) ώσεις στον προμήκη με σκοπό την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (Σχήμα 3).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η διακοπή της επικοινωνίας μεταξύ του προμήκους και των αορτικών ή καρωτιδικών σωματίων επιφέρει μη περαιτέρω αύξηση του κυψελιδικού αερισμού που προκλήθηκε από την υποξαιμία, όχι όμως και εκείνου που προκλήθηκε από υπερκαπνία και οξέωση. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στην ιδιαίτερη θέση που κατέχουν οι χημειούποδοχείς, που αντιλαμβάνονται τις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH, στην πλάγια ραχιαία επιφάνεια του προμήκη.

Σε φυσιολογικά άτομα ακόμη και μικρή αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg προκαλεί αύξηση του κυψελιδικού αερισμού. Συγκεκριμένα έχει μετρηθεί, ότι για αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 1 mmHg αυξάνεται ο αερισμός κατά 1-4 L/min. Αντίθετα, η υποξαιμία δεν διεγείρει το κέντρο της αναπνοής παρά μόνον όταν η τιμή της  $\text{PaO}_2$  ελαττωθεί κάτω από 50-55 mmHg. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται αναπνευστική αλκάλωση λόγω

υπεραερισμού.

Επίσης, η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στις μεταβολές του pH των υγρών καταδεικνύεται από το γεγονός, ότι όταν το pH ελαττώνεται κατά 0,10 2πλασιάζεται ο κατά λεπτόν αερισμός, ενώ όταν αυξάνεται κατά 0,10 ελαττώνεται στο μισό. Σε περίπτωση μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) ο κατά λεπτόν αερισμός μπορεί να αυξηθεί από 5 σε 30 L/min, με αποτέλεσμα την ελάττωση της PaCO<sub>2</sub> και την αύξηση του pH.

Πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι σε περίπτωση οξεοβασικής διαταραχής που οφείλεται σε εξωπνευμονικά αίτια, η αντισταθμιστική προσπάθεια του αναπνευστικού είναι ατελής, επειδή δεν μπορεί να επαναφέρει το pH στη φυσιολογική τιμή 7,40. Έτσι στις περισσότερες μορφές οξείας σοβαρής ΜΟ (κετοξέωση, γαλακτική οξέωση, εξωγενής λήψη οξέων), η υποκαπνία που προκαλείται ταχέως από τον υπεραερισμό, παρέχει άμεση και αποτελεσματική προστασία των διαφόρων οργάνων έναντι της οξείας ελάττωσης του pH.

### **5.3. Τασεούποδοχείς**

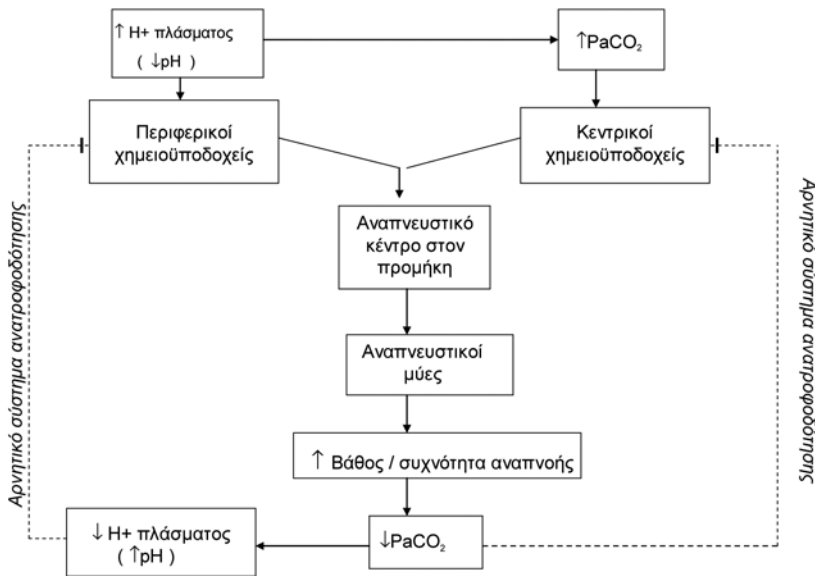
Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται από μηχανικά ερεθίσματα και περιλαμβάνουν: α) Τους υποδοχείς βήχα που βρίσκονται στο επιθήλιο της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων, β) τους υποδοχείς τάσης που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες των βρογχιολίων και διεγείρονται από τη διάταση των πνευμόνων κατά την εισπνοή και γ) τους παρατριχοειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο διάμεσο πνευμονικό ιστό ανάμεσα από τις κυψελίδες, τα τριχοειδή και τα λεμφαγγεία και ερεθίζονται από τη διάταση του χώρου αυτού (συσσώρευση υγρού, ίνωση) με αποτέλεσμα να επιφέρουν ταχύπνοια.

## **6. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

### **6.1. Αναπνευστική οξέωση**

Η επίδραση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας στο pH του ENY και στο ενδοκυττάριο pH των εγκεφαλικών κυττάρων είναι άμεση, εξ αιτίας της ικανότητας του CO<sub>2</sub> να διέρχεται πολύ γρήγορα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Παρ' όλα αυτά η αρχική οξέωση που παρατηρείται λόγω αύξησης της PaCO<sub>2</sub> αντιρροπείται πιο γρήγορα στο ΚΝΣ παρά στην περιφέρεια. Μέσα σε 24 ώρες από

την έναρξη εμμένουσας υπερκαπνίας, το pH του ΕΝΥ επανέρχεται στο φυσιολογικό επίπεδο, με αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$ , ενώ το pH του αρτηριακού αίματος παραμένει οξεωτικό.



**Σχήμα 3:** Απλοποιημένη σχηματική παράσταση της αναπνευστικής ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας

Επίσης το ενδοκυττάριο pH των εγκεφαλικών κυττάρων επανέρχεται στο φυσιολογικό ακόμη πιο γρήγορα και από το pH του ΕΝΥ. Τόσο το pH του ΕΝΥ, όσο και εκείνο των εγκεφαλικών κυττάρων, επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές σημαντικά νωρίτερα σε σύγκριση με το pH των υπολοίπων οργάνων.

Ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο ο εγκέφαλος και το ΕΝΥ αντιρροπούν την οξεία υπερκαπνία είναι η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ . Αυτό γίνεται με δύο τρόπους (θεωρία του διπλού μηχανισμού). Σύμφωνα με τον πρώτο παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας της *καρβονικής ανυδράσης* στα κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  που μεταφέρονται κατόπιν στο ΕΝΥ. Αυτή είναι η αιτία που η χορήγηση ακεταζολαμίδης αναστέλλει τη σύνθεση  $\text{HCO}_3^-$  στο ΕΝΥ κατά την οξεία υπερκαπνία.

Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό, τα  $\text{HCO}_3^-$  διαχέονται από το πλάσμα προς το ΕΝΥ, λόγω της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης που υπάρχει μεταξύ ΕΝΥ και αίματος στα τριχοειδή. Πιθανώς επίσης να ενοχοποιούνται κι άλλοι μηχανισμοί,

όπως είναι η ελαττωμένη παραγωγή γαλακτικού οξέος με την παράλληλη αύξηση της εγκεφαλικής ροής εξ αιτίας της αγγειοδιαστολής που επιφέρει η υπερκαπνία. Τα  $\text{HCO}_3^-$  που συσσωρεύονται στον ενδοκυττάριο χώρο, απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο σε ανταλλαγή με  $\text{Cl}^-$ . Κατά την οξεία αναπνευστική οξέωση παρατηρείται αυξημένη παραγωγή  $\text{NH}_3$ , διαμέσου της οδού γλουταμίνης/ακετογλουταρικού, η οποία εξουδετερώνει τα  $\text{H}^+$  με τη παραγωγή  $\text{NH}_4^+$ . Εκτός από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, οι άλλες αντιδράσεις αποκαρβοξυλίωσης, καθώς και η μετατροπή γλουταμικού οξέος σε γ-αμινοβουτυρικό παράγουν επίσης κάποιες ποσότητες  $\text{CO}_2$ .

Η επιτρεπόμενη υπερκαπνία είναι μία τεχνική που εφαρμόζεται στη ΜΕΘ για να περιοριστεί η βλάβη του πνεύμονα από το μηχανικό αερισμό. Έχει αποδειχτεί, ότι περιορίζοντας τον αναπνεόμενο όγκο και τις ενδοπνευμονικές πιέσεις, η βλάβη του πνεύμονα περιορίζεται σημαντικά, με κόστος βέβαια την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Αυτή η τεχνική βρέθηκε ότι συσχετίζεται με αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι η επιτρεπόμενη υπερκαπνία αντενδείκνυται σε ασθενείς με βλάβες του ΚΝΣ, λόγω της αύξησης που προκαλεί στην ενδοκρανιακή πίεση.

Η χρόνια υπερκαπνία παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συνήθως ελαττωμένη απάντηση του αναπνευστικού στην αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , στην ελάττωση της  $\text{PaO}_2$  και στην αύξηση των  $\text{H}^+$ . Με την πάροδο του χρόνου βέβαια γίνεται αντιρρόπηση από τους νεφρούς, η οποία περιλαμβάνει την αποβολή οξέος υπό τη μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , καθώς και την παραγωγή και επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα την επαναφορά του pH του οργανισμού προς τα φυσιολογικά επίπεδα. Μ' αυτή την αντιρρόπηση επιτυγχάνεται η φυσιολογική ισορροπία των  $\text{HCO}_3^-$  μεταξύ ΕΝΥ και πλάσματος, αλλά με τα  $\text{HCO}_3^-$  του ΕΝΥ να υπολείπονται πολύ λίγο.

**Επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive):** Κατά την οξεία αναπνευστική οξέωση, τόσο οι κεντρικοί, όσο και οι περιφερικοί χημειούποδοχείς λειτουργούν σε συνεργασία, ανταποκρινόμενοι στην αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ , με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του αερισμού.

Με τη ταχεία αποκατάσταση του pH στο ΕΝΥ σε φυσιολογικά επίπεδα, το ερέθισμα για αερισμό εξαρτάται πλέον αποκλειστικά από τους περιφερικούς

χημειοϋποδοχείς, οι οποίοι διατηρούν σταθερά αυξημένο τον αερισμό μέχρις ότου ολοκληρωθεί η νεφρική αντιρρόπηση, διαδικασία που συνήθως διαρκεί 3-5 ημέρες.

Σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η σοβαρή κυφωσκολίωση και το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, η χορήγηση συμπληρωματικού  $O_2$  προκαλεί αύξηση της  $PaCO_2$ . Σε ασθενείς με ΧΑΠ και χρόνια υπερκαπνία, η επιδείνωση της υπερκανίας οφείλεται σε διαταραχές του λόγου αερισμού/αιμάτωσης και στο φαινόμενο Haldane και όχι στην καταστολή του αναπνευστικού και στον υποαερισμό. Διάφορες μελέτες στη δεκαετία του 1980 έχουν δείξει, ότι στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών η αναπνευστική ώση στην υπερκαπνία διατηρείται και μάλιστα σε επίπεδα πάνω από το φυσιολογικό. Αντίθετα, στη σοβαρή κυφωσκολίωση με υπερκαπνία και όχι νορμοκαπνία, η απάντηση στον εισπνεόμενο είναι ελαττωμένη, φαινόμενο που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  στο ENY ή σε διαταραχές στην κεντρική αναπνευστική ώση.

Τέλος, σε ασθενείς με σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, η οξεία χορήγηση  $O_2$  μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένες άπνοιες.

## 6.2. Αναπνευστική αλκάλωση

Και στην περίπτωση αυτή, το ΚΝΣ αμέσως επηρεάζεται από την ελάττωση της  $PaCO_2$  εξ αιτίας της εύκολης διαπερατότητας του  $CO_2$  διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Η οξεία υποκαπνία προκαλεί μία αρχική αύξηση στο pH τόσο του ENY όσο και του ενδοκυττάριου χώρου του εγκεφάλου. Αυτή η αύξηση γρήγορα αντισταθμίζεται από την ελάττωση των  $HCO_3^-$  και την αύξηση του γαλακτικού με αποτέλεσμα την επαναφορά του ενδοκυττάριου pH μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αύξηση του γαλακτικού στο ENY και στα εγκεφαλικά κύτταρα θεωρείται ότι οφείλεται στην ιστική υποξία, που είναι αποτέλεσμα της αγγειοσύσπασης των εγκεφαλικών αγγείων και της αυξημένης συγγένειας της Hb στο  $O_2$ . Η αλκάλωση προκαλεί επίσης μετατόπιση προς τ' αριστερά της καμπύλης διασπάσεως της οξυαιμοσφαιρίνης, λόγω αύξησης των 2,3 διφωσφογλυκεριδικών στα ερυθροκύτταρα, με αποτέλεσμα την ελάττωση μεταφοράς του  $O_2$  στα εγκεφαλικά κύτταρα και την έναρξη αναερόβιας γλυκόλυσης. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η αυξημένη δράση του ενζύμου φωσφοφρουκτοκινάσης-1 στα εγκεφαλικά κύτταρα,



που προκαλείται από την αρχική αύξηση του κυτταρικού pH, συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή γαλακτικών.

Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια προβλήματα, αν και η αντιρρόπηση στο ΚΝΣ αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες. Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση όμως δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη συμπτωματολογία.

Η νεφρική αντιρρόπηση για την εμμένουσα υποκαπνία ολοκληρώνεται σε 36-72 ώρες διαμέσου της ελάττωσης αποβολής  $H^+$  από τα νεφρικά σωληνάκια, η οποία οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στην ελαττωμένη αποβολή  $NH_4^+$  και τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Ο ουδός αποβολής των  $HCO_3^-$  ελαττώνεται με αποτέλεσμα να συμβαίνει σημαντική αποβολή τους από τα ούρα. Αποτέλεσμα όλων των προηγούμενων είναι η ελάττωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο αίμα και η επάνοδος του pH στις φυσιολογικές τιμές.

Οι συχνότερες πρωτοπαθείς βλάβες του ΚΝΣ που οδηγούν σε αυξημένο κυψελιδικό αερισμό είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι λοιμώξεις, οι κακώσεις και οι όγκοι. Συνήθως παρατηρούνται δύο τύποι αναπνοής: α) Ο κεντρικός υπεραερισμός (ρυθμικός αλλά με αυξημένη συχνότητα και αυξημένο αναπνεύσιμο όγκο) και β) η αναπνοή Cheyne-Stokes, που χαρακτηρίζεται από περιοδική εναλλαγή υπεραερισμού και άπνοιας. Ο τύποι αυτοί εξαρτώνται περισσότερο από την εντόπιση της βλάβης και λιγότερο από την αιτιολογία της και έχουν βαρύτατη πρόγνωση.

Ο κεντρικός υπεραερισμός εμφανίζεται σε βλάβες στο μεσεγκέφαλο και δεν φαίνεται να συσχετίζεται με μεταβολές στη  $PaO_2$  και στη  $PaCO_2$ , ενώ μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο γαλακτικό στο ΕΝΥ. Η αναπνοή Cheyne-Stokes παρατηρείται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βλάβες στο φλοιό και στην ανώτερη μούρα της γέφυρας και οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στην  $PaCO_2$ .

Η αιφνίδια έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο οδηγεί σε υπεραερισμό που οφείλεται σε υποξία. Η αντιρρόπηση παίρνει λίγες ημέρες και χαρακτηρίζεται από την προοδευτική αύξηση του υπεραερισμού. Αποτέλεσμα είναι η σταθερή ελάττωση της  $PaCO_2$  και η αύξηση της  $PaO_2$ . Το αποτέλεσμα του υποξικού ερεθίσματος στους περιφερικούς χημειούποδοχείς αρχικά ρυθμίζεται από τις επιδράσεις της αλκάλωσης στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια. Παρ' όλα αυτά καθώς τα  $HCO_3^-$  ελαττώνονται στο ΕΝΥ η ελάττωση του κεντρικού ερεθίσματος για αερισμό ελαττώνεται. Επομένως, η μεταβαλλόμενη ισορροπία μεταξύ υποξαιμίας, αλκάλωσης και pH στο ΕΝΥ στην προσπάθεια προσαρμογής στο μεγάλο

υπόμετρο μπορεί να είναι υπεύθυνα για τη σταδιακή αύξηση του υπεραερισμού που συμβαίνει με τη πάροδο του χρόνου. Μόλις επιτευχθεί η σταθερή κατάσταση, η αναπνευστική ώση καθορίζεται από τις επιδράσεις της υποξαιμίας και της αλκαλαιμίας πάνω στους περιφερικούς υποδοχείς.

**Επίδραση της αναπνευστικής αλκάλωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive):** Λόγω της πληθώρας των κλινικών καταστάσεων που οδηγούν σε αναπνευστική αλκάλωση, οι ανταποκρίσεις των κεντρικών και περιφερικών χημειούποδοχών ποικίλλουν. Η πρωτοπαθής διέγερση των κεντρικών χημειούποδοχών αποτελεί συνηθισμένη αιτία αναπνευστικής αλκάλωσης, όπως παρατηρείται στις φλοϊϊκές βλάβες, στη σήψη και στην κύηση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οι ώσεις από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς αλληλοαντικρούονται, με τις πρώτες να υπερισχύουν μέχρι την τελική απομάκρυνση της αρχικής αιτίας. Εν τούτοις στις περιπτώσεις εκείνες που η αρχική αιτία προέρχεται από την περιφέρεια, όπως είναι η υποξία, που οφείλεται σε πνευμονική πάθηση ή αναιμία, οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειούποδοχείς αρχικά προσλαμβάνουν παρόμοια ερεθίσματα για να ελαττώσουν τον υπεραερισμό με σκοπό να ανταποκριθούν στην αύξηση του pH στην περιφέρεια και στο ENY. Παρ' όλα αυτά, το pH του ENY επανέρχεται πολύ γρήγορα στις φυσιολογικές τιμές, στο σημείο εκείνο που το ερέθισμα προέρχεται αποκλειστικά από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, οι οποίοι ενεργούν με σκοπό να ελαττώσουν τον υπεραερισμό μέχρι να ολοκληρωθεί η νεφρική αντιρρόπηση. Τελικά, η υποκαπνία που παρατηρείται προέρχεται από την ισορροπία μεταξύ του αρχικού ερεθίσματος για υπεραερισμό και από τις αντιρροπιστικές ώσεις των χημειούποδοχών.

## 7. Συμπεράσματα

Το αναπνευστικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την διατήρηση της PaCO<sub>2</sub> μέσα στα φυσιολογικά όρια και αυτό το επιτυγχάνει προσαρμόζοντας τον κυψελιδικό αερισμό στις ανάγκες παραγωγής του CO<sub>2</sub>. Το CO<sub>2</sub> είναι λιποδιαλυτή ουσία και διέρχεται πολύ γρήγορα διαμέσου όλων των κυτταρικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα οι μεταβολές στη PaCO<sub>2</sub> να επιφέρουν γρήγορες αλλαγές στη συγκέντρωση H<sup>+</sup>, και επομένως στο pH σ' όλα τα βιολογικά υγρά.

Η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι αποτελεσματική και

στηρίζεται σ' ένα αξιοθαύμαστο σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης, κύρια στοιχεία του οποίου είναι εκτός από την αναπνευστική αντλία και άλλα εξειδικευμένα κέντρα στον προμήκη, καθώς και οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειοϋποδοχείς.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ., University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006.
2. Nephrology rounds. Acid-base disturbances and the central nervous system, January 2005, Nephrology division of Brigham and women's hospital, Boston, Massachusetts,
3. Douglas IS, Schmidt GA, Hall JB. Acute-on chronic respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH (eds). Principles of Critical Care, New York, McGraw-Hill, 2005; pp 549.
4. Corbridge T, Wood LDH. Restrictive disease of the respiratory system and the abdominal compartment syndrome. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH (eds) Principles of Critical Care, New York, McGraw-Hill, 2005, pp 587.
5. Adams RD, Victor M, Ropper A. Principles of Nephrology. 6<sup>th</sup> eds: New York, McGraw-Hill, 1997; 16.
6. Calverley PMA. Control of Breathing. In: Wouters EFM, (eds). Lung Function Testing, European Respiratory Monograph 2005; 31: 45-56.

## Ο ρυθμιστικός ρόλος του ήπατος στην οξεοβασική ισορροπία

Dr Σ. Σπαΐα,

Αν. Δ/ντρια Νεφρολογικής Κλινικής, Β' Νοσοκομείου ΙΚΑ Θεσ/νίκης

### 1. Εισαγωγή

Η ηπατική λειτουργία συμβάλλει σημαντικά στη φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο ρόλος του ήπατος ωστόσο, πολλές φορές παραγνωρίζεται, αν δεν είναι και κατά το πλείστον άγνωστος. Το ήπαρ πάντως είναι ένα μεταβολικά ενεργό όργανο, το οποίο μπορεί να παράγει ή να καταναλώνει  $H^+$ . Και μάλιστα τα ποσά του οξέος τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή μπορεί να είναι πραγματικά πολύ μεγάλα. Συνοπτικά, κανείς θα μπορούσε να ορίσει ότι η συμμετοχή του ήπατος καλύπτει τις παρακάτω ενότητες:

- α) Παραγωγή  $CO_2$  απότοκος πλήρους οξειδωσης ουσιών υποστρώματος
- β) Μεταβολισμός οργανικών ανιόντων (γαλακτικά, κετόνες και αμινοξέα)
- γ) Μεταβολισμός του αμμωνίου ( $NH_4^+$ ) και τέλος
- δ) Παραγωγή πρωτεϊνών (λευκωματίνη).

### 2. Οξείδωση ουσιών υποστρώματος

Η ολοκληρωτική οξείδωση των υδρατανθράκων και του λίπους, η οποία λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, παράγει  $CO_2$  αλλά όχι σταθερά οξέα. Καθώς το ήπαρ χρησιμοποιεί το 20% του  $O_2$  του οργανισμού, ταυτόχρονα παράγει και το 20% του  $CO_2$  του. Το  $CO_2$  διαχέεται έξω από το ήπαρ και μέσα στα ερυθρά καταλήγει στην παραγωγή  $H^+$  και  $HCO_3^-$ .

### 3. Μεταβολισμός οργανικών ανιόντων

Ο μεταβολισμός διαφόρων οργανικών ανιόντων στο ήπαρ καταλήγει στην κατανάλωση  $H^+$  και στην αναγέννηση εξωκυτταρίων  $HCO_3^-$ . Αυτά τα ανιόντα μπορεί να είναι είτε **εξωγενή** (λ.χ. κιτρικά από μετάγγιση αίματος, οξικά και γλυκονικά από υγρά υποκατάστασης, γαλακτικά από διάλυμα Hartmann's, είτε **ενδογενή** (γαλακτικά από γλυκόλυση ή αναερόβιο μεταβολισμό, κετοξέα που

παράγονται στο ήπαρ). Εάν η ενδογενής παραγωγή αυτών των ανιόντων ακολουθείται από καταβολισμό στο ήπαρ, τότε δεν υφίσταται παραγωγή οξέος ή βάσεως, επειδή τα  $H^+$  τα οποία παράγονται από τη διάσπαση του οξέος καταναλώνονται στη διάρκεια του καταβολισμού των ανιόντων.

Όταν τα οργανικά ανιόντα χορηγούνται εξωγενώς, με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, τότε δεν συνοδεύονται από  $H^+$  αλλά από κατιόντα όπως το  $Na^+$ . Ο επακόλουθος καταβολισμός αυτών των ανιόντων στο ήπαρ θα καταναλώσει  $H^+$  με αποτέλεσμα υπερπαραγωγή  $HCO_3^-$ . Ένα κλινικό παράδειγμα αποτελεί η μεταβολική αλκάλωση, η οποία εμφανίζεται ύστερα από μαζικές μεταγγίσεις αίματος και είναι αποτέλεσμα της μετατροπής των κιτρικών σε  $HCO_3^-$ . Βέβαια πρόκειται για παροδική αλκάλωση μία και ο νεφρός γρήγορα απεκκρίνει την περίσσεια των  $HCO_3^-$ . Το ενδιαφέρον σημείο αυτής της διαδικασίας αφορά στη χρήση αυτών των ανιόντων (γαλακτικών, οξικών) ως πηγής  $HCO_3^-$ . Η περίπτωση των γαλακτικών, συχνά προκαλεί σύγχυση. Το κλειδί είναι ότι το γαλακτικό οξύ είναι οξύ, ενώ το lactate είναι βάση. Η χορήγησή του λοιπόν σ' ένα διάλυμα (λ.χ. Hartmann's, Ringer) δεν οδηγεί σε γαλακτική οξέωση.

### 3.1. Ενδογενής παραγωγή γαλακτικών

Κάποια παραγωγή ενδογενών γαλακτικών λαμβάνει χώρα κατά κανόνα σε κάποιους ιστούς και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Ακολούθως αυτά μεταβολίζονται σε κάποιους άλλους ιστούς, όπως στο μυοκάρδιο, για την παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο μόνον στο ήπαρ και στους νεφρούς είναι δυνατή η μετατροπή των γαλακτικών και πάλι σε γλυκόζη (νεογλυκογένεση), αντί της συνήθους μετατροπής τους σε  $CO_2$ . Η γλυκόζη μπορεί να εισέλθει εκ νέου στο αίμα και να προσληφθεί από τα κύτταρα λ.χ. τα μυϊκά. Αυτός ο κύκλος glucose-lactate-glucose μεταξύ των ιστών είναι γνωστός ως κύκλος του Cori. Υπό κανονικές συνθήκες δεν υπάρχει απέκκριση γαλακτικών από τον οργανισμό. Ο νεφρικός ουδός είναι σχετικά υψηλός και φυσιολογικά όλη η ποσότητα των γαλακτικών επαναρροφάται στα σωληνάρια. Το σύνολο των γαλακτικών φθάνει τα 1500 mmol/24ωρο, ενώ συγκριτικά, η καθαρή παραγωγή οξέος είναι μόλις 1 έως 1,5 mmol/KgΣΒ/24ωρο. Ο μεταβολισμός των γαλακτικών στο ήπαρ, έμμεσα δεσμεύει  $H^+$  τα οποία προέρχονται από την παραγωγή γαλακτικών στους ιστούς. Μόνον εάν ο μεταβολισμός στο ήπαρ μειονεκτεί θα οδηγηθούμε σε γαλακτική οξέωση.

### 3.2. Κετόνες

Η ατελής οξειδωση των λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή στο ηπατικό μιτοχόνδριο κετοξέων όπως το οξικό. Τα κετοξέα απελευθερώνονται στο αίμα και μεταβολίζονται στους ιστούς. Από την ηπατική παραγωγή κετοξέων παράγονται  $H^+$ . Αντίθετα η οξειδωση των κετοξέων στους ιστούς δεσμεύει  $H^+$  και επομένως αποδίδει ένα  $HCO_3^-$  που είχε δεσμεύσει κατά την κυκλοφορία του στο αίμα. Στη σοβαρή διαβητική κετοξέωση, η παραγωγή του οξέος μπορεί να ξεπεράσει τα 200 mmol/24ωρο! Αλλά σε φυσιολογικούς ενήλικες μία μέτρια ποσότητα παράγεται μόνο στη διάρκεια σημαντικής νηστείας.

### 3.3. Αμινοξέα

Τα αμινοξέα είναι διπολικά ιόντα (zwitterions), τα οποία σε φυσιολογικό pH έχουν  $COO^-$  και  $NH_4^+$  ομάδες. Αυτά αποτελούν ομάδες που συμβάλλουν στη δημιουργία πεπτιδικών δεσμών. Επομένως η οξειδωση των αμινοξέων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ίσης ποσότητας  $HCO_3^-$  και  $NH_4^+$ , περίπου 1000 mmol/24ωρο για το καθένα. Ωστόσο τα αμινοξέα παρουσιάζουν πλάγιες αλύσους και ο ατελής μεταβολισμός κάποιων απ' αυτές μπορεί να καταλήξει σε παραγωγή οξέος. Το σουλφουρικό οξύ παράγεται από το μεταβολισμό της μεθειονίνης και της κυστεΐνης και αποτελεί σημαντικό ποσοστό του τελικού φορτίου οξέος. Η αργινίνη, η λυσίνη και η ιστιδίνη έχουν άζωτο στις πλάγιες αλύσους και ο μεταβολισμός τους γεννά  $H^+$ . Το γλουταμικό και το ασπαρτικό έχουν καρβοξυλικές ομάδες στις πλάγιες αλύσους και έτσι ο μεταβολισμός τους δεσμεύει  $H^+$  και παράγει  $HCO_3^-$ .

Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των αντιδράσεων είναι μία καθαρή ημερήσια παραγωγή οξέος (50 mmol/24ωρο), τα οποία προέρχονται από την παραγωγή περίπου 210 mmol/24ωρο και την κατανάλωση 160 mmol/24ωρο. Το ήπαρ αποτελεί στρατηγικό σημείο παραγωγής αυτών των σταθερών οξέων.

## 4. Μεταβολισμός αμμωνίου

Στο ήπαρ η μετατροπή του  $NH_4^+$  σε ουρία καταλήγει σε ισοδύναμη παραγωγή  $H^+$ . Οι εγχύσεις  $NH_4Cl$  έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του οξέος, ακριβώς λόγω του ηπατικού μεταβολισμού του  $NH_4^+$ . Τα  $H^+$  δεν απελευθερώνονται από το

$\text{NH}_4^+$  διότι η  $\text{NH}_3$  δεν είναι δυνατό να παραμείνει ελεύθερη σε pH 7,4, παρά σε ελάχιστες ποσότητες, λόγω της υψηλής pka.

## 5. Σύνθεση πρωτεϊνών πλάσματος

Στο ήπαρ συντίθενται όλες οι πρωτεΐνες εκτός από τις ανοσοσφαιρίνες. Το 50% αυτής της σύνθεσης αφορά στη λευκωματίνη. Η συνεισφορά της λευκωματίνης στην οξεοβασική ισορροπία περιγράφεται παρακάτω:

- α) Η λευκωματίνη αποτελεί μη μετρούμενο ανιόν και συμμετέχει στη φυσιολογική τιμή του χάσματος ανιόντων
- β) Η λευκωματίνη αποτελεί εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα για το  $\text{CO}_2$  και σταθερά οξέα
- γ) Μη φυσιολογικά επίπεδα της λευκωματίνης μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας.

Η επίδραση της υψηλής ή χαμηλής λευκωματίνης, η οποία είναι ένα ασθενές μη πτητικό οξύ, στην πρόκληση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με τα συμβατικά εργαλεία ανάλυσης. Πάντως η υπολευκωματιναιμία προκαλεί μεταβολική αλκάλωση.

## 6. Συμπεράσματα

Η σφαιρική θεώρηση των ανωτέρω παραγόντων καταδεικνύει τον εξαιρετικά σημαντικό ρόλο του ήπατος στη φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας. Και όπως είναι φυσικό τα ηπατικά νοσήματα συνοδεύονται από διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η πλέον συνήθης διαταραχή, στη χρόνια ηπατική νόσο, είναι η αναπνευστική αλκάλωση και λιγότερο συχνά η μεταβολική αλκάλωση.

Η παραδοσιακή λοιπόν, θεώρηση των πνευμόνων και των νεφρών ως ρυθμιστικών οργάνων της οξεοβασικής ισορροπίας ίσως θα έπρεπε να εμπλουτιστεί και με τη συμμετοχή του ήπατος.



## 7. Βιβλιογραφία

1. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Rose B, Post T, McGraw-Hill, 5<sup>th</sup> Edition, 2001.
2. Acid base role of the liver. From acid-base physiology by Kerry-Brandis. From <http://www.anaesthesia.com>
3. Shangraw RE, J Farook. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 276; 276(5): 1145-1152.

## Αντιρροπήσεις απλών και μικτών οξεοβασικών διαταραχών

ΝΣ Κακλαμάνης,  
Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Σάμου

### 1. Εισαγωγή

Η ανάγκη να διατηρείται η συγκέντρωση των  $H^+$  σε εξαιρετικά στενά όρια (τιμές μεγαλύτερες από 160 nEq/L ή μικρότερες από 16 nEq/L είναι ασύμβατες με τη ζωή), υπηρετείται από την ύπαρξη ρυθμιστικών μηχανισμών, οι οποίοι μπορούν να εξουδετερώνουν την προστιθέμενη ποσότητα οξέος ή βάσεως και τείνουν να επαναφέρουν το pH προς το φυσιολογικό. Η έννοια της αντιρρόπησης στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας συνίσταται στην κινητοποίηση αυτών των μηχανισμών, όταν μία παθολογική κατάσταση προκαλεί οξυαιμία ή αλκαλαιμία. Πέραν του προφανούς, ότι δηλαδή η αντιρρόπηση είναι σωτήρια για τη ζωή, η κατανόηση των κανόνων, των ορίων και των συνεπειών της, σε κάθε διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο, ιδιαίτερα στις μικτές διαταραχές και η αξιοποίησή του βοηθά αποτελεσματικά στο να προσδιοριστεί με ακρίβεια η υφιστάμενη παθολογική διαταραχή και να γίνουν οι κατάλληλοι θεραπευτικοί χειρισμοί.

### 2. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί

Η εξουδετέρωση του οξέος ή της βάσεως που προστίθεται στον οργανισμό έχει ανατεθεί σε 3 διαφορετικούς μηχανισμούς:

- α) Τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers) τα οποία παρεμβαίνουν αμέσως μετά την εμφάνιση οξυαιμίας ή αλκαλαιμίας (λίγα λεπτά τα εξωκυττάρια, 2-4 ώρες τα ενδοκυττάρια)
- β) το αναπνευστικό σύστημα, το οποίο αμέσως μεταβάλλει την αποβολή  $CO_2$ , μεταβάλλοντας ταυτόχρονα τη συγκέντρωση των  $H^+$
- γ) οι νεφροί, οι οποίοι ρυθμίζουν την απέκκριση των  $H^+$ , αποτελώντας τον πλέον αποτελεσματικό μηχανισμό, ο οποίος όμως απαιτεί χρόνο για να καταστεί αποτελεσματικός.

Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούνται από δύο ή περισσότερες χημικές ενώσεις. Είναι συνήθως ασθενή οξέα με τα άλατά τους με μία ισχυρή βάση σε

ιονισμένη μορφή. Το γεγονός ότι είναι ασθενή οξέα, τους παρέχει τη δυνατότητα να δεσμεύουν ή να απελευθερώνουν  $H^+$ , σε αντίθεση με τα ισχυρά οξέα τα οποία δίστανται σχεδόν πλήρως και δεν έχουν την παραπάνω δυνατότητα. Κλασικό παράδειγμα που αναφέρεται σ' όλα τα συγγράμματα είναι το ρυθμιστικό διάλυμα των φωσφορικών. Εάν σε ένα L διαλύματος που περιέχει 10 mmol  $HPO_4^-$  και 10 mmol  $H_2PO_4^-$  προστεθούν 2 mmol HCl, το pH θα μεταβληθεί από 6,80 σε 6,62. Σε περίπτωση απουσίας του ρυθμιστικού διαλύματος, η προσθήκη 2 mmol HCl θα οδηγούσε το pH στο 2,70. Στην πραγματικότητα το ρυθμιστικό διάλυμα εξουδετέρωσε το 99,99% από τα δύο εκατομμύρια mmol  $H^+$  που προστέθηκαν.

Τα ρυθμιστικά διαλύματα του οργανισμού είναι:

- α) Το ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος ( $NaHCO_3/H_2CO_3$ ). Είναι το σημαντικότερο στον εξωκυττάριο χώρο, διατίθεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες και το τελικό προϊόν είναι πτητικό αέριο που απομακρύνεται εύκολα με την αναπνοή
- β) το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών ( $NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ ), το οποίο λειτουργεί στον ενδοκυττάριο χώρο και στα υγρά των νεφρικών σωληναρίων
- γ) τα ρυθμιστικά συστήματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που περιλαμβάνουν την αιμοσφαιρίνη (το σημαντικότερο από τα τρία), τα  $HCO_3^-$  και τα φωσφορικά
- δ) τα ρυθμιστικά συστήματα των οστών (υδροξυαπατίτης και ανθρακικό ασβέστιο), τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο σε χρόνιες διαταραχές
- ε) το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών, το οποίο αξιοποιεί τη δυνατότητά τους να δέχονται και να αποδίδουν  $H^+$  (αμφολύτες) και λειτουργεί κυρίως στον ενδοκυττάριο χώρο.

**Ο μηχανισμός της αναπνοής** παρέχει στον οργανισμό το οξυγόνο ( $O_2$ ) που είναι απαραίτητο για τον οξειδωτικό μεταβολισμό και απομακρύνει το διοξείδιο του άνθρακα ( $CO_2$ ) που παράγεται από τη διαδικασία αυτή. Κατά συνέπεια, είναι αναμενόμενο τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για την αναπνοή να είναι η αύξηση της  $PaCO_2$  (υπερκαπνία) και η ελάττωση της  $PaO_2$  (υποξαιμία). Οι μεταβολές στην  $PaCO_2$  φαίνεται ότι επιδρούν κυρίως στους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς που βρίσκονται στην περιοχή του αναπνευστικού κέντρου, διαμέσου των αλλαγών που προκαλούν στο pH του διαμέσου χώρου του εγκεφάλου. Αντιθέτως η υποξαιμία γίνεται αντιληπτή από τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς που βρίσκονται στα καρωτιδικά σωματίδια.

Ο κυψελιδικός αερισμός επηρεάζεται άμεσα από τις μεταβολικές οξεοβασικές διαταραχές. Για παράδειγμα, στη MO ο κατά λεπτό αερισμός αυξάνεται από το

φυσιολογικό 5 L/min στα 30 L/min, καθώς το pH πέφτει από το 7,40 στο 7,00. Η αντίστροφη διαδικασία παρατηρείται στη μεταβολική αλκάλωση. Η αρχική αντίδραση μεσολαβείται από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς που βρίσκονται στα καρωτιδικά σωματίδια που αντιλαμβάνονται τη μεταβολή στο pH της συστηματικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα (στη ΜΟ) να αυξάνεται ο αερισμός και να μειώνεται η  $\text{PaCO}_2$ . Αυτή η αρχική απάντηση εξουδετερώνεται από το γεγονός ότι το  $\text{CO}_2$  περνά ελεύθερα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό, σε αντίθεση με το  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα οι κεντρικοί υποδοχείς να αντιλαμβάνονται αλκαλαιμία και να φρενάρουν τον αερισμό. Εάν η διαταραχή επιμένει, το εγκεφαλικό pH τείνει να ταυτιστεί με το συστηματικό, λόγω διάχυσης ιόντων και παραγωγής νέου εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), με αποτέλεσμα η πλήρης αναπνευστική αντιρρόπηση στις μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας να χρειάζεται 12-24 ώρες.

Η αναπνευστική αντιρρόπηση είναι πολύτιμη στο να αποτρέπει μεγάλη πτώση ή αύξηση του pH στις μεταβολικές διαταραχές, έχει όμως, όπως κάθε μορφή αντιρρόπησης, περιορισμούς. Μετά από μερικές ημέρες η υποκαπνία ή η υπερκαπνία μεταβάλλουν τη νεφρική αποβολή  $\text{H}^+$  και την επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ , με συνέπεια η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  να μεταβάλλεται προς την κατεύθυνση της αρχικής μεταβολικής διαταραχής και να εξουδετερώνεται το ευεργετικό αποτέλεσμα της αναπνευστικής αντιρρόπησης.

Οι **νεφροί** αποτελούν το σημαντικότερο ρυθμιστικό μηχανισμό, διότι μεταβάλλοντας τη νεφρική απέκκριση των  $\text{H}^+$ , έχουν το προνόμιο να μπορούν, όχι απλώς να εξουδετερώσουν, αλλά να απομακρύνουν από τον οργανισμό το πλεονάζον οξύ ή βάση. Φαίνεται ότι ο κύριος φυσιολογικός ρυθμιστής της νεφρικής απέκκρισης  $\text{H}^+$  και της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  είναι οι μεταβολές στο εξωκυττάριο pH, αλλά η νεφρική απέκκριση των  $\text{H}^+$  επηρεάζεται και από τον δραστικό όγκο αίματος, την αλδοστερόνη, τη συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  στο πλάσμα και την παραθορμόνη.

Η νεφρική αποβολή οξέος τείνει να είναι αντίστροφη της μεταβολής του εξωκυττάριου pH ή ανάλογη της μεταβολής της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ , δηλαδή στην οξυαιμία αυξάνεται και στην αλκαλαιμία μειώνεται.

Στην οξυαιμία, στα εγγύς σωληνάκια παρατηρούνται οι εξής μεταβολές:

α) Αύξηση της ανταλλαγής  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , απάντηση η οποία μεσολαβείται από δέσμευση των ενδοκυττάρων  $\text{H}^+$  και από τη σύνθεση νέων ανταλλακτικών, όπως φαίνεται από την αύξηση του mRNA του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

β) αυξημένη δραστικότητα της αυλικής  $H^+$ -ΑΤΡάσης

γ) αυξημένη δραστικότητα του συµµεταφορέα  $Na^+ : 3HCO_3^-$  στη βασικοπλάγια µεµβράνη, η οποία επιτρέπει να επιστρέφουν στη συστηµατική κυκλοφορία τα  $HCO_3^-$  που σχηµατίζονται µέσα στο κύτταρο

δ) αύξηση της παραγωγής  $NH_4^+$  από τη γλουταµίνη.

Στα αθροιστικά σωληνάρια, η οξינוποίηση φαίνεται να οφείλεται στη µετατόπιση αντλιών  $H^+$ -ΑΤΡάσης από το κυτταρόπλασμα προς την αυλική επιφάνεια της µεµβράνης, ενώ η επακόλουθη µείωση του pH στο σωληναριακό υγρό προάγει τη διάχυση  $NH_3$  από το διάµεσο χώρο στον αυλό, όπου παγιδεύεται ως  $NH_4^+$ .

Στην αλκαλαιµία η νεφρική αντιρρόπηση συνίσταται στην αύξηση της απέκκρισης  $HCO_3^-$ , µειώνοντας την επαναρρόφηση στα εγγύς και αυξάνοντας την έκκριση στα αθροιστικά σωληνάρια. Η ικανότητα των νεφρών να αποµακρύνουν αποτελεσµατικά το πλεόνασµα βάσης περιορίζεται σηµαντικά σε καταστάσεις ελαττωµένου δραστικού όγκου και ελλείµµατος  $Cl^-$ .

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, διαπιστώνεται ότι 3 µηχανισµοί εργάζονται για τη διατήρηση του pH σε σταθερά επίπεδα:

α) Τα εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια ρυθµιστικά διαλύµατα, τα οποία ελαχιστοποιούν τις αλλαγές στο pH που προκαλούνται από φόρτιση του οργανισµού µε οξέα ή βάσεις

β) η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  του πλάσµατος διατηρείται σε στενά όρια, διαµέσου ρύθµισης της νεφρικής απέκκρισης  $H^+$  και

γ) η  $PaCO_2$  ρυθµίζεται διαµέσου αλλαγών στον κυψελιδικό αερισµό.

Σε περίπτωση προσθήκης οξέος (φόρτιση µε HCl) θα επακολουθήσουν τα παρακάτω:

α) Τα προστεθέντα  $H^+$  θα εξουδετερωθούν άµεσα από το εξωκυττάριο ρυθµιστικό διάλυµα των  $HCO_3^-$

β) σε λίγα λεπτά θα ξεκινήσει η αναπνευστική αντιρρόπηση που θα οδηγήσει σε υπεραερισµό, ελάττωση της  $PaCO_2$  και άνοδο του pH

γ) σε 2-4 ώρες τα ενδοκυττάρια ρυθµιστικά διαλύµατα παρέχουν περαιτέρω εξουδετέρωση του οξέος, καθώς τα  $H^+$  εισέρχονται στα κύτταρα µε ανταλλαγή  $Na^+$  και  $K^+$

δ) η τελική διορθωτική νεφρική απάντηση (αποβολή του όξινου φορτίου) ξεκινάει την πρώτη ηµέρα και ολοκληρώνεται σε 5-6 ηµέρες.

Τα δεδοµένα αντιστρέφονται σε περίπτωση φόρτισης µε βάση ( $NaHCO_3$ ), µε

μοναδική διαφορά ότι η νεφρική απόκριση τείνει να είναι αμεσότερη και τα πλεονάζοντα  $\text{HCO}_3^-$  απεκκρίνονται γρήγορα στα ούρα, με συνδυασμό ελαττωμένης επαναρρόφησης και αυξημένης έκκρισης.

Τα πράγματα είναι αρκετά διαφορετικά, όταν οι αλλαγές στο pH οφείλονται σε διαταραχές του αερισμού, δηλαδή σε μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$ . Δεν υπάρχει πρακτικά δυνατότητα εξουδετέρωσης στον εξωκυττάριο χώρο, διότι τα  $\text{HCO}_3^-$  δεν μπορούν να εξουδετερώσουν το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (τα ρυθμιστικά διαλύματα δεν μπορούν να εξουδετερώσουν το οξύ ή τη βάση τα οποία περιέχουν). Επίσης δεν υπάρχει η πολυτέλεια της αναπνευστικής αντιρρόπησης γιατί η πρωταρχική διαταραχή βρίσκεται στην αναπνοή. Έτσι τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα και η νεφρική αντιρρόπηση είναι οι μοναδικοί προστατευτικοί μηχανισμοί στην αναπνευστική οξέωση και την αναπνευστική αλκάλωση. Εάν αυξηθεί η  $\text{PaCO}_2$ , τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα θα αυξήσουν τη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg, διαδικασία η οποία ολοκληρώνεται σε 10-30 λεπτά. Η ουσιαστική όμως άμυνα παρέχεται από την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης  $\text{H}^+$  και την επακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, η οποία ξεκινάει σε λίγες ώρες και ολοκληρώνεται μετά από μερικές ημέρες.

### 3. Μεταβολική οξέωση

Μεταβολική οξέωση είναι μία κλινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλό αρτηριακό pH, ελαττωμένη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα και αντιρροπιστικό υπεραερισμό που οδηγεί σε ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$ . Σε γενικές γραμμές οφείλεται σε 3 μηχανισμούς, δηλαδή απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ , προσθήκη οξέων ή διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης  $\text{H}^+$ . Η αντιρρόπηση, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνίσταται στην εξουδετέρωση από τα εξωκυττάρια και τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα, την αναπνευστική και τη νεφρική αντιρρόπηση. Η εξουδετέρωση των  $\text{H}^+$  είναι άμεση και αρκετά αποτελεσματική. Εάν λ.χ. προστεθούν 12 mEq  $\text{H}^+$ /L, η συγκέντρωση του  $\text{HCO}_3^-$  θα πέσει από τα 24 mEq/L στα 12 mEq/L και το αρτηριακό pH από 7,40 σε 7,10. Στη συνέχεια τα ενδοκυττάρια συστήματα θα εξουδετερώσουν το 55-60 % του όξινου φορτίου, με τελική συγκέντρωση του  $\text{HCO}_3^-$  19 mEq/L και αρτηριακό pH 7,29. Όλα τα ανωτέρω ισχύουν με την παραδοχή ότι η  $\text{PaCO}_2$  παραμένει σταθερή στα 40 mmHg, παραδοχή η οποία απέχει της πραγματικότητας. Από το 1874 ο Kussmaul

περιέγραψε υπεραερισμό σε απορρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς. Το ερέθισμα που οδηγεί στον υπεραερισμό είναι η οξυαιμία. Η πτώση του συστηματικού pH ενεργοποιεί τους περιφερικούς και κεντρικούς χημειοϋποδοχείς (οι κεντρικοί παίζουν τον κύριο ρόλο στη MO). Η διέγερση των συγκεκριμένων υποδοχέων αυξάνει κυρίως το βάθος και λιγότερο τον αριθμό των αναπνοών/λεπτό, με αποτέλεσμα την ελάττωση της PaCO<sub>2</sub> και την επαναφορά του pH προς το φυσιολογικό. Πρόκειται για αναμενόμενη αναπνευστική αντιρρόπηση και όχι για συνυπάρχουσα αναπνευστική αλκάλωση, η οποία έχει ορισμένους περιορισμούς (δεν μπορεί να επαναφέρει το pH σε φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί η PaCO<sub>2</sub> να πέσει σε επίπεδα μικρότερα των 10-15 mmHg και η παρατεταμένη υποκαπνία αυξάνει τελικά την νεφρική απώλεια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και ευτυχώς για τον κλινικό γιατρό υπόκεινται σε συγκεκριμένους κανόνες, οι οποίοι επιτρέπουν να προσδιοριστούν με σχετική ακρίβεια τα αναμενόμενα επίπεδα PaCO<sub>2</sub>.

Σειρά μελετών σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη MO, αλλά και σε υγιείς εθελοντές, με πειραματικά προκληθείσα MO, η αντιρροπιστική μείωση της PaCO<sub>2</sub> είναι προβλέψιμη και σχετίζεται γραμμικά με τη συγκέντρωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο πλάσμα, για εύρος τιμών HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> πλάσματος από 8 έως 24 mEq/L. Αξιοποιώντας την παραπάνω παρατήρηση, έχουν προταθεί 4 τρόποι προσδιορισμού της αναμενόμενης PaCO<sub>2</sub>, σύμφωνα με τη συγκέντρωση του HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο πλάσμα και το pH:

1. Αναμενόμενη PaCO<sub>2</sub> = 1,5x(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) + 8 ± 2 mmHg (εξίσωση του Winter)
2. Αναμενόμενη PaCO<sub>2</sub> = (HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>) + 15
3. Αναμενόμενη PaCO<sub>2</sub> = Τα δύο δεκαδικά ψηφία του pH (εάν pH = 7,23, αναμενόμενη PaCO<sub>2</sub> = 23 mmHg)
- 4. Η PaCO<sub>2</sub> μειώνεται κατά 1,2 mmHg, για κάθε πτώση της συγκέντρωσης του HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 1 mEq/L.**

Ο τελευταίος τρόπος είναι ο ευρύτερα αποδεκτός και πλέον χρησιμοποιούμενος. Με τη χρήση αυτών των κανόνων, μπορούμε με σχετική ασφάλεια να προσδιορίσουμε, εάν οι τιμές του συγκεκριμένου ασθενούς, ταιριάζουν με ανεπίπλεκτη MO ή εάν η διαταραχή είναι πιο πολύπλοκη. Οι ανωτέρω κανόνες έχουν 2 σημαντικούς περιορισμούς:

α) Δεν παρέχουν πληροφορίες για τη χρονική στιγμή της αναπνευστικής απάντησης και



β) δεν ισχύουν, όταν  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος  $<6-7$  mEq/L.

Η περιγραφείσα αναπνευστική αντιρόπηση της ΜΟ είναι ένας πολύτιμος προστατευτικός μηχανισμός σε οξείες καταστάσεις. Στη χρόνια ΜΟ η παρατεταμένη υποκαπνία αυξάνει την απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  και ελαττώνει την αποβολή οξέος από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η ΜΟ και να δημιουργείται φαύλος κύκλος.

Η αναπνευστική αντιρρόπηση περιορίζει προσωρινά την πτώση του pH, αλλά η επιθυμητή λύση είναι η απομάκρυνση του οξέος από τον οργανισμό, έργο το οποίο διεκπεραιώνει η νεφρική αντιρρόπηση. Όπως είναι γνωστό τα 50-100 περίπου mEq  $\text{H}^+$  που παράγονται καθημερινά από τον μεταβολισμό, απεκκρίνονται από τους νεφρούς ως  $\text{NH}_4^+$  (30-60 mEq) και ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα (10-40 mEq). Η νεφρική αντιρρόπηση επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου της αύξησης της παραγωγής και στη συνέχεια της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , διαδικασία η οποία φαίνεται να μεσολαβείται από την εξωκυττάρια οξυαιμία και την παράλληλη πτώση που αυτή προκαλεί στο pH των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων. Έτσι, στη σοβαρή οξυαιμία η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  πολλαπλασιάζεται και μπορεί να ξεπεράσει τα 250 mEq/24ωρο. Αντιθέτως, η δυνατότητα να αυξηθεί η τιτλοποιήσιμη οξύτητα είναι εξαιρετικά περιορισμένη, διότι η νεφρική απέκκριση φωσφορικών είναι σχετικά σταθερή. Μία ενδιαφέρουσα εξαίρεση εμφανίζεται στη διαβητική κετοξέωση, όπου τα απεκκρινόμενα κετονικά ανιόντα (ιδίως το β-υδροξυβουτυρικό) μπορούν να δράσουν ως ρυθμιστικά διαλύματα, αυξάνοντας την τιτλοποιήσιμη οξύτητα.

Η βιολογική αντιρρόπηση, ιδίως όταν παρατείνεται, συνοδεύεται πάντοτε από βιολογικό κόστος. Αυτός ο γενικός κανόνας (χαρακτηριστικά παραδείγματα η ΧΝΑ και η καρδιακή ανεπάρκεια) μάλλον ισχύει και στην περίπτωση της χρόνιας ΜΟ. Η ανάγκη για την απέκκριση μεγάλης ποσότητας  $\text{H}^+$  σε καθημερινή βάση προϋποθέτει αυξημένη δραστηριότητα των διαδικασιών παραγωγής ενέργειας, καθώς και πρωτεϊνών και ενζύμων που εμπλέκονται στη μεταφορά ιόντων. Έτσι η αυξημένη παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  τείνει να προκαλέσει νεφρική υπερτροφία, μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C και της ενεργοποίησης σειράς γονιδίων που προκαλούν υπερτροφία κυττάρων και οργάνων. Σε πειραματικά μοντέλα πολυκυστικών νεφρών έχει δειχτεί, ότι η ΜΟ επιταχύνει την αύξηση του μεγέθους των κύστεων. Επίσης, η αυξημένη συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  στο διάμεσο χώρο ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και προκαλεί ίνωση.

#### 4. Μεταβολική αλκάλωση

Ως μεταβολική αλκάλωση ορίζεται η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από προσθήκη βάσης στο ή απώλεια οξέος από το εξωκυττάριο υγρό και αναγνωρίζεται από την αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα και την αύξηση του pH στο αρτηριακό αίμα. Επειδή οι νεφροί, υπό κανονικές συνθήκες, έχουν την ικανότητα να απεκκρίνουν μεγάλες ποσότητες  $\text{HCO}_3^-$ , η διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης προϋποθέτει διαταραχή της εν λόγω λειτουργίας, η οποία προκαλείται συνήθως από έλλειμμα  $\text{Cl}^-$ , έλλειμμα  $\text{K}^+$ , ελαττωμένο δραστικό όγκο πλάσματος και συνοδό υπεραλδοστερονισμό, διαμέσου αύξησης της επαναρρόφησης και κυρίως ελάττωσης της έκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  στα νεφρικά σωληνάκια. Έτσι, παρά την αλκαλαιμία, τα ούρα είναι όξινα, φαινόμενο το οποίο αναφέρεται ως παράδοξη οξινουρία. Η διαταραχή αποκαθίσταται με τη διόρθωση του αιτίου και την ταχεία αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα.

Η αύξηση του pH στο αρτηριακό αίμα καταστέλλει τον αερισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και την μείωση του βαθμού της αλκαλαιμίας. Αν και η συσχέτιση δεν είναι τόσο σταθερή και σαφής, όσο στην αναπνευστική αντιρρόπηση της  $\text{MO}$ , οι περισσότεροι συμφωνούν ότι, **για αύξηση συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα κατά 1 mEq/L, αναμένεται αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 0,6-0,7 mmHg.** Αυτή η αντιρρόπηση μπορεί να μειώσει σημαντικά την αλκαλαιμία. Ένας ασθενής με χρόνια μεταβολική αλκάλωση και  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα 45 mEq/L, θα είχε pH 7,70, εάν η  $\text{PaCO}_2$  παρέμενε στα 40 mmHg, ενώ στην πραγματικότητα θα έχει μόνο 7,54, λόγω αύξησης της  $\text{PaCO}_2$  στα 54 mmHg. Η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  συνήθως δεν υπερβαίνει τα 55 mmHg, εκτός από την σπάνια περίπτωση βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης, όταν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα υπερβαίνει τη συγκέντρωση των  $\text{Cl}^-$  (crossed anions), όπου η  $\text{PaCO}_2$  μπορεί να ξεπεράσει τα 60 mmHg και να αντιμετωπιστεί ο ασθενής ως να έπασχε από αναπνευστική ανεπάρκεια, με καταστροφικά αποτελέσματα.

Ο βαθμός της αντιρροπιστικής αύξησης της  $\text{PaCO}_2$  σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της αλκάλωσης και την αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, ανεξάρτητα από την αιτιολογία και την συνύπαρξη ή όχι ενδοκυττάριας οξέωσης. Το ερέθισμα για την αναπνευστική απάντηση, είναι η διέγερση των κεντρικών χημειούποδοχέων, λόγω αλκαλοποίησης του ENY. Η αναπνευστική αντιρρόπηση στη μεταβολική αλκάλωση δεν είναι κλινικά εμφανής, διότι δεν

μεταβάλλεται η συχνότητα αλλά το εύρος της αναπνοής.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, ότι αυτή η ικανότητα διατηρείται και σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού και χρόνια κατακράτηση CO<sub>2</sub>, με αποτέλεσμα να παρατηρείται περαιτέρω αύξηση της PaCO<sub>2</sub>, όταν στη χρόνια αναπνευστική οξέωση προστεθεί μεταβολική αλκάλωση, συνήθως λόγω λήψεως διουρητικών.

Η αντιρρόπηση επίσης φαίνεται να μην επηρεάζεται ουσιαστικά από την υποξία, γεγονός εξαιρετικά σημαντικό, διότι ο υποαερισμός ταυτόχρονα με την αύξηση της PaCO<sub>2</sub> προκαλεί μείωση της PaO<sub>2</sub>. Η υποξία δεν προκαλεί διέγερση της αναπνοής, όσο η PaO<sub>2</sub> παραμένει σε επίπεδα υψηλότερα των 50 mmHg.

## 5. Αναπνευστική οξέωση

Αναπνευστική οξέωση είναι μία κλινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο αρτηριακό pH (ή αυξημένη συγκέντρωση H<sup>+</sup>), αύξηση της PaCO<sub>2</sub> (υπερκαπνία) και ποικίλου βαθμού από την αύξηση της συγκέντρωσης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο πλάσμα. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί είναι ελάχιστα αποτελεσματικοί στην οξεία φάση, σε αντίθεση με τη χρόνια αναπνευστική οξέωση, όπου η νεφρική αντιρρόπηση καταφέρνει να διατηρήσει το pH γύρω στο 7,30, ακόμη κι αν η PaCO<sub>2</sub> φτάσει τα 80 mmHg (η PaCO<sub>2</sub> δεν μπορεί να υπερβεί τα 80 mmHg σε ασθενή που αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα, διότι η ταυτόχρονη ελάττωση της PaO<sub>2</sub> θα προκαλούσε υποξία ασύμβατη με τη ζωή). Μεγαλύτερες τιμές PaCO<sub>2</sub> μπορεί να παρατηρηθούν μόνο σε ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία.

### 5.1. Οξεία αναπνευστική οξέωση

Στην οξεία αναπνευστική οξέωση η δυνατότητα για την άμεση εξουδετέρωση των H<sup>+</sup> που παράγονται από τη δημιουργία H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O⇌H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>⇌H<sup>+</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) είναι εξαιρετικά περιορισμένη, διότι το εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) δεν μπορεί να εξουδετερώσει το οξύ από το οποίο αποτελείται, δυνατότητα αναπνευστικής αντιρρόπησης δεν υφίσταται και η νεφρική αντιρρόπηση θέλει το χρόνο της. Η μοναδική δυνατότητα άμεσης εξουδετέρωσης των H<sup>+</sup> παρέχεται από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα, κυρίως της αιμοσφαιρίνης, που φαίνεται να παρέχει περίπου το 1/3 της άμεσης αντιρρόπησης. Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα δεσμεύουν H<sup>+</sup> από το

εξωκυττάριο υγρό, σε ανταλλαγή με  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Η διαδικασία ολοκληρώνεται σε 5-10 λεπτά και ακολουθείται από μία περίοδο που διαρκεί λίγες ώρες, κατά τη διάρκεια της οποίας δεν παρατηρούνται περαιτέρω αλλαγές στην οξεοβασική ισορροπία (acute steady state).

Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των αντιδράσεων είναι μία **αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg**. Κατά συνέπεια, εάν η  $\text{PaCO}_2$  αυξηθεί οξέως από τα 40 στα 80 mmHg, η συγκέντρωση του  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα θα αυξηθεί κατά 4 mEq/L, δηλαδή από 24 σε 28 mEq/L και το pH θα είναι 7,17, αντί για 7,10 που θα ήταν, αν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα παρέμενε στα 24 mEq/L. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στο πλάσμα αυξάνεται κατά 0,75 nEq/L, για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 1 mmHg. Είναι σαφές ότι η δυνατότητα άμεσης αντιρρόπησης στην οξεία αναπνευστική οξέωση ουσιαστικά είναι ανύπαρκτη.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα και η πτώση του pH στην οξεία υπερκαπνία φαίνεται ότι επηρεάζεται από τα αρχικά επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$ . Όσο μικρότερα είναι τόσο περισσότερο αυξάνονται, αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται και η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ . Όσο μεγαλύτερα είναι τόσο λιγότερο αυξάνονται, αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται λιγότερο και η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , με αποτέλεσμα να υπάρχει καλύτερη προστασία από την οξέωση. Η υποξία δεν επηρεάζει την οξεοβασική ισορροπία, εκτός αν είναι πολύ βαριά ( $\text{PaO}_2 < 40$  mmHg) και προκαλεί γαλακτική οξέωση.

Η νεφρική αντιρρόπηση ξεκινά επίσης λίγα λεπτά μετά την έναρξη της υπερκαπνίας, όπως φαίνεται από την πτώση του pH των ούρων και την αύξηση τόσο της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , όσο και της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, αλλά χρειάζονται λίγες ημέρες για τη μετακίνηση του pH προς το φυσιολογικό.

## 5.2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση

Η εικόνα διαφοροποιείται σημαντικά στη χρόνια υπερκαπνία, λόγω της νεφρικής αντιρρόπησης. Η εμμένουσα αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  διεγείρει τη νεφρική απέκκριση των  $\text{H}^+$ , με αποτέλεσμα την προσθήκη  $\text{HCO}_3^-$  στο εξωκυττάριο υγρό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μετά από 3-5 ημέρες να εγκαθίσταται μία νέα κατάσταση ισορροπίας, έτσι που **για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg, να αυξάνεται η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα κατά 3-5 mEq/L**.

Επομένως, εάν η  $\text{PaCO}_2$  αυξηθεί χρονίως από τα 40 στα 80 mmHg, η συγκέντρωση του  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα θα αυξηθεί κατά περίπου 14 mEq/L, δηλαδή από 24 σε 38 και το pH θα είναι 7,30, αντί για 7,10 που θα ήταν, αν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα παρέμενε στα 24 mEq/L και 7,17 εάν η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  συνέβαινε οξέως. Η νεφρική αντιρρόπηση στη χρόνια υπερκαπνία είναι τόσο αποτελεσματική, που επιτρέπει σε ορισμένους ασθενείς να ανέχονται πολύ υψηλές τιμές  $\text{PaCO}_2$  (90-110 mmHg) χωρίς πτώση του pH σε επίπεδα μικρότερα του 7,25 και χωρίς συμπτώματα, με την προϋπόθεση ότι διατηρείται επαρκής οξυγόνωση.

Η προκαλούμενη από την υπερκαπνία αύξηση της νεφρικής απέκκρισης των  $\text{H}^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια (κυρίως με τη μορφή  $\text{NH}_4^+$ ), έχει ως αποτέλεσμα η ημερήσια απέκκριση οξέων να υπερβαίνει την ενδογενή παραγωγή και να δημιουργείται αρνητικό ισοζύγιο  $\text{H}^+$ , γεγονός που αυξάνει τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα. Η διατήρηση των  $\text{HCO}_3^-$  που παράγονται εξασφαλίζεται με τη νεφρική επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$ . Έτσι εγκαθίσταται μία νέα κατάσταση ισορροπίας, όπου η αυξημένη διήθηση  $\text{HCO}_3^-$  εξισορροπείται από αυξημένη επαναρρόφηση, τα επίπεδα στο πλάσμα διατηρούνται σταθερά για ένα δεδομένο επίπεδο υπερκαπνίας και η ημερήσια απέκκριση οξέος επιστρέφει στα επίπεδα της ενδογενούς παραγωγής. Στην πραγματικότητα η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  εξακολουθεί να είναι αυξημένη, αλλά εξισορροπείται από αύξηση της απέκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  και ελάττωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Το ερέθισμα για τη νεφρική αντιρρόπηση στην εμμένουσα υπερκαπνία είναι η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  αυτή καθαυτή και όχι η ελάττωση του pH, συμμετέχουν δε όλα τα τμήματα των νεφρικών σωληναρίων.

## 6. Αναπνευστική αλκάλωση

Αναπνευστική αλκάλωση είναι μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$ , δηλαδή από πρωτοπαθή υποκαπνία. Η ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  τείνει να προκαλέσει αλκαλαιμία, η ένταση της οποίας περιορίζεται από εξωνεφρικούς και νεφρικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Η επίπτωση της υποκαπνίας στην οξεοβασική ισορροπία διακρίνεται σε 3 φάσεις:

α) Οξεία αλκαλοποίηση που οφείλεται στην απότομη αύξηση του λόγου  $\text{HCO}_3^- / \text{PaCO}_2$  στο πλάσμα

β) άμεση απάντηση από εξωνεφρικούς μηχανισμούς που ελαττώνουν το pH, διαμέσου απελευθέρωσης  $H^+$  από ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα

γ) ελαττωμένη νεφρική αποβολή οξέος, που γίνεται βιοχημικά ανιχνεύσιμη μετά από μερικές ώρες, ως περαιτέρω ελάττωση της συγκέντρωσης του  $HCO_3^-$  στο πλάσμα, μέχρι να εγκατασταθεί μία νέα κατάσταση ισορροπίας μετά από 48-72 ώρες.

### 6.1. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση

Η αντιρροπιστική απάντηση του οργανισμού στην οξεία υποκαπνία ολοκληρώνεται σε 5-10 λεπτά και συνίσταται:

α) Στην απελευθέρωση  $H^+$  από ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία καταναλώνουν τα  $HCO_3^-$  στο εξωκυττάριο υγρό

β) σε αλλαγές στη δραστηριότητα των κυτταρικών μεταφορέων οξέων και βάσεων και

γ) σε αυξημένη παραγωγή οργανικών οξέων, κυρίως γαλακτικού.

Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι **για κάθε πύση της  $PaCO_2$  κατά 1 mmHg, η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα μειώνεται κατά 0,2 mEq/L**. Έτσι εάν η  $PaCO_2$  ελαττωθεί απότομα από τα 40 mmHg στα 20 mmHg, η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα θα μειωθεί κατά 4 mEq/L, δηλαδή θα πέσει από τα 24 mEq/L στα 20 mEq/L και το pH θα είναι 7,63, αντί για 7,70 που θα ήταν, αν η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα παρέμενε στα 24 mEq/L. Η άμεση αντιρρόπηση της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι ποσοτικά 2πλάσια της αντίστοιχης στην αναπνευστική οξέωση, αλλά όχι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Η ολοκλήρωση της νεφρικής αντιρρόπησης είναι που θα περιορίσει σημαντικά την αλκαλαιμία.

### 6.2. Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση

Σε απάντηση στη χρόνια υπερκαπνία η νεφρική απέκκριση οξέος αναστέλλεται προσωρινά και προκαλεί περαιτέρω ελάττωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα, σε σχέση με την οξεία υπερκαπνία. Το αποτέλεσμα της νεφρικής αντιρρόπησης είναι η επιπλέον αντιμετώπιση της αλκαλαιμίας και η επιστροφή του pH προς το φυσιολογικό. Η ελάττωση της απέκκρισης οξέος προκύπτει από

μία αύξηση της απέκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  και ταυτόχρονη ελάττωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  δεν μεταβάλλεται. Μετά από μερικές ημέρες η ημερήσια αποβολή οξέος επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα (τα ούρα είναι και πάλι ελεύθερα  $\text{HCO}_3^-$ ) και τα  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα σταθεροποιούνται σ' ένα νέο χαμηλότερο επίπεδο, καθώς μειώνεται το σημείο της νεφρικής επαναρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ . Το γεγονός ότι στη χρόνια υπερκαπνία η ημερήσια αποβολή οξέος επανέρχεται στα προηγούμενα επίπεδα σημαίνει, είτε ότι η αυξημένη παραγωγή οργανικών οξέων δεν είναι σημαντική ή ότι αντισταθμίζεται από την ελάττωση της παραγωγής άλλων οξέων (λ.χ.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Η νεφρική κατακράτηση οξέος στη χρόνια υπερκαπνία συνοδεύεται από νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  και ελάττωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού. Το ερέθισμα για τη νεφρική αντιρρόπηση στη χρόνια υποκαπνία είναι η ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  αυτή καθαυτή και όχι η αύξηση του pH και η ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα από την προϋπάρχουσα κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας και το είδος.

Μετά από 2-3 24ωρα εγκαθίσταται μία νέα κατάσταση ισορροπίας. **Για κάθε πώση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 1 mmHg, η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα μειώνεται κατά 0,41 mEq/L** και η συγκέντρωση  $\text{H}^+$  στο πλάσμα ελαττώνεται περίπου κατά 0,4 mEq/L. Έτσι, εάν η  $\text{PaCO}_2$  ελαττωθεί χρονίως από τα 40 mmHg στα 20 mmHg, η συγκέντρωση του  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα θα μειωθεί κατά 8 mEq/L, δηλαδή θα πέσει από τα 24 mEq/L στα 16 mEq/L και το pH θα είναι 7,53, αντί για 7,70 που θα ήταν, αν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα παρέμενε στα 24 mEq/L.

## 7. Μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων απλών διαταραχών. Η διάγνωση των μικτών διαταραχών στηρίζεται στη γνώση των κανόνων της αντιρρόπησης στις απλές διαταραχές. Οι μικτές διαταραχές μπορεί να προκύψουν με διάφορους τρόπους. Η ίδια νόσος μπορεί να προκαλέσει δύο ή περισσότερες διαταραχές, η σήψη για παράδειγμα προκαλεί αναπνευστική αλκάλωση και γαλακτική οξέωση. Μία νέα διαταραχή μπορεί να συμβεί σε ασθενή που έχει μία χρόνια αντιρροπούμενη νόσο, όπως βαριά πνευμονία σε ασθενή με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, δηλαδή οξεία σε χρόνια αναπνευστική οξέωση. Τέλος μπορεί να προκύψουν ταυτόχρονα δύο ανεξάρτητες διαταραχές. Δεδομένου ότι υπάρχουν 6 απλές διαταραχές, γίνεται



αντιληπτό ότι οι πιθανοί συνδυασμοί είναι αρκετοί. Οι μικτές διαταραχές ταξινομούνται είτε σύμφωνα με τη φύση των διαταραχών, είτε με την επίδρασή τους στο pH, αν δηλαδή το μετακινούν προς την ίδια (additive) ή προς αντίθετες κατευθύνσεις (counterbalancing). Οι συχνότερες μικτές διαταραχές φαίνονται στον πίνακα 1.

<p><b>Μικτές μεταβολικές και αναπνευστικές διαταραχές</b></p> <p><b>Additive</b></p> <p>Μικτή μεταβολική και αναπνευστική οξέωση</p> <p>Μικτή μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση</p> <p><b>Counterbalancing</b></p> <p>Μικτή MO και αναπνευστική αλκάλωση</p> <p>Μικτή μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική οξέωση</p>
<p><b>Μικτές μεταβολικές διαταραχές</b></p> <p><b>Counterbalancing</b></p> <p>Μικτή MO και αλκάλωση</p>
<p><b>Μικτές αναπνευστικές διαταραχές</b></p> <p><b>Additive</b></p> <p>Μικτή οξεία και χρόνια αναπνευστική οξέωση</p> <p><b>Counterbalancing</b></p> <p>Μικτή οξεία αναπνευστική αλκάλωση και χρόνια αναπνευστική οξέωση</p>
<p><b>Πολλαπλές διαταραχές</b></p> <p>Μεταβολική αλκάλωση+μεταβολική αλκάλωση+αναπνευστική αλκάλωση ή οξέωση</p> <p>Χρόνια αναπνευστική οξέωση+οξεία αναπνευστική οξέωση+μεταβολική αλκάλωση</p>

**Πίνακας 1:** Μικτές οξεοβασικές διαταραχές

Βασικός κανόνας στην προσέγγιση ασθενούς με οποιαδήποτε οξεοβασική διαταραχή, είναι η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και όλων των εργαστηριακών ευρημάτων και όχι η μονομερής εξέταση των «αερίων αίματος». Το κυριότερο βέβαια διαγνωστικό εργαλείο είναι η εφαρμογή των κανόνων της αντιρρόπησης στις απλές διαταραχές, όπως αναφέρονται στον πίνακα 2 ή στα διαγράμματα της οξεοβασικής ισορροπίας.

<b>Μεταβολική οξέωση</b>	Η $\text{PaCO}_2$ μειώνεται κατά 1,2 mmHg, για κάθε πτώση της συγκέντρωσης των $\text{HCO}_3^-$ κατά 1 mEq/L
<b>Μεταβολική αλκάλωση</b>	Για αύξηση συγκέντρωσης των $\text{HCO}_3^-$ στο πλάσμα κατά 1 mEq/L, αναμένεται αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 0,7 mmHg
<b>Αναπνευστική οξέωση</b>	
<b>Οξεία</b>	Αύξηση της συγκέντρωσης του $\text{HCO}_3^-$ στο πλάσμα κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg
<b>Χρόνια</b>	Για κάθε αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg, αυξάνεται η συγκέντρωση των $\text{HCO}_3^-$ στο πλάσμα κατά 3-5 mEq/L
<b>Αναπνευστική αλκάλωση</b>	
<b>Οξεία</b>	Για κάθε πτώση της $\text{PaCO}_2$ κατά 1 mmHg, η συγκέντρωση των $\text{HCO}_3^-$ στο πλάσμα μειώνεται κατά 0,2 mEq/L
<b>Χρόνια</b>	Για κάθε πτώση της $\text{PaCO}_2$ κατά 1 mmHg, η συγκέντρωση των $\text{HCO}_3^-$ στο πλάσμα μειώνεται κατά 0,4 mEq/L

**Πίνακας 2:** Κανόνες αντιρρόπησης απλών οξεοβασικών διαταραχών

Η αξιολόγηση του ΧΑ μπορεί να βοηθήσει περαιτέρω, διότι τιμές μεγαλύτερες του 17 είναι σχεδόν αποδεικτικές ΜΟ. Οι κανόνες του πίνακα 2 μπορούν να εφαρμόζονται άμεσα και εύκολα παρά την κλίνη του ασθενούς και η σημαντική απόκλιση των μετρούμενων από τις αναμενόμενες τιμές αποτελεί ισχυρότατη ένδειξη μικτής διαταραχής. Χρησιμοποιώντας αυτό το πολύτιμο εργαλείο, πρέπει να έχουμε κατά νου τους περιορισμούς του:

- α) Οι κανόνες ισχύουν σε καταστάσεις ισορροπίας και όχι σε μεταβατικές περιόδους
- β) η φυσιολογική διακύμανση της αντιρρόπησης μπορεί να δώσει οριακό αποτέλεσμα
- γ) πρόκειται για δυναμικές καταστάσεις και δεν είναι σοφό να αρκούμαστε σε μία ή δύο μετρήσεις.

Για την κατανόηση της αξιοποίησης των ποσοτικών δεδομένων της αντιρρόπησης παρατίθεται το ακόλουθο παράδειγμα:

Ασθενής με λήψη σαλικυλικών έχει τις παρακάτω τιμές:

$$pH=7,45$$

$$PaCO_2=20 \text{ mmHg}$$

$$HCO_3^- = 13 \text{ mEq/L}$$

Ξεκινώντας την αξιολόγηση της οξεοβασικής κατάστασης από το pH, διαπιστώνουμε ότι ο ασθενής είναι ελαφρώς αλκαλαιμικός. Σε συνδυασμό με την πτώση της  $PaCO_2$  και των  $HCO_3^-$  και το ιστορικό μπορούμε να υποθέσουμε ότι πρόκειται για οξεία αναπνευστική αλκάλωση. Σ' αυτή την περίπτωση η τιμή των  $HCO_3^-$  θα έπρεπε να είναι 20 mEq/L (πτώση 0,2 mEq/L για πτώση  $PaCO_2$  κατά 1 mmHg,  $0,2 \times 20 = 4$ ). Η πραγματική τιμή είναι πολύ χαμηλότερη και σε συνδυασμό με το ιστορικό μας επιτρέπει να καταλήξουμε στο ασφαλές συμπέρασμα, ότι πρόκειται για αναπνευστική αλκάλωση και MO.

Επειδή η αντιρρόπηση στις απλές διαταραχές δεν μπορεί να επαναφέρει το pH στο φυσιολογικό, ένα φυσιολογικό pH, με διαταραχές στις τιμές  $PaCO_2$  και  $HCO_3^-$  αποτελεί ισχυρή ένδειξη μικτής διαταραχής. Ασθενής που πάσχει από χρόνια πνευμονοπάθεια παρουσιάζει τις εξής τιμές:

$$pH=7,40$$

$$PaCO_2 = 60 \text{ mmHg}$$

$$HCO_3^- = 36 \text{ mEq/L}$$

Από πρώτη άποψη φαίνεται για χρόνια αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση. Σ' αυτή την περίπτωση η αναμενόμενη τιμή  $HCO_3^-$  είναι 32 mEq/L ( $20 \times 0,4 = 8$ ). Στην πραγματικότητα πρόκειται για αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση, εν προκειμένω από λήψη διουρητικών.

Τέλος μια «φυσιολογική» τιμή  $HCO_3^- = 24$  mEq/L ή  $PaCO_2 = 40$  mmHg, δεν είναι πάντοτε φυσιολογική. Ασθενής με MO και  $HCO_3^- = 16$  mEq/L θα πρέπει να έχει  $PaCO_2 = 21$  mmHg ( $16 \times 1,2 = 19$ ,  $40 - 19 = 21$ ). Η «φυσιολογική» τιμή των 40 mmHg σημαίνει συνδυασμό μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης και ο συγκεκριμένος ασθενής κινδυνεύει άμεσα, διότι έχει  $pH = 6,92$ .

## 7. Συμπεράσματα

Επειδή η διατήρηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  στο πλάσμα σε πολύ στενά όρια είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της ζωής, έχουν αναπτυχθεί πολλοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που μπορούν να εξουδετερώνουν το πλεονάζον οξύ ή βάση και τείνουν να επαναφέρουν τη συγκέντρωση  $H^+$  στο πλάσμα προς το

φυσιολογικό. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί αποτελούνται από τα εξωκυτάρια και τα ενδοκυτάρια ρυθμιστικά διαλύματα, με κυριότερο το ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος ( $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ ), τη δυνατότητα της αναπνοής να μεταβάλλει την αποβολή  $\text{CO}_2$  από τον οργανισμό και τη ρύθμιση της ημερήσιας απέκκρισης οξέων από τους νεφρούς. Τα ρυθμιστικά διαλύματα και το αναπνευστικό σύστημα αντιδρούν ταχύτατα και εκφράζουν τη δράση τους σε λίγα λεπτά από την εγκατάσταση της διαταραχής, ενώ η νεφρική αντιρρόπηση ολοκληρώνεται σε λίγες ημέρες, αλλά είναι ο πλέον αποτελεσματικός μηχανισμός και αποκαθιστά μία νέα κατάσταση ισορροπίας. Η αντιρρόπηση δεν μπορεί να υπερκεράσει την αρχική διαταραχή και σε χρόνιες καταστάσεις απαιτεί την καταβολή βιολογικού κόστους. Οι ποσοτικές μεταβολές της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  και της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα στις απλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γραμμικές, γεγονός που έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση κανόνων που επιτρέπουν να υπολογίσουμε κατά πόσο οι μετρούμενες τιμές συμπίπτουν ή αποκλίνουν από τις προβλεπόμενες. Η αξιοποίηση αυτών των κανόνων στην κλινική πράξη, σε συνδυασμό με την προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού, των κλινικών και των υπόλοιπων εργαστηριακών δεδομένων, αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο, ιδιαίτερα χρήσιμο στην αποκάλυψη των μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, 2006.
2. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill, 2001.
3. Gennari FJ, Adroque HJ, Galla JH, Madias NE. Acid-base disorders and their treatment. Taylor & Francis, 2005.
4. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid–base balance by pH regulation of acid production. N Engl J Med 1998; 339: 12.
5. Adroque HJ, Madias NE. Management of life–threatening acid-base disorders. N Engl J Med 1998; 338: 1.
6. Adroque HJ, Madias NE. Management of life–threatening acid-base disorders, N Engl J Med 1998; 338: 2.
7. Wiseman AC, Linas S. Disorders of potassium and acid-base balance. Am

J Kidney Dis 2005; 45: 5.

8. Cohen RM, Feldman GM, Fernandez PC. The balance of acid, base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52.

9. Capasso G, Rizzo M, Pica A, et al. Physiology and molecular biology of tubular bicarbonate transport. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(suppl 6): 36-38.

10. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. *Anaesthesia* 2002; 57.

11. Oh MS. New perspectives on acid-base balance. *Semin Dialysis* 2000; 13: 4.

12. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, et al. Acid-base disturbances in: The Intensive care unit: Metabolic acidosis. *Semin Dialysis* 2006; 19: 6.

## Περί χασμάτων στην οξεοβασική ισορροπία και στη ρύθμιση της ωσμωτικότητας του οργανισμού

Δ.Σ. Γούμενος,  
Αν. Καθ. Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο Πατρών

### 1. Εισαγωγή

Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και του ισοζυγίου του H<sub>2</sub>O και των ηλεκτρολυτών χαρακτηρίζει την κατάσταση ομοιοστασίας του οργανισμού. Παθήσεις από διάφορα συστήματα (γαστρεντερικό, ουροποιητικό, ενδοκρινικό) ευθύνονται για την πρόκληση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση θεραπευτική παρέμβαση. Η διάγνωση του είδους της διαταραχής βασίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση, στις μεταβολές του pH, της συγκέντρωσης των διττανθρακικών (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), της τάσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>) και του οξυγόνου (PaO<sub>2</sub>) από τα αέρια αίματος, αλλά και στον προσδιορισμό των χασμάτων ανιόντων και ωσμωτικής πίεσης ορού και ούρων.

### 2. Χάσμα ανιόντων ορού

Το χάσμα ανιόντων (anion gap, ΧΑ) εκφράζει τη συγκέντρωση των μη μετρουμένων ανιόντων στην κυκλοφορία και ισούται με τη διαφορά του αλγεβρικού αθροίσματος της συγκέντρωσης των χλωριούχων (Cl<sup>-</sup>) και των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του ορού από τη συγκέντρωση του νατρίου (Na<sup>+</sup>).

$$ΧΑ = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Ο προσδιορισμός του ΧΑ αποτελεί σημαντική παράμετρο που συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της μεταβολικής διαταραχής και ιδιαίτερα της ΜΟ. Η φυσιολογική τιμή του είναι 10 ± 2 mEq/L (7-13 mEq/L).

Σε φυσιολογικές καταστάσεις το ΧΑ καθορίζεται από το αρνητικό φορτίο των πρωτεϊνών του πλάσματος και ιδιαίτερα της αλβουμίνης και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να διορθώνεται με βάση τα επίπεδα της αλβουμίνης. Σε καταστάσεις υπολευκωματιναιμίας μειώνεται κατά 2,5 mEq/L για κάθε μείωση της αλβουμίνης κατά 1gr/dl (10 gr/L) κάτω από την τιμή των 4,4 gr/dl. Η διόρθωση αυτή είναι αναγκαία για να είναι αξιόπιστη η μέτρηση του ΧΑ διαφορετικά πρέπει να

χρησιμοποιηθούν περισσότερο πολύπλοκες μέθοδοι.

Για την ερμηνεία του ΧΑ θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η συνολική συγκέντρωση των αρνητικά φορτισμένων ιόντων (ανιόντων) ισούται με τη συνολική συγκέντρωση των θετικά φορτισμένων ιόντων (κατιόντων).

### **ΧΑ=Μη μετρούμενα ανιόντα - Μη μετρούμενα κατιόντα**

Σε φυσιολογικές συνθήκες το αρνητικό φορτίο των πρωτεϊνών του πλάσματος ευθύνεται για το κύριο μέρος των μη μετρούμενων ανιόντων, ενώ το σύνολο των υπόλοιπων ανιόντων (φωσφορικών, θειϊκών και οργανικών ανιόντων) εξισορροπείται με τα κατιόντα του πλάσματος ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ). Η εξίσωση αυτή υποδηλώνει ότι αύξηση στο ΧΑ μπορεί να προκληθεί είτε από μείωση των μη μετρούμενων κατιόντων (καταστάσεις υπασβεστιαϊμίας, υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησιαιμίας) όπου συνήθως η μεταβολή δεν είναι μεγάλη ή από αύξηση των μη μετρούμενων ανιόντων όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις αυξημένης συγκέντρωσης της λευκωματίνης του ορού (αιμοσυμπύκνωση λόγω υπογκαιμίας) ή σε περιπτώσεις συσσώρευσης άλλων ανιόντων.

Οι συσχετίσεις αυτές μπορούν να εφαρμοστούν στις διάφορες περιπτώσεις ΜΟ όπου υπάρχει άμεση εξουδετέρωση της περίσσειας του οξέος ( $H^+$ ) από τα  $HCO_3^-$  στον εξωκυττάριο χώρο.

Εάν η περίσσεια οξέος αφορά στο υδροχλωρικό οξύ (HCl) τότε ισχύει η εξίσωση:



Εάν τα ανιόντα που συνοδεύουν τη συσσώρευση των  $H^+$  είναι τα  $Cl^-$  τότε η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  εξισορροπείται από την αύξηση της συγκέντρωσης των  $Cl^-$  στον ορό. Η ΜΟ στην περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται από την παρουσία **φυσιολογικού ΧΑ** και είναι **υπερχλωραιμική**. Σε περιπτώσεις απώλειας  $HCO_3^-$  από το πεπτικό σύστημα (λ.χ. διαρροϊκές κενώσεις) ή από τους νεφρούς (λ.χ. νεφρική σωληναριακή οξέωση) εμμέσως προκύπτει το ίδιο αποτέλεσμα. Ο νεφρός κατακρατά  $NaCl$  σε μία προσπάθεια να διατηρήσει τον εξωκυττάριο όγκο υγρών με αποτέλεσμα την αντικατάσταση των  $HCO_3^-$  με  $Cl^-$ .

Όταν η συσσώρευση των  $H^+$  συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης άλλων ανιόντων (περίσσεια άλλου οξέος εκτός του HCl), η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στον εξωκυττάριο χώρο εξισορροπείται από την αύξηση της συγκέντρωσης μη μετρούμενων ανιόντων και η συγκέντρωση των  $Cl^-$  του πλάσματος παραμένει στα φυσιολογικά επίπεδα.





Η ΜΟ στην περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται από την παρουσία **αυξημένου ΧΑ** λόγω της παρουσίας των μη μετρούμενων ανιόντων στην κυκλοφορία (λ.χ. γαλακτικά, θειικά, φωσφορικά κ.ά). Οι κυριότερες αιτίες ΜΟ με αυξημένο ΧΑ είναι η γαλακτική οξέωση (αύξηση γαλακτικών), η κετοξέωση λόγω σακχαρώδη διαβήτη, χρήσης αλκοόλ ή νηστείας (αύξηση β-υδροξυβουτυρικού ανιόντος) και η ΧΝΑ (αύξηση θειικών και φωσφορικών ανιόντων) (Πίνακας 1). Μικρή αύξηση του ΧΑ μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε μη κετονική υπεργλυκαιμία λόγω απελευθέρωσης φωσφορικών και άλλων ανιόντων από τα κύτταρα. Άλλες καταστάσεις με αυξημένο ΧΑ είναι οι δηλητηριάσεις από μεθυλική αλκοόλη (παρουσία μυρμηκικών ανιόντων), αιθυλενογλυκόλη (παρουσία γλυκολικών και οξαλικών) ή ασπιρίνη (παρουσία κετονικών και γαλακτικών ανιόντων). Το ΧΑ σε δηλητηρίαση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη μπορεί να παραμείνει φυσιολογικό εάν υπάρχει ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, διότι το τελευταίο ανταγωνίζεται τη δράση του ενζύμου αλκοολική δεϋδρογενάση με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του μεταβολισμού της μεθανόλης ή της αιθυλενογλυκόλης στους τοξικούς τους μεταβολίτες. Μία σπάνια επίσης αιτία οξέωσης με αυξημένο ΧΑ είναι η κληρονομική ή επίκτητη (μετά χρήση ακεταμινοφαίνης) έλλειψη του ενζύμου γλουταθειονικής συνθετάσης, που οδηγεί σε αύξηση του πυρογλουταμικού οξέος και συμπτώματα από το ΚΝΣ (εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα).

Μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ	Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική οξέωση)
<p><b>ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ</b> (↑ β-υδροξυβουτυρικού οξέος, ↑ ακετοξικό οξέος) -Σακχαρώδης διαβήτης -Αλκοολισμός -Παρατεταμένη νηστεία</p> <p><b>ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ</b> (↑ γαλακτικού οξέος) -Σηπτικό shock -Ηπατική ανεπάρκεια -Οξεία παγκρεατίτιδα</p> <p><b>ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b></p> <p><b>ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΛΗΨΗ</b> -Μεθανόλης -Αιθυλενογλυκόλης -Σαλικυλικών</p>	<p><b>ΑΠΩΛΕΙΑ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ΑΠΟ ΤΟ ΓΕΣ</b> -Διαρροϊκές κενώσεις -Εξωτερική παροχέτευση παγκρεατικού ή εντερικού υγρού</p> <p><b>ΑΠΩΛΕΙΑ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ</b> -Σωληναριακή οξέωση (εγγύς και άπω) -Ακεταζολαμίδη</p>

**Πίνακας 1:** Αίτια ΜΟ με βάση τον προσδιορισμό του ΧΑ

## Χαρακτηριστική περίπτωση

Άνδρας 27 ετών με γνωστό ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος δεν έχει λάβει ινσουλίνη κατά το τελευταίο 2ήμερο εισέρχεται στο νοσοκομείο σε ημικωματώδη κατάσταση. Από τον παρακλινικό έλεγχο διαπιστώνονται τα εξής:

### Ορός

$\text{Na}^+ = 140 \text{ mEq/L}$

$\text{K}^+ = 7,0 \text{ mEq/L}$

$\text{Cl}^- = 105 \text{ mEq/L}$

Σάκχαρο = 800 mg/dl

Κετονικά σώματα = (+ + + +)

### Αέρια αίματος

$\text{pH} = 7,10$

$\text{PaCO}_2 = 20 \text{ mmHg}$

$\text{HCO}_3^- = 6 \text{ mEq/L}$

$\text{XA} = 29 \text{ mEq/L}$

### Σχόλια

Ο ασθενής έχει ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (διαβητική κετοξέωση). Η αύξηση του ΧΑ κατά 18 mEq/L (από 11 σε 29 mEq/L) είναι ίση με τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος (από 24 σε 6 mEq/L).

Παρά το γεγονός ότι η παρουσία αυξημένου ΧΑ είναι χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση της ΜΟ, σε περιπτώσεις με μικρή αύξηση του ΧΑ ( $\text{XA} < 20 \text{ mEq/L}$ ), η αναγνώριση των μη μετρούμενων ανιόντων μπορεί να μην είναι εμφανής, πράγμα που δεν συμβαίνει όταν το ΧΑ είναι  $> 25 \text{ mEq/L}$ . Η διάκριση μεταξύ οξέωσης με φυσιολογικό ή αυξημένο ΧΑ δεν είναι πάντοτε σαφής. Ασθενείς με διαρροϊκό σύνδρομο λ.χ. παρουσιάζουν οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ λόγω της απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  στα κόπρανα. Η μεγάλη απώλεια υγρών μπορεί να οδηγήσει σε αιμοσυμπύκνωση με συνέπεια την εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης λόγω υποξίας των περιφερικών ιστών, την αύξηση των λευκωμάτων του πλάσματος και την παρουσία υπερφωσφαταιμίας λόγω εξόδου φωσφορικών από τον ενδοκυττάριο χώρο. Το τελικό αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η αύξηση του ΧΑ. Η

κατάσταση συνύπαρξης οξέωσης με φυσιολογικό και με αυξημένο ΧΑ μπορεί να αναγνωριστεί με τον προσδιορισμό του Δέλτα χάσματος δηλαδή του λόγου της μεταβολής του ΧΑ προς τη μεταβολή της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος ( $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ ).

Μικρές μεταβολές του ΧΑ παρατηρούνται και σε άλλες πλην της ΜΟ καταστάσεις, όπως για παράδειγμα σε μεταβολική αλκάλωση όπου το ΧΑ μπορεί να είναι αυξημένο. Η αύξηση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης πλάσματος λόγω μείωσης του εξωκυττάρου όγκου, η αύξηση του αρνητικού φορτίου της αλβουμίνης λόγω του αλκαλικού pH που σημαίνει μεγαλύτερη απομάκρυνσή του από το ισοηλεκτρικό σημείο που αντιστοιχεί σε  $\text{pH}=5,4$  και η αύξηση της παραγωγής γαλακτικών από τα κύτταρα σε μία προσπάθεια να μειωθεί το pH προς το φυσιολογικό, ευθύνονται για το αυξημένο ΧΑ που παρατηρείται στη μεταβολική αλκάλωση.

Σε καταστάσεις όπου υπάρχουν μεταβολές της συγκέντρωσης άλλων μη μετρούμενων κατιόντων ή ανιόντων μπορεί το ΧΑ να είναι μικρότερο από το φυσιολογικό. Τέτοιες είναι η υπολευκωματιναιμία που συνοδεύεται από μείωση των μη μετρούμενων ανιόντων, η υπερκαλιαιμία, η υπερασβεστιαίμία, η υπερμαγνησιαίμία και η δηλητηρίαση από λίθιο που προκαλούν αύξηση των μη μετρούμενων κατιόντων και ορισμένες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος όπου υπάρχει αυξημένη παραγωγή κατιονικής IgG παραπρωτεΐνης. Αυξημένο ΧΑ μπορεί να παρατηρηθεί σε υπερνατριαίμία (ειδικά σε τιμές  $\text{Na}^+ > 170 \text{ mEq/L}$ ), σε δηλητηρίαση από σκευάσματα που περιέχουν βρώμιο (βρωμιούχος πυριδοστιγμίνη σε ασθενείς με μυασθένεια), διότι το βρώμιο μπορεί να μετρηθεί ως  $\text{Cl}^-$  με συνέπεια την αύξηση της «συγκέντρωσης» των  $\text{Cl}^-$  του ορού και σε υπερλιπιδαιμία όπου η μέτρηση με χρωματογραφική μέθοδο υπερεκτιμά τη συγκέντρωση  $\text{Cl}^-$  του ορού.

### 3. Δέλτα χάσμα ( $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ )

Η σχέση μεταξύ της αύξησης του ΧΑ και της πτώσης των  $\text{HCO}_3^-$  (Δέλτα χάσμα,  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ ), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση της διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας.

Το ΧΑ αυξάνεται όταν στην κυκλοφορία υπάρχει περίσσεια οξέος το οποίο δίσταται σε  $\text{H}^+$ , που εξουδετερώνονται από τα  $\text{HCO}_3^-$  που ευρίσκονται στην κυκλοφορία και σε μη μετρούμενα ανιόντα (λ.χ. γαλακτική οξέωση). Με βάση τα

παραπάνω, η αναμενόμενη αύξηση του χάσματος ανιόντων ( $\Delta\text{ΧΑ}$ ) θα πρέπει να είναι ίση με τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος ( $\Delta\text{HCO}_3^-$ ) και ο λόγος  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  να είναι 1:1. Ο λόγος όμως αυτός είναι μεγαλύτερος του 1 στη γαλακτική οξέωση, διότι ο χώρος κατανομής των  $\text{H}^+$  και των γαλακτικών ανιόντων δεν είναι ο ίδιος. Τα περισσότερα γαλακτικά ανιόντα παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο και συνεπώς αυξάνουν το  $\text{ΧΑ}$  ενώ περισσότερο από το 50% των  $\text{H}^+$  εξουδετερώνονται εντός των κυττάρων. Έτσι, σε ήπια γαλακτική οξέωση η αύξηση του  $\text{ΧΑ}$  τείνει να υπερβαίνει τη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος. Η δυσαναλογία αυτή αυξάνει ανάλογα με την βαρύτητα της οξέωσης. Με την προοδευτική μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  και κατά συνέπεια της εξωκυττάριας ρυθμιστικής ικανότητας, η εξουδετέρωση των νεοπαραγόμενων οξέων γίνεται κυρίως στα κύτταρα και στα οστά με αποτέλεσμα τον περιορισμό της περαιτέρω πτώσης των  $\text{HCO}_3^-$  (τα οποία σπανίως είναι κάτω από 5 mEq/L). Παράλληλα όμως το  $\text{ΧΑ}$  συνεχίζει να αυξάνεται και το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του λόγου  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  στο 1,6:1. Ένας λοιπόν ασθενής με συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος στα 14 mEq/L (10 mEq/L κάτω από το φυσιολογικό) θα έχει ένα  $\text{ΧΑ}$  περίπου 25 mEq/L (16 mEq/L πάνω από το φυσιολογικό). Η ολοκλήρωση της διαδικασίας εξουδετέρωσης των  $\text{H}^+$  στα κύτταρα και στα οστά χρειάζεται αρκετές ώρες και όταν δεν υπάρχει ο απαιτούμενος χρόνος για να συμπληρωθεί η ενδοκυττάρια εξουδετέρωση, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις οξείας γαλακτικής οξέωσης (λ.χ. σπασμοί ή εξαντλητική άσκηση), ο λόγος  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  μπορεί να είναι κοντά στο 1:1.

Στην κετοξέωση, ο λόγος  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  είναι περίπου 1:1, λόγω απώλειας κετο-οξικών ανιόντων στα ούρα (λ.χ. νατριούχα ή καλιούχα άλατα του β-υδροξυβουτυρικού και του ακετοξικού) που τείνει να εξισορροπεί την ενδοκυττάρια εξουδετέρωση των  $\text{H}^+$  χωρίς να επηρεάζει τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος. Το ποσό των κετο-οξικών ανιόντων που απεκκρίνονται στα ούρα εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και για το λόγο αυτό ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας έχουν σχετικά αυξημένο  $\text{ΧΑ}$  σε σχέση με την πτώση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος, ανάλογη με αυτή της γαλακτικής οξέωσης. Αντίθετα ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με αλκοολική ή κετοξέωση νηστείας) απεκκρίνουν μεγάλη ποσότητα κετο-οξικών ανιόντων στα ούρα και μπορεί να έχουν  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  λόγο <1 ή ακόμα και φυσιολογικό  $\text{ΧΑ}$ .

Στη γαλακτική οξέωση η απώλεια ανιόντων στα ούρα είναι ελάχιστη, διότι η

σωληναριακή επαναρρόφηση των γαλακτικών υπερβαίνει αυτή των κετο-οξικών ανιόντων. Το shock χαρακτηρίζεται από μείωση μέχρι διακοπής της νεφρικής λειτουργίας ενώ τα περισσότερα γαλακτικά που διηθούνται επαναροφώνται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Συνεπώς ο υπολογισμός του  $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$  συγκέντρωσης πλάσματος μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της κετοξέωσης από την οργανική οξέωση.

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας της κετοξέωσης μπορεί να παρατηρηθεί οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική), η οποία οφείλεται στην αποβολή κετονικών σωμάτων στα ούρα. Ας υποθέσουμε ότι ένας ασθενής έχει  $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$  πλάσματος = 1 με  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος 8 mEq/L (δηλαδή  $\Delta\text{HCO}_3^- = 16$  mEq/L) και ΧΑ 24 mEq/L (δηλαδή  $\Delta\text{XA} = 16$  mEq/L). Η χορήγηση ισουλίνης θα οδηγήσει στην μετατροπή και των 16 mEq/L των κετο-οξικών ανιόντων σε  $\text{HCO}_3^-$  αλλά η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος θα αυξηθεί μόλις κατά 8 mEq/L (μέχρι τα 16 mEq/L). Αυτό συμβαίνει διότι τα υπόλοιπα  $\text{HCO}_3^-$  αποκαθιστούν το έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-$  στον ενδοκυττάριο χώρο (ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα). Σ' αυτή τη φάση ο ασθενής θα έχει ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ λόγω προηγούμενης παραγωγής άθικτων κετοξέων και απώλειας ανιόντων στα ούρα και όξινο pH. Η οξυαιμία σ' αυτή τη φάση οφείλεται σε δύο παράγοντες, την προηγηθείσα παραγωγή κετοξέων και την απέκκριση οργανικών ανιόντων τα οποία όταν κατακρατούνται μετατρέπονται σε  $\text{HCO}_3^-$ .

Συνεπώς ο λόγος  $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$  πλάσματος σε ασθενείς με μη επιπεπλεγμένη ΜΟ και αυξημένο ΧΑ είναι φυσιολογικά μεταξύ 1 και 2. Μία τιμή του λόγου αυτού μικρότερη του 1:1 υποδηλώνει συνδυασμένη οξέωση με αυξημένο και με φυσιολογικό ΧΑ (λ.χ. ασθενείς με διαρροϊκές κενώσεις που παρουσιάζουν αιμοσυμπύκνωση και γαλακτική οξέωση). Αντίθετα τιμή μεγαλύτερη από 2:1 σημαίνει ότι η πτώση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος είναι μικρότερη από την αναμενόμενη λόγω συνυπάρχουσας μεταβολικής αλκάλωσης (λ.χ. εμετοί).

### Χαρακτηριστική περίπτωση

Γυναίκα ηλικίας 55 ετών με ελεύθερο προηγούμενο ιστορικό εισέρχεται στο νοσοκομείο λόγω εμετών από 5ημέρου. Από τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία και μειωμένη σπαργή δέρματος και από τον εργαστηριακό τα παρακάτω:

## Ορός

Κρεατινίνη=2,1 mg/dl

Na<sup>+</sup>=140 mEq/L

K<sup>+</sup>=3,4 mEq/L

Cl<sup>-</sup>=77 mEq/L

Κετονικά σώματα=ίχνη

## Αέρια

pH=7,23

PaCO<sub>2</sub>=22 mmHg

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=9 mEq/L

ΧΑ=54 mEq/L

## Σχόλια

Η ασθενής έχει ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Τα κλινικά ευρήματα και η έλλειψη κετοναϊμίας υποδηλώνουν την πιθανή παρουσία γαλακτικής οξέωσης. Το ΧΑ είναι δυσανάλογα μεγάλο (ΔΧΑ=42 mEq/L) συγκριτικά με την πτώση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=15 mEq/L) και ο λόγος ΔΧΑ/ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι 2,8:1. Η δυσαναλογία αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την συνυπάρχουσα λόγω των εμετών μεταβολική αλκάλωση, η οποία οδηγεί σε αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> χωρίς να επηρεάζει το ΧΑ. Η παρεντερική χορήγηση υγρών έχει ως συνέπεια την αποκατάσταση της άρδευσης των ιστών και τον μεταβολισμό των γαλακτικών σε HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα (από 9 σε 37 mEq/L). Συνεπώς η αύξηση του ΧΑ κατά 42 mEq/L συνοδευόταν τελικά από μία πτώση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> της τάξης των 28 mEq/L και έναν λόγο ΔΧΑ/ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=1,5:1, ο οποίος είναι και ο τυπικός της γαλακτικής οξέωσης.

## 4. Χάσμα ανιόντων στα ούρα

Ο προσδιορισμός του ΧΑ στα ούρα αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για τη διάκριση των εξωνεφρικών και των νεφρικών αιτιών της ΜΟ. Για την ακρίβεια ο καλύτερος τρόπος είναι ο προσδιορισμός του αμμωνίου (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) στα ούρα. Οι εξωνεφρικές αιτίες ΜΟ συνοδεύονται από αυξημένη απέκκριση NH<sub>4</sub><sup>+</sup> και οι νεφρικές από χαμηλά επίπεδα NH<sub>4</sub><sup>+</sup> στα ούρα. Η μέτρηση του NH<sub>4</sub><sup>+</sup> στα ούρα δεν είναι ευχερής

και για το λόγο αυτό υπολογίζεται το ΧΑ που εμμέσως αντιπροσωπεύει την ποσότητα του απεκκρινόμενου  $\text{NH}_4^+$ . Το ΧΑ στα ούρα (U<sub>XA</sub>) ισούται με τη διαφορά της συγκέντρωσης των  $\text{Cl}^-$  από το αλγεβρικό άθροισμα της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ .

$$U_{XA} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$$

ή

**U<sub>XA</sub> = Μη μετρούμενα ανιόντα – μη μετρούμενα κατιόντα**

Η συγκέντρωση των  $\text{Cl}^-$  είναι ίση με τη συγκέντρωση των  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  και του μη μετρούμενου κατιόντος  $\text{NH}_4^+$ . Συνεπώς το ΧΑ στα ούρα αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη της απεκκρινόμενης ποσότητας του  $\text{NH}_4^+$ . Σε φυσιολογικές καταστάσεις όπου απεκκρίνονται περίπου 20-40 mEq/L  $\text{NH}_4^+$ , το ΧΑ είναι περίπου μηδέν. Σε περιπτώσεις με ΜΟ εξωνεφρικής αιτιολογίας, όπου η ικανότητα των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων για οξινοποίηση των ούρων διατηρείται, το ΧΑ στα ούρα κυμαίνεται μεταξύ -20 και -50 mEq/L. Αντίθετα σε νεφρική ανεπάρκεια ή νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου Ι ή ΙV, όπου η ΜΟ οφείλεται σε μειωμένη απέκκριση  $\text{H}^+$  και  $\text{NH}_4^+$  το ΧΑ στα ούρα έχει θετική τιμή. Στις περιπτώσεις αυτές θα βοηθήσει διαγνωστικά ο προσδιορισμός του pH των ούρων και του  $\text{K}^+$  του ορού.

Η αρνητική τιμή του ΧΑ υποδηλώνει την παρουσία αυξημένης νεφρικής απέκκρισης των μη μετρούμενων κατιόντων όπως του  $\text{NH}_4^+$ . Υπάρχουν όμως καταστάσεις (λ.χ. ΜΟ και υποκαλιαιμία λόγω διαρροϊκών κενώσεων) όπου η διάκριση δεν είναι εύκολη. Στις περιπτώσεις αυτές η καλιοπενία διεγείρει την παραγωγή  $\text{NH}_3$  από τους νεφρούς και  $\text{K}^+$  μετακινείται εκτός των κυττάρων σε μία προσπάθεια αναπλήρωσης των εξοκυττάρων απωλειών. Τα ενδοκυττάρια ανιόντα (πρωτεΐνες και οργανικά φωσφορικά) αδυνατούν να εξέλθουν των κυττάρων και η ηλεκτρική ουδετερότητα διατηρείται με την είσοδο  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^+$  στα κύτταρα. Η προκαλούμενη ενδοκυττάρια οξέωση προάγει την παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  και η αύξηση της  $\text{NH}_3$  στο σωληναριακό αυλό περιορίζει τη συγκέντρωση  $\text{H}^+$  στα ούρα με αποτέλεσμα την αύξηση του pH. Συνεπώς το pH των ούρων θα είναι >5,5, εύρημα το οποίο από μόνο του υποδηλώνει ότι η ΜΟ οφείλεται σε νεφρική σωληναριακή οξέωση και όχι σε διαρροϊκές κενώσεις. Η διάγνωση όμως θα τεθεί με το ιστορικό και τον προσδιορισμό του ΧΑ στα ούρα το οποίο θα είναι αρνητικό σε περίπτωση διαρροϊκών κενώσεων, διότι η ικανότητα οξινοποίησης των ούρων



και απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  είναι φυσιολογική.

Υπάρχουν καταστάσεις που ο προσδιορισμός του ΧΑ στα ούρα δεν είναι αξιόπιστος. Αυτό μπορεί να συμβεί σε διαβητική κετοξέωση, όπου παρά την αυξημένη απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  το ΧΑ στα ούρα μπορεί να παραμένει θετικό, λόγω αυξημένης απέκκρισης νατριούχων κετο-οξικών αλάτων (β-υδροξυβουτυρικού και ακετοξικού). Αρνητικό ΧΑ μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπτωση μείωσης του εξωκυττάριου όγκου, όπου υπάρχει μεγάλη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και μειωμένη συγκέντρωσή του ( $<20 \text{ mEq/L}$ ), ενώ ταυτόχρονα υπάρχει αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{Cl}^-$  που εμποδίζει την απέκκριση  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Η μειωμένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια εμποδίζει την οξινοποίηση που λαμβάνει χώρα στο τμήμα αυτό και οδηγεί στην εμφάνιση μιας αναστρέψιμης νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου I, ακόμα κι αν η πρωτοπαθής αιτία της οξέωσης είναι γαστρεντερίτιδα με διαρροϊκές κενώσεις.

Αντίθετα ο προσδιορισμός του pH των ούρων δεν μπορεί να συμβάλει αξιόπιστα στη διάκριση μεταξύ οξέωσης από νεφρικά ή εξωνεφρικά αίτια. Για παράδειγμα η παρουσία όξινου pH στα ούρα δεν σημαίνει υποχρεωτικά αυξημένη απέκκριση  $\text{NH}_4^+$ . Σε καταστάσεις όπου η διαθεσιμότητα του  $\text{NH}_4^+$  για να χρησιμεύσει ως ρυθμιστικό σύστημα είναι μειωμένη, μικρή ποσότητα των απεκκρινόμενων στα άπω σωληνάρια  $\text{H}^+$  συμβάλλει στη μείωση του pH των ούρων. Στην περίπτωση αυτή το pH στα ούρα είναι όξινο αλλά η ποσότητα των απεκκρινόμενων  $\text{H}^+$  δεν είναι επαρκής για να αντirroπήσει την ημερήσια παραγωγή οξέων. Επίσης η παρουσία αλκαλικών ούρων δεν σημαίνει υποχρεωτικά διαταραχή της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών. Σε καταστάσεις όπου η διαθεσιμότητα των  $\text{NH}_4^+$  δεν είναι περιορισμένη, η απέκκριση  $\text{H}^+$  στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια μπορεί να είναι πολύ μεγάλη κι όμως τα ούρα παραμένουν σχετικά αλκαλικά, λόγω διαταραχής της ρυθμιστικής ικανότητας του  $\text{NH}_4^+$ .

## 5. Ωσμωτικό χάσμα

Η ωσμωτική πίεση (ωσμωτικότητα) του πλάσματος καθορίζεται από τη συγκέντρωση διαφόρων ωσμωτικά δραστικών ουσιών. Σε φυσιολογικά άτομα, το  $\text{NaCl}$ , το  $\text{NaHCO}_3$ , η γλυκόζη και η ουρία αποτελούν τις κυριότερες ωσμωτικά δραστικές ουσίες. Κατά συνέπεια η ωσμωτική πίεση του πλάσματος ( $\text{Posm}$ ) που μετράται στο εργαστήριο συμπίπτει με την υπολογιζόμενη από τον παρακάτω τύπο.

**Υπολογιζόμενη Posm =  $2 \times \text{Na}^+$  ορού + γλυκόζη (mg/dl)/18 + ουρία (mg/dl)/6 + αιθανόλη (mg/dl)/4,6**

Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  ορού πολλαπλασιάζεται επί 2 για τον συνυπολογισμό των ανιόντων ( $\text{Cl}^-$  και  $\text{HCO}_3^-$ ). Η συγκέντρωση της γλυκόζης και της ουρίας διαιρείται δια 18 και 6 αντίστοιχα για την μετατροπή των mg/dl σε mmol/L.

Η υπολογιζόμενη ωσμωτική πίεση του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 270 και 290 mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Σε φυσιολογικές συνθήκες η πίεση αυτή είναι περίπου ίση με τη μετρούμενη στο εργαστήριο. Η διαφορά μεταξύ μετρούμενης και υπολογιζόμενης ωσμωτικής πίεσης αντιπροσωπεύει το ωσμωτικό χάσμα ( $\Omega\chi$ ) το οποίο φυσιολογικά είναι  $< 10$  mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\Omega\chi = \text{Μετρούμενη} - \text{Υπολογιζόμενη} \text{ ωσμωτική πίεση}$

Σε περιπτώσεις όπου άλλες ωσμωτικά δραστικές ουσίες πλην των νατριούχων αλάτων, γλυκόζης και ουρίας ανευρίσκονται στην κυκλοφορία σε αυξημένη συγκέντρωση, το  $\Omega\chi$  αυξάνεται σημαντικά. Η συχνότερη αιτία αύξησης του  $\Omega\chi$  είναι η υπερβολική λήψη αλκοόλ, η οποία οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της αιθανόλης στο πλάσμα ( $> 100$  mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Η κυριότερη χρήση του  $\Omega\chi$  στην κλινική πράξη είναι για τον γρήγορο έλεγχο πιθανής δηλητηρίασης από μεθυλική αλκοόλη (μεθανόλη) ή αιθυλενογλυκόλη (Πίνακας 2). Η μεθανόλη είναι μία ουσία με μικρό μοριακό βάρος ( $\text{MB}=32$ ) που μπορεί να φτάσει σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συγκέντρωση μεθανόλης στο πλάσμα ίση με 80 mg/dl ισοδυναμεί με ωσμωτική πίεση 25 mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$  που είναι ικανή να δημιουργήσει  $\Omega\chi$ . Το φαινόμενο αυτό είναι λιγότερο έντονο με την αιθυλενογλυκόλη η οποία έχει μεγαλύτερο μοριακό βάρος ( $\text{MB}=62$ ). Η παρουσία αυξημένου  $\Omega\chi$  σε ασθενείς με ανεξήγητη ΜΟ και αυξημένο ΧΑ υποδηλώνει δηλητηρίαση με μεθυλική αλκοόλη ή αιθυλενογλυκόλη. Θα πρέπει όμως στις περιπτώσεις αυτές να προσδιορίζεται και η συγκέντρωση αιθυλικής αλκοόλης στο πλάσμα διότι συνήθως συνυπάρχει και κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ.

Μικρή αύξηση του  $\Omega\chi$  που δεν ξεπερνά τα 15 mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$  μπορεί να παρατηρηθεί σε διαβητική κετοξέωση, γαλακτική οξέωση και ΧΝΑ. Αύξηση του  $\Omega\chi$  χωρίς την παρουσία ΜΟ μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση άλλων μη μετρούμενων διαλυτών. Η χρήση διαλυμάτων γλυκίνης, σορβιτόλης ή μαννιτόλης κατά τη διάρκεια διουρηθρικής εκτομής του προστάτη ή όγκου της ουροδόχου κύστεως, η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μαννιτόλης σε εγκεφαλικό οίδημα ή για πρόληψη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

και η ΕΦ χορήγηση ανοσοσφαιρινών σε διάλυμα μαλτόζης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν μπορούν να μεταβολίσουν τη μαλτόζη, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του ΩΧ. Επί πλέον, καταστάσεις υπερπρωτεϊναιμίας και υπερλιπιδαιμίας οδηγούν σε αύξηση του ΩΧ λόγω παρουσίας ψευδο-υπονατριάμίας (Πίνακας 2).

<b>Αυξημένο ΩΧ με μεταβολική οξέωση και αυξημένο ΧΑ</b>	<b>Αυξημένο ΩΧ χωρίς μεταβολική οξέωση</b>
<b>Δηλητηρίαση από λήψη:</b> -Μεθανόλης -Αιθυλενογλυκόλης -Φορμαλδεϋδης  <b>Διαβητική κετοξέωση</b> <b>Αλκοολική κετοξέωση</b> <b>Γαλακτική οξέωση</b> <b>ΧΝΑ (GFR&lt;10)</b>	<b>Λήψη ισοπροπανόλης</b> <b>Χρήση μαννιτόλης, γλυκίνης</b> <b>Σοβαρή υπερπρωτεϊναιμία</b> <b>Σοβαρή υπερλιπιδαιμία</b>

**Πίνακας 2:** Καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένο ΩΧ (όπου ΩΧ=ωσμωτικό χάσμα, ΧΑ=χάσμα ανιόντων, ΧΝΑ=χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης)

## 6. Ωσμωτικό χάσμα στα ούρα

Στις περιπτώσεις όπου το ΧΑ στα ούρα είναι θετικό και δεν είναι σαφές εάν για το γεγονός αυτό ευθύνεται η αυξημένη απέκκριση μη μετρούμενων ανιόντων, η συγκέντρωση του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα μπορεί να εκτιμηθεί από τον προσδιορισμό του ΩΧ στα ούρα. Ο υπολογισμός αυτός χρειάζεται μέτρηση της ωσμωτικής πίεσης των ούρων, της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ουρίας και στις περιπτώσεις όπου ανιχνεύεται γλυκόζη, της συγκέντρωσης γλυκόζης στα ούρα.

Η υπολογιζόμενη ωσμωτική πίεση στα ούρα προσδιορίζεται από τον τύπο:

$$\text{Υπολογιζόμενη Posm ούρων} = 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{ουρία}/6 + \text{γλυκόζη}/18$$

Η διαφορά μεταξύ μετρούμενης και υπολογιζόμενης ωσμωτικής πίεσης είναι το ΩΧ στα ούρα, το οποίο αντιπροσωπεύει κυρίως τη συγκέντρωση των αλάτων  $\text{NH}_4^+$ . Ο υπολογισμός αυτός δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση άλλων μη μετρούμενων ανιόντων (όπως του β-υδροξυβουτυρικού), τα οποία

συνυπολογίζονται στη μέτρηση με τα κατιόντα ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). Για παράδειγμα σε μία περίπτωση με  $\Omega\chi$  στα ούρα ίσο με 150 mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ , η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  είναι περίπου 75 mEq/L, διότι τα υπόλοιπα 75 mEq/L αντιπροσωπεύουν ανιόντα που συνοδεύουν το  $\text{NH}_4^+$ . Η ποσότητα αυτή είναι αντιπροσωπευτική ΜΟ, όπου η συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα μπορεί να φθάσει στα 200 mEq/24ωρο. Αντίθετα τιμές <20 mEq/L υποδηλώνουν μειωμένη απέκκριση  $\text{NH}_4^+$ . Ο προσδιορισμός του  $\Omega\chi$  στα ούρα μπορεί να μην είναι ακριβής σε περιπτώσεις με απέκκριση μεγάλης ποσότητας οξέος που δεν έχει υποστεί διάσπαση, όπως συμβαίνει σε κετοξέωση με την αποβολή υδροξυβουτυρικού οξέος. Στην περίπτωση αυτή το  $\Omega\chi$  οφείλεται κυρίως στο υδροξυβουτυρικό οξύ. Το λάθος όμως αυτό είναι μικρό διότι η συγκέντρωση του μη διϊστάμενου υδροξυβουτυρικού οξέος είναι χαμηλή, λόγω της σχετικά χαμηλής σταθεράς διαστάσεώς του ( $\text{pK}_a=4,7$ ).

## 7. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 583-588.
2. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27: 472-483.
3. Halperin ML, Vasuvattakul S, Bayoumi AA. A modified classification of metabolic acidosis. A pathophysiological approach. *Nephron* 1992; 60: 129-133.
4. Emmet M. Anion-gap interpretation: The old and the new. *Nat Clin Prac* 2006; 2: 4-5.
5. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.
6. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-993.
7. Kim GH, Han JS, Kim YS, Joo KW, Kim S, Lee JS. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolar gap in chronic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 42-47.
8. Oh M, Carroll HJ. Value and determinants of urine anion gap. *Nephron* 2002; 90: 252-255.
9. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34.



**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 3<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-I**

**Πρόεδροι:** Μ. Ελισάφ, Κ.Χ. Σιαμόπουλος

**Γαλακτική οξέωση**

Γ. Λιάμης

**Κετοξέωση**

Χ. Μηλιώνης

**Μεταβολική οξέωση μεθυλικής αλκοόλης και παραλεϋδης**

Ε. Γιαννάτος

**Παραδείγματα - Σχόλια**

Μ. Ελισάφ, Κ.Χ. Σιαμόπουλος

## Γαλακτική οξέωση

Γ. Λιάμης,

Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### 1. Εισαγωγή

Το γαλακτικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης. Η γλυκόλυση είναι ένας καταβολικός δρόμος αναερόβιας διάσπασης της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ με σύγχρονη παραγωγή ATP (αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ). Υπάγεται στις αναερόβιες ζυμώσεις, δηλαδή τους μεταβολικούς εκείνους δρόμους, οι οποίοι προσδίδουν την ικανότητα σε πολλούς οργανισμούς να καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες σε συνθήκες απουσίας οξυγόνου.

Η τελευταία αντίδραση του γλυκολυτικού δρόμου είναι η αναγωγή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό, που καταλύεται από τη γαλακτική δεϋδρογονάση. Η αντίδραση αυτή είναι σημαντική για τη γλυκόλυση, γιατί αναγεννάται το NAD<sup>+</sup> (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) που είχε αναχθεί σε NADH σε μία από τις προηγούμενες αντιδράσεις της γλυκόλυσης. Χωρίς την αναγωγή αυτή, το ποσό του NAD<sup>+</sup> γρήγορα θα είχε εξαντληθεί με αποτέλεσμα τη διακοπή της γλυκόλυσης.

Στους αερόβιους οργανισμούς η γλυκόλυση αποτελεί τον προπαρασκευαστικό δρόμο για τον κύκλο του Krebs και την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Έτσι, κάτω από αερόβιες συνθήκες, το πυροσταφυλικό οξύ που παράγεται κατά τη γλυκόλυση, αντί να αναχθεί σε γαλακτικό οξύ, εισέρχεται στο μιτοχόνδριο όπου καταβολίζεται πλήρως σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O με σύγχρονο σχηματισμό ATP. Η οξειδωση του πυροσταφυλικού οξέος στο μιτοχόνδριο αποδίδει 36 μόρια ATP ανά μόριο γλυκόζης, ενώ κατά την αναερόβια γλυκόλυση ένα μόριο γλυκόζης παράγει μόνο δύο μόρια ATP. Κύτταρα με πολλά μιτοχόνδρια μπορούν να επιταχύνουν το ρυθμό οξειδωσης του πυροσταφυλικού, ώστε να υπερκαλύπτεται αποτελεσματικά ο ρυθμός παραγωγής του. Έτσι, στα κύτταρα αυτά, ακόμη και κάτω από αυξημένη δραστηριότητα, πολύ λίγο γαλακτικό παράγεται. Στους έντονα όμως εργαζόμενους μύς, το μεγαλύτερο μέρος του πυροσταφυλικού οξέος ανάγεται σε γαλακτικό οξύ, επειδή ο ρυθμός παραγωγής του είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον ρυθμό οξειδωσής του στο μιτοχόνδριο. Κάθε αιτία που διαταράσσει την



παροχή ή την χρησιμοποίηση του οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού, επειδή προκαλεί ελάττωση της ικανότητας οξειδωσης του πυροσταφυλικού. Η μείωση παροχής οξυγόνου μπορεί να είναι τοπική, όπως σε απόφραξη ή ρήξη αρτηρίας ή γενικότερη, όπως σε απόφραξη της αναπνευστικής οδού ή δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα. Στις περιπτώσεις αυτές η γλυκόλυση δίνει τη δυνατότητα στα κύτταρα που προσβλήθηκαν να καλύψουν τουλάχιστον μερικά τις ενεργειακές τους ανάγκες, για ένα χρονικό διάστημα που εξαρτάται κύρια από το βαθμό διακοπής της παροχής οξυγόνου και τη φύση του ιστού.

Φυσιολογικά από τον ανθρώπινο οργανισμό παράγονται καθημερινά 15-20 mEq/KgBΣ γαλακτικού οξέος, προερχόμενα κυρίως από τη γλυκόζη διαμέσου της γλυκολυτικής οδού ή από την απαμίνωση της αλανίνης. Το γαλακτικό οξύ στον εξωκυττάριο χώρο εξουδετερώνεται από το  $\text{NaHCO}_3$  και σχηματίζει γαλακτικό  $\text{Na}^+$ . Το τελευταίο στη συνέχεια μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς σε πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται, είτε σε γλυκόζη (20%) είτε σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  (80%).

Η γαλακτική οξέωση διακρίνεται σε τύπου Α που οφείλεται σε διαταραχή της οξυγόνωσης των ιστών που οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό και σε τύπου Β στην οποία δεν υπάρχει συστηματική διαταραχή της ιστικής οξυγόνωσης. Τα αίτια της γαλακτικής οξέωσης φαίνονται στον πίνακα 1.

<p><b>1. Τύπος Α</b></p> <p><b>Αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο</b></p> <p>-Γενικευμένοι σπασμοί, βαριά σωματική αύξηση, υποθερμία</p> <p><b>Μειωμένη προσφορά οξυγόνου</b></p> <p>-Καταπληξία, χαμηλή καρδιακή παροχή, καρδιακή ανακοπή, σπλαιμία, σοβαρή υποξαιμία (<math>\text{PaO}_2 &lt; 25-30 \text{ mmHg}</math>), δηλητηρίαση με <math>\text{CO}</math>, δηλητηρίαση με κυανίδια</p> <p><b>2. Τύπος Β</b></p> <p><b>Επίκτητη</b></p> <p>-Σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθειες, υπογλυκαιμία, D-γαλακτική οξέωση, τοξίνες (αιθανόλη, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη), φαινορμίνη, φαιοχρωμοκύττωμα, ηπατοπάθεια, σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας</p> <p><b>Συγγενής</b></p> <p>-Ενζυμικές διαταραχές στη γλυκογονόλυση ή νεογλυκογένεση</p>
---

**Πίνακας 1:** Αίτια γαλακτικής οξέωσης

Η συχνότερη αιτία γαλακτικής οξέωσης είναι το shock, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε αιμορραγία, καρδιακή ανεπάρκεια ή σήψη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η γαλακτική οξέωση οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος (εξαιτίας της ιστικής υποξίας) σε συνδυασμό με τον ελαττωμένο ηπατικό μεταβολισμό του γαλακτικού που προκαλεί η υποαιμάτωση του ήπατος ή και η ενδοκυττάρια οξέωση. Η γαλακτική οξέωση του shock έχει κακή πρόγνωση, εκτός κι αν η οξυγόνωση των ιστών αποκατασταθεί σύντομα.

Κατά την έντονη άσκηση ή κατά τη διάρκεια μιας grand mal επιληπτικής κρίσης εμφανίζεται γαλακτική οξέωση, διότι η παροχή οξυγόνου στους ιστούς (κύρια στους σκελετικούς μυς) είναι μικρότερη από την απαιτούμενη, με αποτέλεσμα την αναερόβια γλυκόλυση. Κατά τη διάρκεια μιας grand mal επιληπτικής κρίσης, τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στον ορό ανέρχονται παροδικά, ως τα 15 mEq/L, ενώ κατά την πολύ έντονη άσκηση μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη μεγαλύτερη αύξηση (μέχρι και 20-25 mEq/L), με αποτέλεσμα πτώση του pH της συστηματικής κυκλοφορίας (μέχρι 6,8). Μελέτες έδειξαν ταχεία αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας σ' αυτούς τους ασθενείς μ' ένα μέγιστο ρυθμό χρησιμοποίησης του γαλακτικού που μπορεί να φτάσει τα 320 mEq/L. Αυτός ο υψηλός ρυθμός μεταβολισμού του γαλακτικού υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη μειωμένης χρησιμοποίησής του σε καταστάσεις κατά τις οποίες η υπερπαραγωγή του λαμβάνει χώρα προοδευτικά και όχι οξέως. Όπως ήδη αναφέρθηκε σε καταστάσεις shock η μείωση της αιμάτωσης του ήπατος και η ενδοκυττάρια οξέωση προκαλεί μείωση του ηπατικού μεταβολισμού του γαλακτικού και συμβάλλει στην εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης. Η σημασία του μηχανισμού αυτού στην πρόκληση γαλακτικής οξέωσης ενισχύεται από πειραματικά δεδομένα. Πράγματι, η χορήγηση γαλακτικού οξέος σε φυσιολογικά πειραματόζωα δεν οδήγησε σε πτώση του pH εξαιτίας αυξημένης ηπατικής χρησιμοποίησης του γαλακτικού.

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης υπάρχει μικρή αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος στον ορό, αυτή δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Αντίθετα, όταν συνυπάρχουν καταστάσεις που προκαλούν διαταραχή του μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος όπως υπόταση, καταπληξία, σηψαιμία, κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια ή πρόσληψη διγουανιδίων, συνυπάρχει και γαλακτική οξέωση, η οποία συμβάλλει στη βαρύτητα της οξέωσης.

Σπάνια, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν διγουανίδια

παρουσιάζουν βαριά γαλακτική οξέωση. Ωστόσο, η παρενέργεια αυτή είναι πολύ σοβαρή, αφού η αναφερόμενη θνητότητα ξεπερνά το 30%. Η οξέωση είναι συχνότερη με την φαινφορμίνη σε σύγκριση με τη μετφορμίνη. Φαίνεται πως οι μεταβολικές δράσεις των διγουανιδίων προκαλούν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος από τους μυς και μειωμένη χρησιμοποίησή του από το ήπαρ. Η χρήση των διγουανιδίων αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους μειώνεται η απέκκριση του φαρμάκου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών επιπέδων στο αίμα. Σχεδόν όλες οι αναφερόμενες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης από διγουανίδια αφορούν ασθενείς με συνυπάρχουσες καταστάσεις (αλκοολισμός, μεγάλη ηλικία, καθώς και νεφρική, ηπατική και καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια) που αποτελούν αντένδειξη στη χρήση των φαρμάκων αυτών.

Μέτριου βαθμού γαλακτική οξέωση μπορεί να παρατηρηθεί σε αλκοολικούς ασθενείς. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η παραγωγή του γαλακτικού είναι συνήθως φυσιολογική, όμως είναι μειωμένη η χρησιμοποίησή του (μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης).

Οι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με κακοήθειες δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Η γαλακτική οξέωση είναι πιθανό να οφείλεται στον αναερόβιο μεταβολισμό του μεγάλου αριθμού των καρκινικών κυττάρων και στην αντικατάσταση μέρους του ηπατικού παρεγχύματος από τις μεταστάσεις ή τις λευχαιμικές διηθήσεις, με αποτέλεσμα να μειώνεται η μάζα του ήπατος, αν και διαπιστώθηκε γαλακτική οξέωση και σε ασθενείς με σχετικά μικρούς όγκους. Άμεση παραγωγή γαλακτικού από τα νεοπλασματικά κύτταρα έχει επίσης προταθεί ως πιθανός μηχανισμός. Ασχέτως του πιθανού μηχανισμού, η αντιμετώπιση του νεοπλάσματος διορθώνει και τη γαλακτική οξέωση.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί και η D-γαλακτική οξέωση που παρατηρείται σε ασθενείς με εντερική υπερανάπτυξη μικροβίων. Σ' αυτές τις καταστάσεις τα εντερικά βακτηρίδια παράγουν D-γαλακτικό οξύ (και όχι L-γαλακτικό οξύ), το οποίο δεν αναγνωρίζεται από την γαλακτική δεϋδρογονάση, το ένζυμο δηλαδή που καταλύει τη μετατροπή του L-γαλακτικού οξέος σε πυροσταφυλικό.

## 2. Εργαστηριακά ευρήματα

Η φυσιολογική συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα είναι 0,5-1,5

mEq/L, ενώ η φυσιολογική σχέση γαλακτικού/πιροσταφυλικού είναι 10/1. Η ανεύρεση αυξημένων (>4-5 mEq/L) επιπέδων γαλακτικού οξέος σε ασθενή με ΜΟ (pH<7,3, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><15 mEq/L) και αυξημένο χάσμα ανιόντων-ΧΑ (>15 mEq/L) επισφραγίζει τη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης. Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος μπορεί να φτάσουν τα 30 mEq/L, ενώ η σχέση γαλακτικού/πιροσταφυλικού υπερβαίνει το 10/1. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται συνήθως από απουσία (ή ανεύρεση μικρών συγκεντρώσεων) κετονοσωμάτων από το αίμα και τα ούρα των ασθενών.

### 3. Κλινική εικόνα

Το κύριο κλινικό εύρημα της γαλακτικής οξέωσης είναι ο σημαντικός υπεραερισμός (αναπνοή Kussmaul). Τα υπόλοιπα συμπτώματα και σημεία είναι αυτά της υποκείμενης πάθησης που οδήγησε στη γαλακτική οξέωση.

### 4. Θεραπεία

Η διόρθωση της υποκείμενης νόσου παραμένει η κύρια θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης. Για παράδειγμα, η διόρθωση της κυκλοφορικής ανεπάρκειας θα μειώσει τη δημιουργία του γαλακτικού οξέος, ενώ τα πλεονάζοντα ιόντα γαλακτικού θα μετατραπούν σε HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Προτείνεται, επίσης, η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών (μετά τη λήψη καλλιιεργειών) για πιθανή σήψη σε κάθε ασθενή με γαλακτική οξέωση το αίτιο της οποίας δεν είναι εμφανές. Υποστηρίζεται ότι η χορήγηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι απαραίτητη σε ασθενείς με βαριά γαλακτική οξέωση, στους οποίους η αύξηση του αρτηριακού pH θα βελτιώσει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την καρδιακή παροχή, καθώς και την ιστική αιμάτωση, ενώ παράλληλα θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Παρά την προσδοκώμενη ωφέλεια από την χορήγηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι από την αγωγή, οι οποίοι οδήγησαν ορισμένους συγγραφείς να συστήσουν κατηγορηματικά την αποφυγή χορήγησής τους σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση, ανεξάρτητα από το αίτιο ή τη βαρύτητά της. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι:

- α) Η υπερφόρτωση του κυκλοφορικού συστήματος,
- β) η υπερνατρίαμια,
- γ) η εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης,

δ) η αυξημένη παραγωγή  $\text{CO}_2$  από την σύνδεση των πλεοναζόντων  $\text{H}^+$  με  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , η οποία πιθανά να επιδεινώσει την οξυαιμία,  
ε) η παραπέρα παραγωγή γαλακτικού οξέος που οφείλεται στην εμφάνιση ενδοκυττάριας αλκάλωσης και στη διέγερση της 6-φωσφοφρουκτοκινάσης και  
στ) η μείωση των επιπέδων του ελεύθερου  $\text{Ca}^{++}$ , η οποία οφείλεται στην αύξηση του αρτηριακού pH που προκαλεί αυξημένη σύνδεση του  $\text{Ca}^{++}$  με την αλβουμίνη, αλλά και σε άμεση σύνδεση των χορηγούμενων  $\text{HCO}_3^-$  με  $\text{Ca}^{++}$ . Η μείωση του ελεύθερου  $\text{Ca}^{++}$  μειώνει σημαντικά την καρδιακή συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Ζυγίζοντας τις θετικές και αρνητικές συνέπειες της χορήγησης  $\text{NaHCO}_3$ , η κατάλληλη ίσως θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης θα ήταν η προσεκτική χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ , μόνον αν το αρτηριακό pH είναι μικρότερο από 7,1, με σκοπό την αύξησή του σε επίπεδα 7,2-7,25 μέχρι να διορθωθεί η υποκείμενη νόσος. Τέλος, η αιμοκάθαρση μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν ανέχονται μεγάλο φορτίο  $\text{NaHCO}_3$ .

## 5. Πρόγνωση

Η θνητότητα της γαλακτικής οξέωσης είναι υψηλή. Η πρόγνωση γενικά εξαρτάται από την υποκείμενη πάθηση που οδήγησε στη γαλακτική οξέωση. Όσο μεγαλύτερη είναι η στάθμη του γαλακτικού στο αίμα, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση. Σοβαρού βαθμού γαλακτική οξέωση συμβαίνει όταν το γαλακτικό στο αίμα είναι  $>7$  mEq/L και συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα. Ασθενείς με επίπεδα γαλακτικού στο αίμα  $>25$  mEq/L σπάνια επιβιώνουν.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92(2 Pt 1): 227-237.
2. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29(3): 752-774.
3. Arieff AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1987; 253(3 Pt 1): E271-E276.
4. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 1977; 297(15): 796-799.
5. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis.

Case report and review of the literature. Arch Intern Med 1992; 152(11): 2333-2336.

6. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. J Intern Med 2004; 255: 179-187.

7. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. Diabetes Care 1999; 22(6): 925-927.

8. Nadiminti Y, Wang JC, Chou SY, Pineles E, Tobin MS. Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease: response to chemotherapy. N Engl J Med 1980; 303(1): 15-17.

9. Rice K, Schwartz SH. Lactic acidosis with small cell carcinoma. Rapid response to chemotherapy. Am J Med 1985; 79(4): 501-503.

10. Kreisberg RA, Siegal AM, Owen WC. Glucose-lactate interrelationships: effect of ethanol. J Clin Invest 1971; 50(1): 175-185.

11. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. Medicine (Baltimore). 1998; 77(2): 73-82.

12. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. N Engl J Med 1998; 338(1): 26-34.

13. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. Ann Intern Med 1987; 106(4): 615-618.

14. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. Chest 2000; 117: 260-267.

**Διαβητική κετοξέωση**

Χ. Μηλιώνης,

Επικ. Καθ. Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μία από τις σοβαρότερες οξείες μεταβολικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη με σημαντική ενδοноσοκομειακή θνητότητα, η οποία ακόμη και σε εξειδικευμένα κέντρα εκτιμάται περίπου στο 5% και η οποία αυξάνεται στις περιπτώσεις ατόμων πολύ νεαρής ή προχωρημένης ηλικίας (1).

**1. Ορισμός**

Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων γλυκόζης στον ορό, κετοναϊμίας και μεταβολικής οξέωσης (Πίνακας 1), σε αντίθεση με τους ασθενείς με υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό σύνδρομο (ΥΥΣ), οι οποίοι εμφανίζουν εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία, μεγαλύτερου βαθμού αφυδάτωση και αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, νευρολογικές διαταραχές (ιδιαίτερα μεταβολές του επιπέδου συνείδησης), ενώ τέλος έχουν μικρού βαθμού ή καθόλου οξέωση ή κέτωση (2).

	ΔΚΟ			ΥΥΣ
	Ήπια	Μέτριας Βαρύτητας	Σοβαρή	
Γλυκόζη (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Διτανθρακικά (mmol/l)	15-18	10-<15	<10	>15
Κετόνες ούρων	+	+	+	(-)/ ίχνη
Κετόνες ορού	+	+	+	(-)/ ίχνη
Τονικότητα (mOsm/kg)	ποικίλη	ποικίλη	ποικίλη	>320
Χάσμα Ανιόντων	>10	>12	>12	Ποικίλο
Μεταβολή του επιπέδου Συνείδησης	Εγρήγορη	Εγρήγορη/Υπνηλία	Stupor/κόμα	Stupor/κόμα

**Πίνακας 1:** Κριτήρια για τη διάγνωση της Διαβητικής Κετοξέωσης (ΔΚΟ) και του Υπεργλυκαιμικού Υπερωσμωτικού Συνδρόμου (ΥΥΣ)



## 2. Παθογένεια

Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός της ΔΚΟ συνίσταται στη μειωμένη δράση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων αντιρρυθμιστικών ορμονών, όπως η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη (1,3).

Αυτές οι ορμονικές μεταβολές οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς, που σε συνδυασμό με τη μειωμένη χρησιμοποίησή της από τους περιφερικούς ιστούς έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και παράλληλα την αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου. Η απόλυτη ανεπάρκεια της ινσουλίνης και η αύξηση των αντιρρυθμιστικών ορμονών στη ΔΚΟ διεγείρουν τη λιπόλυση και αναστέλλουν τη λιπογένεση στο λιπώδη ιστό, αυξάνοντας την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, η μη ελεγχόμενη οξείδωση των οποίων στο ήπαρ έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κετονοσωμάτων με τελική συνέπεια κετοναϊμία και ΜΟ (4).

## 3. Διαφορική διάγνωση

Παραδοσιακά, στην κλινική πράξη η ΔΚΟ και το ΥΥΣ θεωρούνται δύο ξεχωριστές οντότητες που αφορούν αντίστοιχα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι οι δύο καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, σ' ένα ποσοστό που φτάνει το 30% των περιπτώσεων (2).

Τα εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια στη ΔΚΟ και το ΥΥΣ είναι παρόμοια με 4 σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, στο ΥΥΣ τα επίπεδα γλυκόζης είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε σύγκριση με την ΔΚΟ, η ωσμωτικότητα του πλάσματος σημαντικά υψηλότερη, ενώ η παρουσία κέτωσης ή οξέωσης είναι αμελητέα (2). Η υπεργλυκαιμία, η γλυκοζουρία και η συνεπακόλουθη ωσμωτική διούρηση έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές απώλειες  $H_2O$ , που υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 6 L στη ΔΚΟ και στα 9 L στο ΥΥΣ και παρόμοια σημαντικές απώλειες  $Na^+$ ,  $K^+$  και των λοιπών ηλεκτρολυτών.

#### 4. Εκλυτικοί παράγοντες

Οι συνηθέστεροι εκλυτικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΔΚΟ είναι οι λοιμώξεις (ιδιαίτερα του κατώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού), χωρίς να παραγνωρίζονται άλλα αίτια όπως, τα αγγειακά συμβάματα (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αρκετές φορές χωρίς την εμφάνιση προκάρδιου άλγους), η κατάχρηση αλκοόλ, οξείες καταστάσεις, όπως η παγκρεατίτιδα, φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, λάθη και παραλείψεις στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (1,3,5). Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών η ΔΚΟ μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη (1).

#### 5. Κλινική εικόνα–Εργαστηριακός έλεγχος

Η εμφάνιση της ΔΚΟ είναι συνήθως ταχεία, μέσα σε 24 ώρες και αφορά συνήθως σε νέους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα εκτροπής του γλυκαιμικού ελέγχου, χαρακτηριστική «φρουτώδη» απόπνοια, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, κοιλιακό άλγος και εμέτους ή ακόμη και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και κώμα σε ασθενείς με ΥΥΣ αλλά και σε ασθενείς με σοβαρή ΔΚΟ (1,4).

Η γενική κατάσταση είναι συνήθως επηρεασμένη με συμπτώματα υποογκαιμίας και αφυδάτωσης, συνεχείς, μεγάλου εύρους αναπνοές εξαιτίας της οξέωσης, ενώ η θερμοκρασία είναι συνήθως σε επίπεδα χαμηλότερα του φυσιολογικού. Η παρουσία πυρετού πρέπει να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη στην αναζήτηση ενός πιθανού λοιμώδους εκλυτικού αιτίου (3,6).

Η αρχική εργαστηριακή εκτίμηση περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης, των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας (ουρίας και κρεατινίνης), των ηλεκτρολυτών, τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων (ΧΑ), της ωσμωτικότητας και της τονικότητας του πλάσματος, την εκτίμηση της κετοναιμίας και της κετονουρίας, της οξέωσης, καθώς και τη διενέργεια εξετάσεων με στόχο την αποκάλυψη του εκλυτικού αιτίου των καταστάσεων αυτών, όπως ακτινογραφία θώρακα, γενικής ούρων, ΗΚΓ/ματος, μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης του ορού, καθώς και λήψη καλλιεργειών αίματος, ούρων, πτυέλων κατ' επίκληση (1).

## 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική παρέμβαση εστιάζεται στην προσπάθεια αποκατάστασης του ισοζυγίου του  $H_2O$  και των ηλεκτρολυτών, στον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας και στην αντιμετώπιση των υποκείμενων εκλυτικών αιτίων (Πίνακας 2).

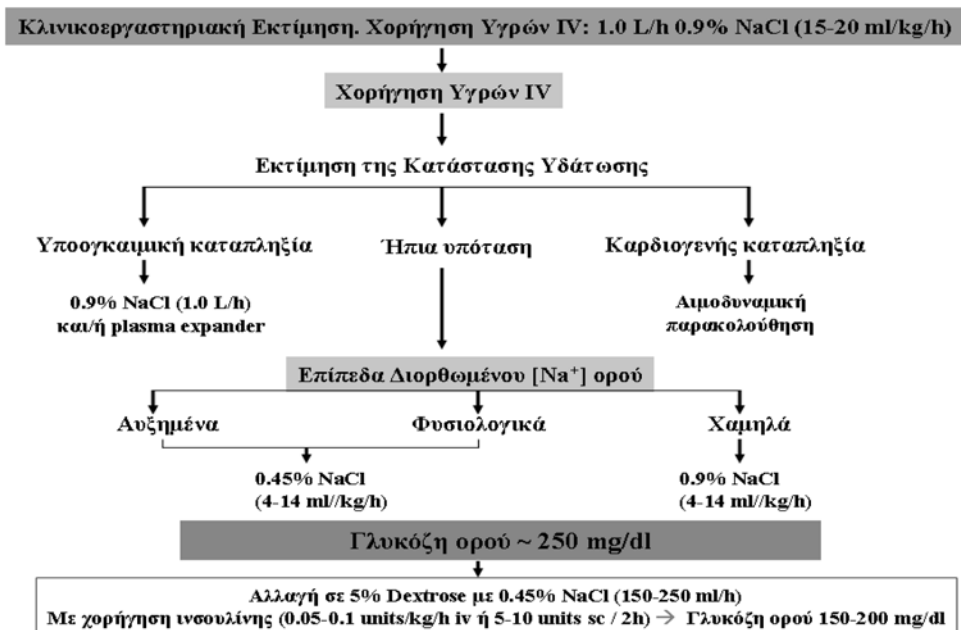
1. Ε(πα)νυδάτωση ΕΦ χορήγηση υγρών
2. Διόρθωση της υπεργλυκαιμίας
3. Αποκατάσταση του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών
4. Αντιμετώπιση των υποκείμενων εκλυτικών αιτίων

**Πίνακας 2:** Βασικές αρχές της αντιμετώπισης της διαβητικής κετοξέωσης

Η αντιμετώπιση όμως του ασθενούς με ΔΚΟ επιβάλλει τη συχνή και στενή παρακολούθηση, η οποία τίθεται πάνω και πρώτα απ' όλα τα θεραπευτικά μέτρα (1). Ο αρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διόρθωση της υπερωσμωτικής κατάστασης και της αφυδάτωσης.

Η αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς προηγείται της ισοουλινοθεραπείας. Η χορήγηση υγρών γίνεται με στόχο την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και του εξωκυττάριου χώρου, την αιμοδυναμική σταθεροποίηση και τη βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης. Η διαφορά μεταξύ του σωματικού βάρους επί του οξέος επεισοδίου και του σωματικού βάρους πριν το επεισόδιο μπορεί να χρησιμεύσει ως ένδειξη της ένδειας όγκου και κυμαίνεται περίπου στο 10% του σωματικού βάρους.

Επί απουσίας ενδείξεων σημαντικού βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας, στον ασθενή με ΔΚΟ χορηγείται ορός  $NaCl$  0,9% με ρυθμό 15-20 ml/KgΣΒ/ώρα δηλαδή 1-1,5 L την πρώτη ώρα. Ο ρυθμός χορήγησης υγρών μπορεί να μειωθεί με βάση την αποκατάσταση φυσιολογικών τιμών αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ενώ στην περίπτωση ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται περισσότερο εντατικοποιημένη καταγραφή (ανά 15 λεπτά) των αιμοδυναμικών παραμέτρων και η παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1:** Αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης

Στη συνέχεια, η χορήγηση υγρών τροποποιείται ανάλογα με την κατάσταση υδάτωσης, το ρυθμό αποβολής ούρων και τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών. Σε περίπτωση που οι τιμές του διορθωμένου για τα επίπεδα γλυκόζης Na<sup>+</sup> (στη μετρούμενη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> προσθέτουμε 1,6 mEq/L για κάθε 100 mg/dl αύξησης της γλυκόζης πάνω από τα 100 mg/dl) είναι φυσιολογικά ή αυξημένα μπορεί να χορηγηθεί υπότονο διάλυμα NaCl 0,45% με ρυθμό περίπου 10 ml/KgΣΒ/ώρα. Η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης περίπου στα 250 mg/dl αποτελεί ένδειξη για την έναρξη χορήγησης ορού D/W 5% σε συνδυασμό με υπότονο διάλυμα NaCl (Σχήμα 1).

Η χορήγηση ινσουλίνης (σε κρυσταλλική μορφή) στη ΔΚΟ μπορεί να γίνει είτε ΕΦ με τη βοήθεια αντλίας έγχυσης είτε ενδομυϊκά. Εάν η συγκέντρωση του K<sup>+</sup> στον ορού είναι φυσιολογική χορηγείται αρχικά κρυσταλλική ινσουλίνη 0,15 IU/KgΣΒ ταχέως (bolus) ΕΦ και στη συνέχεια σε έγχυση με ρυθμό 0,1 IU/KgΣΒ/ώρα. Σε περίπτωση που στην πρώτη ώρα τα επίπεδα της γλυκόζης δεν μειωθούν κατά 50-70 mg/dl 2πλασιάζεται ο ρυθμός έγχυσης ή στην περίπτωση της ενδομυϊκής οδού χορηγούνται επιπρόσθετα 10 IU ταχέως ΕΦ. Ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης μειώνεται στο μισό όταν επιτευχθούν επίπεδα γλυκόζης στον ορό περίπου 250 mg/dl.

### **6.1. Χορήγηση καλίου**

Αν και το ολικό  $K^+$  του οργανισμού είναι μειωμένο, οι ασθενείς με ΔΚΟ τείνουν να εμφανίζουν ήπια ή μέτριου βαθμού υπερκαλιαιμία εξαιτίας της μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, της ένδειας ινσουλίνης, της υπερωσμωτικότητας και της μεταβολικής οξέωσης, η αποκατάσταση των οποίων οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του  $K^+$  του ορού. Γενικά, στην περίπτωση που τα επίπεδα του  $K^+$  υπερβαίνουν τα 5 mEq/L, τηρείται στάση αναμονής και επαναπροσδιορίζονται τα επίπεδα του  $K^+$  σε 2 ώρες. Η μείωση των επιπέδων του  $K^+$  κάτω από 5 mEq/L αποτελεί ένδειξη για τη χορήγηση  $K^+$  με τους ορούς εφόσον διαπιστώνεται ικανοποιητική διούρηση, ενώ τιμές  $K^+$  μικρότερες από 3,3 mEq/L είναι ενδεικτικές για την αύξηση του ρυθμού αποκατάστασης του  $K^+$  (1).

### **6.2. Χορήγηση διπτανθρακικών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών που να υποστηρίζουν ότι η χορήγηση  $NaHCO_3$  μειώνει τη νοσηρότητα ή τη θνητότητα των ασθενών με ΔΚΟ και τιμές του pH μεταξύ 6,9 και 7,1. Στους ασθενείς με ΔΚΟ συνιστάται χορήγηση  $NaHCO_3$  όταν η τιμή του pH είναι μικρότερη του 7 (1). Ωστόσο, πρέπει να γνωρίζουμε ότι η χορήγηση  $NaHCO_3$  συσχετίζεται με δυνητικούς κινδύνους όπως η εμφάνιση υποκαλιαιμίας, παράδοξης οξέωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η επιδείνωση της ενδοκυττάριας οξέωσης (λόγω αυξημένης παραγωγής  $CO_2$ ) και η παράταση του μεταβολισμού των κετονοσωμάτων (4).

### **6.3. Χορήγηση φωσφόρου**

Παρόμοια, δεν έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση φωσφορικών βελτιώνει την έκβαση στη ΔΚΟ. Χορήγηση φωσφόρου με τους ορούς συνιστάται σε ασθενείς με διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας, αναιμία, αναπνευστική δυσχέρεια και σε ασθενείς με  $[PO_4^{3-}] < 1$  mg/dl για την αποφυγή των επιπτώσεων της υποφωσφαταιμίας στον καρδιακό, τους σκελετικούς μυς και στο αναπνευστικό (1).

#### **6.4. Παρακολούθηση αποκατάστασης**

Η παρακολούθηση του ασθενούς πρέπει να γίνεται με μεθοδικότητα και προσοχή σε ειδικό διάγραμμα καταγραφής των κλινικών και των εργαστηριακών παραμέτρων. Η αξιολόγηση της θεραπείας γίνεται με βάση τη βελτίωση της γενικής κατάστασης, την αποκατάσταση του όγκου και την αύξηση της αποβολής των ούρων, τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού, τη μείωση της κετοναϊμίας και την διόρθωση της οξέωσης.

Κριτήρια πλήρους αποκατάστασης αποτελούν η επίτευξη τιμών γλυκόζης κάτω από 200 mg/dl,  $\text{HCO}_3^-$  πάνω από 18 mEq/L και τιμών του pH πάνω από 7,3 (1).

#### **7. Επιπλοκές**

Η αντιμετώπιση της ΔΚΟ μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, όπως συμπτωματική υπογλυκαιμία, δυνητικά αρρυθμιογόνο υποκαλιαιμία ή σπάνια σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και εγκεφαλικό οίδημα.

Οι διαταραχές της γλοιότητας του αίματος, της λειτουργικότητας του ενδοθελίου, η υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, που έχουν περιγραφεί σ' αυτούς τους ασθενείς, συνεισφέρουν στην αύξηση της πιθανότητας θρομβωτικών επιπλοκών, που ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό της θνητότητας (4,7).

#### **8. Πρόληψη της διαβητικής κετοξέωσης**

Η θέση της πρόληψης είναι ιδιαίτερα σημαντική στη ΔΚΟ. Η εφαρμογή ορισμένων κανόνων σε ημέρες που τα διαβητικά άτομα αισθάνονται αδιαθεσία, όπως η λήψη άφθονων υγρών, η τακτική μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης, η διατήρηση ή και πιθανά η αύξηση της δόσης της ινσουλίνης, καθώς και η έγκαιρη παραπομπή στο νοσοκομείο, μπορεί να προλάβουν την πλήρη εκδήλωση της ΔΚΟ (3,8,9).

## 9. Βιβλιογραφία

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
2. Milionis HJ, Elisaf MS. Therapeutic management of hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1841-1849.
3. Brenner ZR. Management of hyperglycemic emergencies. *AACN Clin Issues* 2006; 17: 56-65, quiz 91-93.
4. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *MAJ* 2003; 168: 859-866.
5. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1178-1185.
6. Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1705-1714.
7. Paton RC. Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia* 1981; 21: 172-177.
8. Kaufman FR, Halvorson M. The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Pediatr Ann* 1999; 28: 576-582.
9. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22: 7-9.



## Μεταβολική οξέωση μεθυλικής αλκοόλης και παραλδεΐδης

Ε. Γιαννάτος,

Επιμελητής Α', Υπεύθυνος MTN ΓΝ Αργοστολίου

### 1. Μεταβολική οξέωση από μεθυλική αλκοόλη

Η μεθυλική αλκοόλη (μεθανόλη, ξυλόπνευμα,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) είναι μία φθινή και ευρέως χρησιμοποιούμενη αλκοόλη κυρίως ως συστατικό βερνικιών, καθαριστικών υγρών και διαλυτών, αντιψυκτικών υγρών, καυσίμων και άλλων βιομηχανικών προϊόντων. Υπάρχει στα λαθραία αλκοολούχα ποτά που προέρχονται, είτε από παράνομη απόσταξη, είτε από παρασκευή με κρυφή αντικατάσταση της αιθυλικής αλκοόλης με την φθινότερη μεθανόλη. Σοβαρή δηλητηρίαση συμβαίνει μετά από κατάποση. Εισπνοή ή δερματική έκθεση σπάνια προκαλεί τοξικότητα.

#### 1.1. Κινητική, μεταβολισμός, τοξικολογία

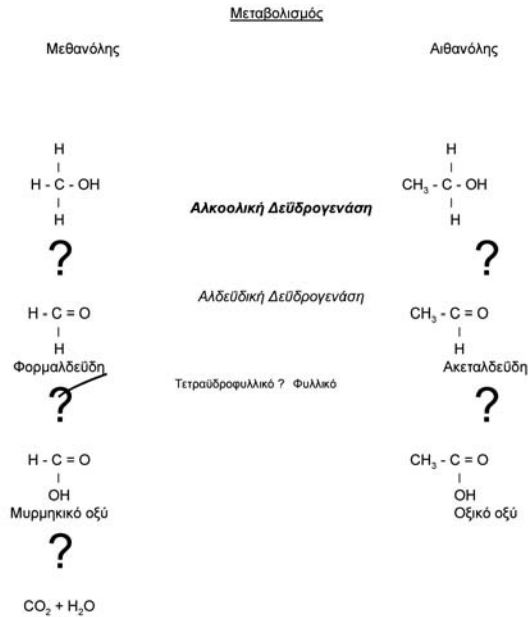
Όπως οι άλλες απλές αλκοόλες, η μεθανόλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως μετά την κατάποση<sup>[1]</sup>. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μεθανόλης στον ορό παρατηρούνται μέσα σε 1-2 ώρες από την πρόσληψη. Τουλάχιστον το 25% μιας δόσης μεθανόλης αποβάλλεται από τους πνεύμονες και μόνο το 3-5% αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα<sup>[2]</sup>. Κύρια οδός περιορισμού της μεθανόλης όμως, είναι ο μεταβολισμός στο ήπαρ σε δύο βήματα:

α) Οξειδωση σε φορμαλδεΐδη από το ένζυμο αλκοολική δεϋδρογενάση με ρυθμό που είναι ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση μεθανόλης στον ορό (ώστε η απομάκρυνση της μεθανόλης χωρίς θεραπεία ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξεως: γραμμική πτώση της συγκέντρωσης με το χρόνο) και

β) οξειδωση της φορμαλδεΐδης σε μυρμηκικό οξύ από το ένζυμο αλδεϋδική δεϋδρογενάση<sup>[3]</sup>.

Εάν η ηπατική οξειδωση της μεθανόλης αποκλειστεί με ένα ανταγωνιστή της αλκοολικής δεϋδρογενάσης, όπως αιθανόλη ή φομεπιζόλη, η απομάκρυνση της μεθανόλης γίνεται μόνο με αποβολή από πνεύμονες και νεφρούς, ακολουθεί κινητική πρώτης τάξεως (λογαριθμική πτώση της συγκέντρωσης με το χρόνο) και επιβραδύνεται σημαντικά<sup>[3]</sup>. Ο χρόνος ημίσειας ζωής επεκτείνεται σε 48-54 ώρες,

ενώ χωρίς αναστολή του μεταβολισμού είναι 14-20 ώρες για χαμηλές δόσεις και 24-30 ώρες για τις υψηλότερες δόσεις<sup>[2]</sup>.



**Εικόνα 1:** Μεταβολισμός μεθανόλης και αιθανόλης

Η μεθανόλη και η αιθανόλη μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα. Η αλκοολική δεϋδρογένηση είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο που καταλύει το πρώτο οξειδωτικό βήμα για κάθε μία αλκοόλη. Όμως η αιθανόλη και η φομεπιζόλη (της οποίας η χρήση καθιερώθηκε την τελευταία δεκαετία) έχουν πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια για την αλκοολική δεϋδρογένηση από την μεθανόλη και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτα, προκειμένου να ανασταλεί ο μεταβολισμός της μεθανόλης και η παραγωγή τοξικών μεταβολιτών.

Η τελική μετατροπή του μυρμηκικού οξέος σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O εξαρτάται μερικώς από το τετραϋδροφυλικό οξύ και εκτιμάται ότι επιταχύνεται μετά την χορήγηση φυλλικού οξέος<sup>[2]</sup>.

Η μεθανόλη καθαυτή είναι σχετικά μη τοξική και προκαλεί κυρίως μέθη και καταστολή του ΚΝΣ, όπως η αιθανόλη. Η σοβαρή τοξικότητα που εμφανίζεται μετά την κατανάλωση μεθανόλης οφείλεται στα προϊόντα οξειδωσης από τον μεταβολισμό της, κυρίως την παραγωγή και συσσώρευση μυρμηκικού οξέος. Πράγματι, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα μεθανόλης στον ορό φθάνουν στο μέγιστο μέσα σε 1-2 ώρες μετά την κατανάλωση, συμπτώματα και σημεία

τοξικότητας εμφανίζονται με χρονική υστέρηση 8-30 ωρών (εξαρτώμενης εν μέρει από την αρχική δόση μεθανόλης). Αυτή η χρονική υστέρηση συσχετίζεται καλά με τον χρόνο που απαιτείται για την τοξική συσσώρευση μυρμηκικού οξέος<sup>[2]</sup>. Ο μεταβολίτης αυτός σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 20 mg/dl προκαλεί βλάβη στον αμφιβληστροειδή με υπεραιμία του οπτικού δίσκου, οίδημα και ενδεχόμενη μόνιμη τύφλωση, καθώς και ισχαιμικές ή αιμορραγικές βλάβες στα βασικά γάγγλια<sup>[3,4,5,6]</sup>. Οι δράσεις αυτές αποδίδονται σε αποδιοργάνωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας (το μυρμηκικό οξύ αναστέλλει την οξειδάση του κυτοχρώματος)<sup>[1]</sup>. Συγχρόνως εμφανίζεται πολύ σοβαρή ΜΟ με αυξημένο χάσμα ανιόντων (ΧΑ), άμεσα συσχετιζόμενη με την συσσώρευση μυρμηκικού οξέος. Η οξυαιμία αυξάνει την ικανότητα του μυρμηκικού οξέος να διαχέεται ενδοκυτταρίως, καταστέλλοντας ακόμη περισσότερο την λειτουργία του ΚΝΣ και εγκαθιστώντας ένα φαύλο κύκλο ταχέως επιδεινούμενης υποξίας και οξυαιμίας<sup>[1]</sup>. Δόση μεθανόλης 1 gr/KgΣΒ θεωρείται θανατηφόρος χωρίς θεραπεία, αλλά σοβαρή τοξικότητα έχει παρατηρηθεί ακόμη και με κατάποση μικρής ποσότητας (8 gr μεθανόλης)<sup>[2]</sup>.

## 1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά, διάγνωση

Ορισμένες πληροφορίες από το ιστορικό έχουν εξαιρετική σημασία για την σωστή κλινική εκτίμηση και τον θεραπευτικό σχεδιασμό και πρέπει να διευκρινιστούν με κάθε προσπάθεια από τον κλινικό γιατρό όπως:

α) Το είδος και η ποσότητα του καταποθέντος υγρού (πληροφορία από τον ασθενή εφ' όσον είναι σε εγρήγορση, τους συγγενείς ή αυτούς που τον μετέφεραν στο νοσοκομείο). Να ζητηθούν τα δοχεία που περιείχαν το υγρό ή και άδειες φιάλες αλκοολούχων ποτών.

β) Η ακριβής ώρα της πρόσληψης και ο σκοπός της κατανάλωσης (ατύχημα, απόπειρα αυτοκτονίας-ικανή δόση, χρήση ύποπτων οινοπνευματωδών ποτών-αναγνώριση και άλλων πιθανών θυμάτων, αν έγινε ομαδική χρήση).

γ) Είναι ο ασθενής αλκοολικός; Η παράλληλη κατανάλωση αιθανόλης (σημαντική πιθανότης σε αλκοολικούς οι οποίοι καταναλώνουν «οινόπνευμα» σε κάθε μορφή) καθυστερεί την εκδήλωση της τοξικότητας από μεθανόλη. Αφ' ετέρου, επειδή οι χρόνιοι πότες έχουν αυξημένα επίπεδα αλκοολικής δεϋδρογενάσης και μεταβολίζουν την μεθανόλη πιο γρήγορα, εκτίθενται σε αυξημένη τοξικότητα αν έχουν πει μόνο μεθανόλη<sup>[2]</sup>.

Τα πρώιμα συμπτώματα που εμφανίζονται μετά την κατανάλωση μεθανόλης μοιάζουν με τη μέθη από αιθανόλη και περιλαμβάνουν ναυτία, κεφαλαλγία, σύγχυση, ίλιγγο και καταστολή ΚΝΣ. Υπέρπνοια (αναπνοή Kussmaul), θολή ή μειωμένη όραση με κεντρικά σκοτώματα, φωτοφοβία-αίσθημα του ασθενούς ότι «βρίσκεται σε χιονισμένο τοπίο»<sup>[2]</sup> υποδηλώνουν τοξική δράση των μεταβολιτών της μεθανόλης που μπορεί να εξελιχθεί σε πλήρη τύφλωση, κώμα και θάνατο. Σημεία από την οφθαλμολογική εξέταση είναι μυδρίαση, περιορισμός των οπτικών πεδίων, οίδημα και υπεραιμία του αμφιβληστροειδούς, απώλεια της κοίλανσης και ασάφεια των ορίων του οπτικού δίσκου. Απώλεια του αντανakλαστικού της κόρης στο φως είναι κακό προγνωστικό σημείο προχωρημένης τοξικότητας<sup>[2,3]</sup>.

Η επιβεβαίωση της δηλητηρίασης με μεθανόλη γίνεται με προσδιορισμό των επιπέδων μεθανόλης στον ορό (συνήθως με μέθοδο αερίου χρωματογραφίας). Η εξέταση αυτή δεν είναι ευρέως διαθέσιμη σε κάθε νοσοκομείο, γίνεται με αποστολή ορού σε ειδικό τοξικολογικό εργαστήριο και τα αποτελέσματα σπανίως είναι έγκαιρα διαθέσιμα για να βοηθήσουν την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Δύο είναι οι κλινικές πληροφορίες που ενισχύουν αποφασιστικά την υποψία δηλητηρίασης με μεθανόλη (η αιθυλενογλυκόλη ή η παραλδεϋδη για τις οποίες η συζήτηση γίνεται στα αντίστοιχα κεφάλαια): πολύ σοβαρή ΜΟ ( $\text{HCO}_3^-$  ορού λιγότερα από 8 mEq/L) με αυξημένο ΧΑ, χωρίς προφανή ερμηνεία και αυξημένο ωσμωτικό χάσμα-ΩΧ (ιδιαίτερα  $>25$  mOsmol/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[7]</sup>. Άλλες καταστάσεις που συνδυάζονται με ΜΟ αυξημένου ΧΑ, έχουν σαφή κλινικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται διαφοροδιαγνωστικά, λ.χ. καταπληξία στη γαλακτική οξέωση με αυξημένο γαλακτικό στον ορό, σοβαρή υποογκαιμία και κετοναίμία στη διαβητική ή αλκοολική κετοξέωση, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και άλλα χαρακτηριστικά ουραιμικού συνδρόμου στη ΧΝΑ. Η απουσία συμπτωμάτων και σημείων από τα μάτια κατευθύνει προς την αιθυλενογλυκόλη, ως αιτία της τοξικότητας (που συνδυάζεται με νεφρικό πόνο, κρυσταλλουρία οξαλικού ασβεστίου, αιματοουρία και ολιγουρία) ή την παραλδεϋδη (που χαρακτηρίζεται από την αποκρουστική της οσμή στην απόπνοια του ασθενούς)<sup>[2]</sup>.

Η συσώρευση του μυρμηκικού οξέος φαίνεται ότι εξηγεί το σύνολο της αύξησης του ΧΑ στα πρώιμα στάδια της ΜΟ και σε ασθενείς με σχετικά ήπια έκθεση. Ασθενείς με σοβαρή τοξικότητα είναι πιθανό να αναπτύξουν κετοξέωση ή/και γαλακτική οξέωση<sup>[2]</sup>.

Το ΩΧ είναι η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης ωσμωτικότητας του πλάσματος (με κρυσκοπική ωσμωμέτρηση) και της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας από τον τύπο:

Υπολογιζόμενη Ωσμωτικότητα<sub>πλάσματος</sub> =  $2 \times [\text{Na}^+]_{\text{πλάσματος}} + [\text{γλυκόζη}]/18 + [\text{ουρία}]/6$   
 και φυσιολογικά έχει τιμή < 10 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O. Σε δηλητηρίαση με μεθανόλη (ή άλλη τοξική αλκοόλη), παρέχει άμεσα χρήσιμη πληροφορία για την λήψη θεραπευτικής απόφασης, υπό την προϋπόθεση ότι για την ακριβή αξιολόγηση του ΩΧ λαμβάνονται υπ' όψιν τα παρακάτω σημεία:

- Με αυξημένο ΩΧ συμπεραίνεται η παρουσία κάποιας ουσίας που δεν υπάρχει φυσιολογικά στο πλάσμα, αλλά δεν μπορεί να διακριθεί ποια είναι, ούτε αν υπάρχουν περισσότερες από μία.
- Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, μαζί με την μεθανόλη μπορεί να έχει καταναλωθεί και αιθανόλη, που βέβαια συμβάλλει στο ΩΧ, τα επίπεδα αιθανόλης (MB=46) πρέπει πάντοτε να προσδιορίζονται και να συνυπολογίζονται στην ωσμωτικότητα, αν είναι μετρήσιμα:

Υπολογιζόμενη Ωσμωτικότητα<sub>πλάσματος</sub> =  $2 \times [\text{Na}^+]_{\text{πλάσματος}} + [\text{γλυκόζη}]/18 + [\text{ουρία}]/6 + [\text{αιθανόλη}]/4,6^{[7]}$   
 ώστε το ΩΧ, απαλλαγμένο από την συμμετοχή της αιθανόλης, αντιπροσωπεύει καλύτερα τη μεθανολαιμία: για κάθε 10 mg/dl επιπέδων μεθανόλης στον ορό η μετρούμενη ωσμωτικότητα (και αντιστοίχως το ΩΧ) αυξάνεται κατά 3,125 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O<sup>[2]</sup> (MB=μεθανόλης 32).

- Το ΩΧ (που εκτιμά την συγκέντρωση μορίων χωρίς φορτίο, όπως η μεθανόλη) μειώνεται προϊόντος του χρόνου, καθώς τα επίπεδά της μειώνονται από τον μεταβολισμό της. Τα παραγόμενο μυρμηκικό οξύ διίσταται σε φυσιολογικό pH και το προκύπτον μυρμηκικό ανιόν, αφού πρέπει να συνδυάζεται με ένα κατιόν (κυρίως Na<sup>+</sup>), δεν συνεισφέρει στο ΩΧ. Επομένως το ΩΧ παύει να είναι διαφωτιστικό αν μετρηθεί καθυστερημένα, όταν η περισσότερη μεθανόλη έχει μεταβολιστεί<sup>[9]</sup>.

Σύμφωνα με όσα έχουν εκτεθεί, σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με μεθανόλη, πρέπει ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος να περιλαμβάνει:

Ανάλυση αερίων αρτηριακού ή φλεβικού αίματος  
 Γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες (και Cl<sup>-</sup>)

Προσδιορισμό ΧΑ

Επίπεδα αιθανόλης στον ορό

Μέτρηση ωσμωτικότητας πλάσματος (με κρουσκοπικό ωσμώντρο)

Αποστολή ορού για προσδιορισμό επιπέδων μεθανόλης (και άλλων τοξικών αλκοολών) σε ειδικό τοξικολογικό εργαστήριο.

### 1.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η χορήγηση θεραπείας όσο το δυνατόν νωρίτερα είναι κρίσιμη στη δηλητηρίαση με μεθανόλη. Αφ' ετέρου, οριστική διάγνωση με υψηλά επίπεδα μεθανόλης στον ορό σπάνια είναι διαθέσιμη νωρίς και η θεραπευτική απόφαση συνήθως στηρίζεται στη κλινική υποψία και σε άμεσα διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα, όπως υψηλό ΩΧ (ιδιαίτερα αν είναι  $>25$  mOsmol/Kg  $H_2O$ ) με ΜΟ αυξημένου ΧΑ, χωρίς κλινικές ενδείξεις γαλακτικής οξέωσης, κετοξέωσης ή ΧΝΑ<sup>[2,3,8]</sup>.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτός της υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών αναπνοής και κυκλοφορίας, περιλαμβάνει:

- α) Διόρθωση της οξυαιμίας
- β) Αποκλεισμό του μεταβολισμού της μεθανόλης
- γ) Αιμοκάθαρση
- δ) Χορήγηση φυλινικού οξέος.

Διόρθωση της οξυαιμίας με χορήγηση  $NaHCO_3$  (και με υψηλό κατά λεπτό αερισμό, αν ο ασθενής διασωληνωθεί)<sup>[2]</sup>. Η οξυαιμία διατηρεί το παραγόμενο μυρμηκικό οξύ αδιάστατο, διευκολύνοντας την ενδοκυττάρια διεύθυνσή του (ως μη φορτισμένο μόριο) σε τελικά όργανα στόχους, όπως ο αμφιβληστροειδής και το ΚΝΣ<sup>[1,9]</sup>. Η θνητότητα και η οφθαλμική τοξικότητα (και η πιθανότητα μη αναστρέψιμης οφθαλμοπάθειας, που δεν μπορεί να προβλεφθεί εξ αρχής) σχετίζεται με την διάρκεια και την σοβαρότητα της ΜΟ<sup>[2,10]</sup>.

Συνιστάται η αρχική θεραπεία με bolus ΕΦ χορήγηση  $NaHCO_3$  1-2 mEq/KgΣΒ σε κάθε ασθενή με  $pH < 7,3$ . Ακολουθεί συνεχής ΕΦ χορήγηση διαλύματος  $NaHCO_3$  1000 ml D/W 5%+84 mEq  $NaHCO_3$ /100 ml+48 mEq  $NaHCO_3$ /100 ml με ροή 150 με 250 ml/ώρα, ανάλογα με το αρχικό pH, την κατάσταση ογκαιμίας και το  $Na^+$  του ασθενούς. Ο θεραπευτικός στόχος είναι  $pH > 7,35$  κι όταν επιτευχθεί διακόπτεται η χορήγηση<sup>[1]</sup>.

Αποκλεισμός του μεταβολισμού της μεθανόλης με αναστολή της αλκοολικής δεϋδρογενάσης. Έχει σκοπό την αποφυγή της δημιουργίας τοξικών μεταβολιτών από την κυκλοφορούσα μεθανόλη, που δεν έχει ακόμη μεταβολιστεί και δεν έχει καμιά δράση απέναντι στο μυρμηκικό οξύ που έχει ήδη σχηματιστεί, επομένως η έγκαιρη θεραπεία είναι κρίσιμη. Επιτυγχάνεται με χορήγηση, είτε φομεπιζόλης (προτιμητέα), είτε αιθανόλης (αν η φομεπιζόλη δεν είναι διαθέσιμη). Η Αμερικανική Ακαδημία Κλινικής Τοξικολογίας έχει εκδώσει κατευθυντήριες

οδηγίες για τις ενδείξεις χρησιμοποίησης των αντίδοτων αυτών σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με μεθανόλη<sup>[1]</sup>:

Τεκμηριωμένα επίπεδα μεθανόλης ορού >20 mg/dl ή

Τεκμηριωμένη πρόσφατη πρόσληψη τοξικής ποσότητας μεθανόλης και  $\Omega\chi > 10$  mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O ή

Ισχυρή κλινική υποψία δηλητηρίασης με μεθανόλη και τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια:

α) pH αρτηριακού αίματος <7,3

β) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ορού < 20 mEq/L

γ)  $\Omega\chi > 10$  mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O.

Στην τελευταία περίπτωση, η απόφαση για έναρξη θεραπείας πρέπει να είναι πολύ προσεκτική όταν στηρίζεται μόνο στην ανεύρεση οξέωσης υψηλού ΧΑ ή μικρή αύξηση του  $\Omega\chi$ , χωρίς εμπεριστατωμένη απόδειξη κατανάλωσης μεθανόλης, ιδιαίτερα αν το αντίδοτο που θα χορηγηθεί είναι αιθανόλη. Υπενθυμίζεται από τα προαναφερθέντα, ότι αν υπάρχει παράλληλη κατανάλωση αιθανόλης, τυχόν υπάρχουσα ΜΟ δεν θα πρέπει αυτόματα να αποδοθεί σε τοξικότητα από μεθανόλη, καθώς σημαντικός μεταβολισμός μεθανόλης είναι εξαιρετικά απίθανος παρουσία αιθανόλης<sup>[3]</sup>.

Η θεραπεία αντιδότην, εφ' όσον αρχίσει, πρέπει να συνεχιστεί μέχρι το pH του αίματος να είναι φυσιολογικό και τα επίπεδα της μεθανόλης κάτω από 20 mg/dl (ή κάτω από 10 mg/dl εφ' όσον υπάρχει αμφιβληστροειδική βλάβη). Θα διακοπεί επίσης, αν η διάγνωση αποκλειστεί<sup>[1]</sup>.

Η φομεπιζόλη (4-μεθυλπυραζόλη) έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία των δηλητηριάσεων με τοξικές αλκοόλες<sup>[11,12,13,14]</sup>. Κρίνεται καλύτερο αντίδοτο από την επί μακρόν χρησιμοποιούμενη αιθανόλη, καθώς είναι εύκολη στη δοσολογία και στη χορήγηση, χωρίς συχνές και σοβαρές παρενέργειες (κεφαλαλγία 14% και ναυτία 11%). Το κυριότερο μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος (~ 1200 δολάρια/φιαλίδιο που περιέχει 1,5 gr). Στην Ελλάδα διατίθεται μόνο από το Κέντρο Δηλητηριάσεων. Χορηγείται δόση φόρτισης 15 mg/KgΣΒ, ακολούθως δόσεις 10 mg/KgΣΒ ανά 12 ώρες για 4 δόσεις και εν συνεχεία 15 mg/KgΣΒ ανά 12 ώρες, μέχρι να επιτευχθούν οι θεραπευτικοί στόχοι που προαναφέρθηκαν. Το φάρμακο αραιώνεται σε 100 ml ορού D/W 5% ή NaCl 0,9% και χορηγείται αργά ΕΦ σε 30 λεπτά. Προθύστερα αναφέρεται ότι η φομεπιζόλη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση και χρειάζεται αύξηση της συχνότητας των δόσεων (ανά 4 ώρες κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μία δόση επί πλέον με



την είσοδο στην αιμοκάθαρση αν >6 ώρες από την τελευταία δόση και 50% της δόσης στο τέλος της αιμοκάθαρσης, αν τοποθετείται χρονικά 1-3 ώρες από την τελευταία δόση και πλήρη δόση αν >3 ώρες από την τελευταία δόση)<sup>[15]</sup>.

Η θεραπεία με αιθανόλη, αν και εφαρμόστηκε για πολλά χρόνια, δεν είναι απαλλαγμένη προβλημάτων. Η διατήρηση σταθερών επιπέδων αιθανόλης στο αίμα (προϋπόθεση αποτελεσματικής και συνεχούς αναστολής της αλκοολικής δεϋδρογενάσης) απαιτεί συχνές μετρήσεις και διαρκή αναπροσαρμογή του ρυθμού έγχυσης. Η κατάσταση μέθης στη οποία διατηρείται ο ασθενής κατά τη θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών<sup>[3]</sup>.

Στη περίπτωση που η θεραπεία με αιθανόλη είναι μοναδική λύση, λόγω ελλείψεως φομεπιζόλης, χορηγείται ΕΦ διάλυμα 10% (κατ' όγκον) ή δίνονται από το στόμα υψηλής περιεκτικότητας (43%) αλκοολούχα ποτά (πάντα ενδονοσοκομειακά). Τα επίπεδα αιθανόλης στον ορό πρέπει να διατηρούνται στα 100 mg/dl<sup>[2,3]</sup>.

Το παρακάτω θεραπευτικό σχήμα αποτελεί ένα οδηγό έναρξης της θεραπείας, ενώ η δοσολογία θα τροποποιείται προς επίτευξη των επιπέδων-στόχου. Όπως έχει προαναφερθεί, οι χρόνιοι αλκοολικοί έχουν αυξημένα επίπεδα αλκοολικής δεϋδρογενάσης και χρειάζονται υψηλότερους ρυθμούς χορήγησης αιθανόλης, καθώς μεταβολίζεται ταχύτερα. Δίπλα στις δόσεις που καταγράφονται, οι αριθμοί στην παρένθεση αντιστοιχούν στους ισοδύναμους όγκους χορήγησης, ο πρώτος ΕΦ διαλύματος αιθανόλης 10% κατ' όγκο και ο δεύτερος διαλύματος αιθανόλης 43% κατ' όγκο, για χορήγηση από το στόμα.

Δόση φόρτισης: 0,6-1 gr/KgΣΒ (7,6-12,6 ml/KgΣΒ ή 1,8-3 ml/KgΣΒ) σε 1 ώρα

Δόση συντήρησης:

α) Σε μη αλκοολικούς: 66 mg/KgΣΒ/ώρα (0,83 ml/KgΣΒ/ώρα ή 0,2 ml/KgΣΒ/ώρα)

β) σε αλκοολικούς: 154 mg/KgΣΒ/ώρα (1,96 ml/KgΣΒ/ώρα ή 0,46 ml/KgΣΒ/ώρα)

Δόση συντήρησης κατά την διάρκεια αιμοκάθαρσης:

α) Σε μη αλκοολικούς: 169 mg/KgΣΒ/ώρα (2,13 ml/KgΣΒ/ώρα ή 0,5 ml/KgΣΒ/ώρα)

β) σε αλκοολικούς: 257 mg/KgΣΒ/ώρα (3,26 ml/KgΣΒ/ώρα ή 0,77 ml/KgΣΒ/ώρα)<sup>[16]</sup>.

Αντί να αυξηθεί η δόση συντήρησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μπορεί να εμπλουτιστεί το τελικό διάλυμα αιμοκάθαρσης, με προσθήκη αιθανόλης (λ.χ. τελικό διάλυμα με περιεκτικότητα αιθανόλης 100 mg/dl επιτυγχάνεται με

συνεχή έγχυση αιθανόλης 95% με ροή 40 ml/ώρα, με τη βοήθεια αντλίας στο σωλήνα που μεταφέρει το τελικό διάλυμα στο φίλτρο με ροή 500 ml/min<sup>[17]</sup>).

Η αιμοκάθαρση είναι η καλύτερη μέθοδος για την γρήγορη απομάκρυνση της κυκλοφορούσης μεθανόλης αλλά και των τοξικών μεταβολιτών και ο ρόλος της είναι θεμελιώδης στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή τοξικότητα από μεθανόλη<sup>[1,2,3]</sup>. Αν και η κάθαρση του μυρμηκικού οξέος είναι μικρότερη απ' αυτή της μεθανόλης, ο όγκος κατανομής του είναι πολύ μικρότερος από της μεθανόλης. Έτσι ο χρόνος ημιζωής του στο πλάσμα είναι μικρότερος απ' αυτόν της μεθανόλης σε αιμοκαθαίρομενο ασθενή<sup>[2]</sup>.

Απόλυτη ένδειξη για άμεση αιμοκάθαρση είναι η βέβαιη κατανάλωση μεθανόλης, που συνδυάζεται με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις<sup>[1,2,3]</sup>:

-Μεταβολική οξέωση, ανεξάρτητα από τα επίπεδα μεθανόλης

-Υψηλά επίπεδα μεθανόλης ορού (>50 mg/dl), εκτός εάν το pH του αρτηριακού αίματος είναι πάνω από 7,3

-Απόδειξη αμφιβληστροειδικής βλάβης.

Θεραπεία με αιμοκάθαρση συστήνεται επίσης σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ανεξήγητη σοβαρή ΜΟ αυξημένου ΧΑ, σημαντικό ΩΧ και σοβαρή υποψία χρήσης μεθανόλης. Για ασθενείς που έχουν παρουσιαστεί νωρίς και δεν είναι οξεωτικοί, αλλά εκτιμάται σημαντική πρόσληψη μεθανόλης και έχει αρχίσει θεραπεία αναστολής της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (με συνέπεια μεγάλη επιβράδυνση της απομάκρυνσης της μεθανόλης, όπως έχει προαναφερθεί), η αιμοκάθαρση συνιστάται για μείωση του συνολικού φορτίου μεθανόλης, με σκοπό τη βράχυνση του απαιτούμενου χρόνου αντιδότησης<sup>[1,12]</sup>. Όταν η χρήση μεθανόλης είναι αβέβαιη, η αναβολή της αιμοκάθαρσης μέχρι την εμφάνιση ή την επιδείνωση ήπιας προϋπάρχουσας οξέωσης φαίνεται λογική προσέγγιση.

Η αιμοκάθαρση πρέπει να είναι υψηλής απόδοσης (φίλτρο με υψηλό ΚοΑ και ροή αίματος >300 ml/min), με διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> και να διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση του pH στο φυσιολογικό και μείωση των επιπέδων μεθανόλης κάτω από 25 mg/dl<sup>[1,3]</sup> (εγρήγορη για αποφυγή υποκαλιαιμίας, υποφωσφαταιμίας-αναγκαία αναπλήρωση)<sup>[18]</sup>.

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική στην απομάκρυνση της μεθανόλης<sup>[2,3]</sup>.

Φυλλικό οξύ πρέπει να χορηγείται σ' όλους τους ασθενείς που θεραπεύονται με αντίδοτο, υπό τη μορφή φυλινικού οξέος (Leukonorin) 50 mg ΕΦ κάθε 6 ώρες<sup>[3,19]</sup>, προς διευκόλυνση της τελικής μετατροπής του μυρμηκικού οξέος σε

CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O. Ιδιαίτερα οι αλκοολικοί ασθενείς συχνά έχουν κακή θρέψη και εκμεταλλεύονται το φυλλικό οξύ αναποτελεσματικά, επιβραδύνοντας δυνητικώς την απομάκρυνση του μυρμηκικού οξέος<sup>[2]</sup>.

#### 1.4. Βιβλιογραφία

1. 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.
2. Palmer BF, Narins RG, Yee J. Clinical acid–base disorders. Chapter 2.6, Vol 1, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3<sup>rd</sup> Edition 2005.
3. Sivilotti MLA, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol intoxication. *UpToDate* 15.2, 2007.
4. d’Alessandro A, Osterloh JD, Chuwers P, et al. Formate in serum and urine after controlled methanol exposure at the threshold limit value. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 178.
5. Kerns W, 2<sup>nd</sup>, Tomaszewski C, McMartin K, et al. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 137.
6. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 157.
7. Rose BD. Osmolal gap. *UpToDate* 15.2, 2007.
8. Halperin ML, Golstein MB. Metabolic Acidosis. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology*, Chapter 3, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999.
9. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309.
10. Bennett IL, et al. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 1953; 32: 431.
11. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 424.
12. Burns MJ, Gaudins A, Aaron CK, et al. Treatment of methanol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 829.
13. Bekka R, Borron SW, Astier A, et al. Treatment of methanol and isopropanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 59.
14. 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.

15. Fomepizole: Drug information, Lexi-comp. UpToDate 15.2, 2007.

16. Ethanol: Drug information, Lexi-comp. UpToDate 15.2, 2007.

17. Chow MT, Di Silvestro VA, Yung CY, et al. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 568.

18. Dorval M, Pichette V, Cardinal J, et al. The use of an ethanol- and phosphate-enriched dialysate to maintain stable serum ethanol levels during haemodialysis for methanol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1774.

19. Ghosh A, Boyd R. Leucovorin (calcium folinate) in "antifreeze" poisoning. *Emerg Med J* 2003; 20: 466.

## 2. Μεταβολική οξέωση από παραλδεύδη

Η παραλδεύδη (γνωστή και ως παρακεταλδεύδη, s-τριμεθυλτριοξυμεθυλένιο και 2,4,6-τριμεθυλ-1,3,5-τριοξάνιο, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>) είναι ένας χαμηλού μοριακού βάρους (MB=132) κυκλικός πολυαιθέρας πολυμερισμένης ακεταλδεύδης<sup>[1]</sup>. Είναι άχρωμο υγρό με έντονη, δυσάρεστη οσμή. Αποσυντίθεται αυτόματα, όταν αποθηκεύεται απροστάτευτη από φως και αέρα και αποκτά καφέ χρώμα, αναδύοντας οσμή όξους (οξικού οξέος). Είναι ελάχιστα διαλυτή στο H<sub>2</sub>O, ενώ πολύ διαλυτή στην αιθανόλη. Αντιδρά γρήγορα με τα περισσότερα πλαστικά και ελαστικά (περιέχεται σε γυάλινα δοχεία και χρησιμοποιούνται μόνο γυάλινες σύριγγες). Η χρήση της παραλδεύδης εισήχθη στην κλινική πράξη στη Μεγάλη Βρετανία, από τον Ιταλό γιατρό Vincenzo Cervello το 1882. Προκαλεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αλλά γρήγορα αποδείχθηκε αποτελεσματική κατά των σπασμών. Είναι από τα πιο ασφαλή υπνωτικά και δινόταν τακτικά κατά την κατάκλιση σε ψυχιατρικά νοσοκομεία και γηριατρικά τμήματα μέχρι το 1960. Μπορεί να δοθεί από το στόμα, παρεντερικά ή από το ορθό. Ασχέτως της οδού χορήγησης, περίπου 30% της συνολικής δόσης αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Η υπόλοιπη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ. Στα ούρα εμφανίζεται ελάχιστη ή καθόλου. Καταβολίζεται διαδοχικά σε ακεταλδεύδη, οξικό οξύ και τελικά, σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O. Η ηπατική νόσος καθυστερεί αυτή την οξειδωση. Παρά την θεραπευτική χρήση της παραλδεύδης για πάνω από έναν αιώνα, οξέωση σχετιζόμενη με παραλδεύδη αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά κατά τη

δεκαετία του 1950. Η τοξικότητα τυπικά εκδηλωνόταν σε ασθενείς που καταναλώναν μεγάλη ποσότητα αιθανόλης, οι οποίοι συχνά ήταν εξαρτημένοι και από παραλδεΐδη. Θεωρείται ότι η ανάπτυξη ανοχής στην κατασταλτική δράση της παραλδεΐδης επέτρεπε στους ασθενείς να μένουν σε εγρήγορση ενώ συνέχιζαν την κατανάλωση<sup>[1]</sup>.

Τα συμπτώματα που εμφανίζουν ασθενείς με δηλητηρίαση από παραλδεΐδη είναι ναυτία και έμετοι, κοιλιακό άλγος και λήθαργος. Οι περισσότεροι έχουν καταναλώσει σημαντική ποσότητα παραλδεΐδης, μέχρι την άφιξή τους στο νοσοκομείο και παρουσιάζονται με την χαρακτηριστική, ανεπίδεκτη παρεξηγήσεως, αποκρουστική οσμή του φαρμάκου στην απόπνοια<sup>[1]</sup>.

Τα ευρήματα περιλαμβάνουν ήπια ή μέτρια αφυδάτωση, υπόταση, υπέρπνοια (αναπνοή Kussmaul) και πιθανώς μέλαινα ή καφεοειδείς εμέτους. Οι πνεύμονες είναι συνήθως καθαροί στην ακρόαση, αλλά έχει περιγραφεί και μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που οφείλεται στην παραλδεΐδη (μετά από ΕΦ χορήγηση)<sup>[1]</sup>.

Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν υπερκαλιαιμία, εντυπωσιακή λευκοκυττάρωση και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, ενώ αναφέρεται επίσης αυξημένο ΩΧ<sup>[2,3]</sup>. Το υπεύθυνο οξύ δεν έχει ταυτοποιηθεί, ενώ έχουν αποκλειστεί το οξικό, το πυροσταφυλικό, το γαλακτικό και η ανιχνεύσιμη κετόνη, το ακετοξικό. Είναι πολύ πιθανό ότι οξέωση από β-υδροξυβουτυρικό είναι η αιτία του αυξημένου ΧΑ<sup>[1]</sup>.

Η οξειδωση της παραλδεΐδης παράγει αυξημένα επίπεδα NADH, που κατά σειρά επάγουν την μετατροπή του ακετοξικού σε β-υδροξυβουτυρικό<sup>[1]</sup> (με αναγωγή της β-αλδεϋδικής ομάδας του ακετοξικού, που γίνεται με κατανάλωση NADH)<sup>[4]</sup>. Το β-υδροξυβουτυρικό δεν αντιδρά με νιτροπρωσσικό (acetest), που χρησιμοποιείται για την απόδειξη κετοναϊμίας ή κετονουρίας και η διάγνωση συγκαλύπτεται (με προσθήκη μερικών σταγόνων H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε δείγμα ούρων, το β-υδροξυβουτυρικό μετατρέπεται μη ενζυματικά σε ακετοξικό, το οποίο είναι ανιχνεύσιμο από την θετική αντίδραση με νιτροπρωσσικό<sup>[4]</sup>). Μέχρι πρόσφατα, δεν αναφέρθηκαν περιστατικά οξέωσης σχετιζόμενα με παραλδεΐδη, για πάνω από μία 10ετία, ενώ η οντότητα της οξέωσης από β-υδροξυβουτυρικό αναγνωρίστηκε κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου. Η παλιότερη βιβλιογραφία πρότεινε ότι η οξέωση με αυξημένο ΧΑ ήταν το αποτέλεσμα κατανάλωσης οξικού οξέος που σχηματίστηκε από αποσυντεθείσα παραλδεΐδη. Όμως, όταν σε σκύλους δόθηκε φρέσκια και αποσυντεθειμένη παραλδεΐδη, δεν υπήρξε διαφορά στην οξέωση με αυξημένο ΧΑ που αναπτύχθηκε. Παρά την προταθείσα συσσώρευση β-υδροξυβουτυρικού, ως το μη μετρήσιμο ανιόν, που δεν δίνει θετική αντίδραση

νιτροπρωσσικού, ένας ασθενής μπορεί να δείξει θετικές κετόνες στον ορό. Υπενθυμίζεται ότι η ακεταλδεύδη δίνει ψευδώς θετική αντίδραση νιτροπρωσσικού (ψευδοκέτωση), γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν αξιολογείται η κετοναιμία<sup>[1]</sup>.

Εάν αναπτυχθεί οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφροσωληναριακής οξέωσης που συνδέεται με την παραλδεύδη<sup>[1]</sup>. Επιπρόσθετα με τα προβλήματα από την οξέωση και το πνευμονικό οίδημα, η κλινική πορεία της δηλητηρίασης με παραλδεύδη μπορεί να επιπλακεί και με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Η θεραπεία κατευθύνεται στη διόρθωση της οξέωσης και της υπότασης που προκαλούνται από την δηλητηρίαση με παραλδεύδη και περιλαμβάνει ΕΦ χορήγηση NaCl 0,9 % για αναπλήρωση των υγρών και χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> για διόρθωση της οξυαιμίας<sup>[1]</sup>. Δεν έχει αποδειχθεί απομάκρυνση της παραλδεύδης με αιμοκάθαρση, όμως αυτή μπορεί να απαιτηθεί για την αντιμετώπιση υπερφόρτωσης όγκου από την χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> σε σοβαρά οξεωτικούς, ολιγουρικούς ασθενείς.

## 2.1. Βιβλιογραφία

1. Palmer BF, Narins RG, Yee J. Clinical acid-base disorders. Chapter 2.6, Vol 1, Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3<sup>rd</sup> Edition 2005.
2. Sivilotti MLA, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol intoxication. UpToDate 15.2, 2007.
3. Rose BD. Osmolal gap. UpToDate 15.2, 2007.
4. Rose BD. Alcoholic and fasting ketoacidosis. UpToDate 15.2, 2007.





**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 4<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-II**

**Πρόεδροι:** Β. Βαργεμέζης, Ν. Ζουμπαρίδης

**Μεταβολική οξέωση αιθυλενογλυκόλης και υπερδοσολογίας σαλικυλικών**

Χ. Συργκάνης

**Μεταβολική οξέωση λήψης οξέων ή προδρόμων οξέων**

**Μεταβολική οξέωση αυξημένης ενδογενούς παραγωγής**

Κ. Κατωπόδης

**Νεφρική αδυναμία απομάκρυνσης οξέων**

Α. Ανδρίκος

**Απώλεια διπτανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ)**

Ε. Καλογιαννίδου

**Παραδείγματα - Σχόλια**

Φ. Χριστίδου - Γ. Φιλντίσης

## Δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη και σαλικυλικά

Δρ Χ. Συργκάνης,  
Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος, ΓΝ Βόλου

Οι δηλητηριάσεις από μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη και ισοπροπανόλη έχουν μεγάλη νοσηρότητα και σημαντική θνητότητα. Η τοξικότητα από τις αλκοόλες αυτές είναι θεραπεύσιμη, εάν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και γρήγορα, επειδή έχουν μικρό όγκο κατανομής, λόγω της έλλειψης σύνδεσης με πρωτεΐνες και εξαιτίας της ταχείας εξισορρόπησης με τον ενδαγγειακό χώρο, ιδανικά χαρακτηριστικά για εύκολη απομάκρυνσή τους με την αιμοκάθαρση. Εκτός από την αιμοκάθαρση πρόσφατες πρόοδοι έχουν αυξήσει τα διαθέσιμα μέσα αποτελεσματικής αντιμετώπισης των δηλητηριάσεων αυτών.

### 1. Αιθυλενογλυκόλη (ΑΘΓ)

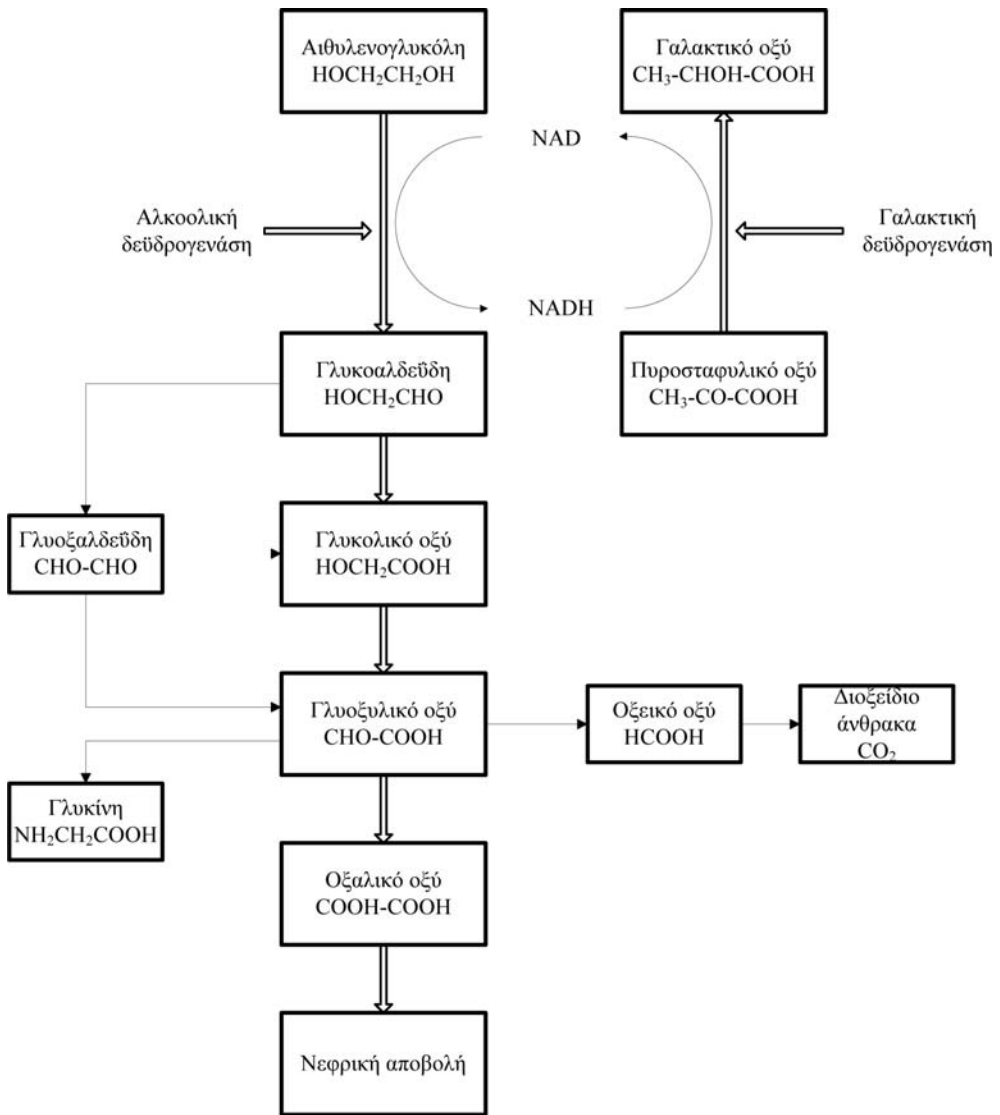
Η ΑΘΓ είναι μία γλυκιά υδατοδιαλυτή διϋδρική αλκοόλη ( $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ) με αντιψυκτικές ιδιότητες. Βρίσκεται σε διάφορα προϊόντα και αποτελεί σύνηθες συστατικό των αντιψυκτικών, των υγρών των φρένων και διαλυτικό στις βιομηχανίες. Λόγω της γλυκιάς της γεύσης και της δυνατότητάς της να προκαλέσει μέθη, χρησιμοποιείται μερικές φορές, από αλκοολικούς, ως υποκατάστατο της αιθανόλης. Επίσης, μπορεί να την καταπιεί τυχαία κάποιο παιδί ή να χρησιμοποιηθεί ως μέσο απόπειρας αυτοκτονίας από μεγαλύτερους. Το γεγονός αυτό αποτελεί το 0,3 % όλων των δηλητηριάσεων από τοξικές ουσίες και το 3 % απ' όλους τους θανάτους που οφείλονται σε δηλητηριάσεις. Στις ΗΠΑ το 1998 αναφέρθηκαν 6281 περιπτώσεις έκθεσης σε ΑΘΓ και απ' αυτές 27 κατέληξαν σε θάνατο<sup>1</sup>, ενώ το 2001 καταγράφηκαν 5833 περιπτώσεις από τις οποίες κατέληξαν σε θάνατο οι 33<sup>2</sup>.

Εκτιμάται ότι 100 ml (1,4 ml/KgBΣ) είναι η ελάχιστη θανατηφόρα δόση για ενήλικες, αν και επέζησαν ασθενείς και με κατάποση πάνω από 2000 ml. Οι Johnson και συν. ανέφεραν περίπτωση ασθενούς που επέζησε μετά από κατάποση 3000 ml μετά από έγκαιρη και ταχεία αντιμετώπιση με αιμοκάθαρση και ενδοφλέβια (ΕΦ) έγχυση αιθανόλης. Τα επίπεδα της ΑΘΓ στο ορό βρέθηκαν στα 1889 mg/dl<sup>3</sup>. Υπάρχουν ωστόσο κι άλλες παρόμοιες περιπτώσεις<sup>4,5</sup>.

### 1.1. Φαρμακοκινητική

Η ΑΘΓ φτάνει στο μέγιστο επίπεδο στον ορό 2-4 ώρες μετά την κατάποση. Είναι υδατοδιαλυτή, έχει  $MB=62$  και έχει έναν όγκο κατανομής ίσο μ' αυτό του ολικού σωματικού  $H_2O$  (0,6 L/KgΣΒ). Η ΑΘΓ οξειδώνεται από την αλκοολική δεϋδρογενάση με την παρουσία του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης ( $NAD^+$ ) σε γλυκοαλδεϋδη, η οποία γρήγορα οξειδώνεται σε γλυκολικό άλας<sup>6</sup>. Στον Πίνακα 1 φαίνεται ο μεταβολισμός της ΑΘΓ στα τελικά της προϊόντα.

Η αιθανόλη και η φομεπιζόλη (4-μεθυλπυραζόλη) επιβραδύνουν τον μεταβολισμό της ΑΘΓ αναστέλλοντας τη δράση της αλκοολικής δεϋδρογενάσης. Το γλυκολικό άλας είναι τοξικός μεταβολίτης της ΑΘΓ και ευθύνεται για το 96% της μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) με αυξημένο χάσμα ανιόντων-ΧΑ<sup>7</sup>. Κάποιο μέρος της οξέωσης προέρχεται από την παραγωγή του γαλακτικού οξέος και οφείλεται στην αναγωγή του  $NAD^+$  σε αναχθέντα τύπο ( $NADH$ ), ο οποίος προάγει τη μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε γαλακτικό (Πίνακας 1). Χωρίς θεραπεία ο χρόνος ημιζωής της ΑΘΓ είναι 3-8 ώρες. Η αιθανόλη σε συγκεντρώσεις 100 mg/dl παρατείνει το χρόνο ημιζωής σε 15-20 ώρες. Σε μία μελέτη χρησιμοποιήθηκε η φομεπιζόλη ως αναστολέας της αλκοολικής δεϋδρογενάσης, σε δηλητηρίαση από ΑΘΓ. Συγκεκριμένα χορηγήθηκε φομεπιζόλη σε 19 ασθενείς με δηλητηρίαση από ΑΘΓ και επίπεδα στον ορό μεγαλύτερα των 20 mg/dl. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι μία δόση φόρτισης 5 mg/KgΣΒ φομεπιζόλης και στη συνέχεια 10 mg/KgΣΒ κάθε 12 ώρες αναστέλλει επαρκώς τον μεταβολισμό της ΑΘΓ και αυξάνει τον χρόνο ημιζωής σε 20 ώρες<sup>8</sup>.



**Πίνακας 1:** Μεταβολισμός αιθυλενογλυκόλης

## 1.2. Κλινική εικόνα

Η κλινική πορεία της δηλητηρίασης από ΑΘΓ μπορεί να διαιρεθεί σε 3 στάδια. Το πρώτο στάδιο συμβαίνει σε λιγότερο από 1 ώρα από την κατάποση της ΑΘΓ και χαρακτηρίζεται από καταστολή της διανοητικής κατάστασης, υπνηλία, απώλεια προσανατολισμού, αλυσμό (ανησυχία με κινητικές ή ψυχικές διαταραχές), παρόμοια της δηλητηρίασης από αιθυλική αλκοόλη (οινόπνευμα). Σε σοβαρή δηλητηρίαση μπορεί σ' αυτή τη φάση να προστεθούν νυσταγμός, πάρεση

οφθαλμών, μυοκλονίες, ήπια αύξηση θερμοκρασίας, λευκοκυττάρωση, κώμα, εστιακοί ή γενικευμένοι σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Αυτό το στάδιο διαρκεί περίπου 12 ώρες, καθώς η ΑΘΓ οξειδώνεται σε γλυκοαλδεϋδη και γλυκολικό άλας<sup>9</sup>.

Κατά το δεύτερο στάδιο το γλυκολικό άλας ασκεί τοξική επίδραση στο καρδιο-αναπνευστικό σύστημα. Σε σοβαρού βαθμού δηλητηρίαση, οι ασθενείς αναπτύσσουν οξέωση, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων<sup>8</sup>. Στα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνονται υπέρταση, ταχυκαρδία, δύσπνοια, ταχύπνοια και αναπνοή Kussmaul λόγω της ΜΟ.

Ο χρόνος έναρξης αυτού του σταδίου εξαρτάται από τον μεταβολισμό της ΑΘΓ σε γλυκολικό άλας και συνήθως αρχίζει 12 ώρες μετά την κατάποση, αλλά μπορεί να καθυστερήσει με την ταυτόχρονη πρόσληψη οινοπνεύματος. Ανασκοπώντας δεδομένα από το Σύστημα Επιτήρησης Τοξικής Έκθεσης (Toxic Exposure Surveillance System) προκύπτει ότι οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν σ' αυτό το στάδιο<sup>1</sup>.

Το τελευταίο στάδιο συμβαίνει 24-72 ώρες μετά την κατάποση και χαρακτηρίζεται από οσφυϊκό άλγος, αιματουρία, λευκωματουρία, οξεία σωληναριακή νέκρωση με ολιγουρία ή ανουρία, υπασβεστιαϊμία και νεφρική ανεπάρκεια. Η ιστολογική διάγνωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από κενοδοπιώδη εκφύλιση των εγγύς σωληναριακών κυττάρων σε συνδυασμό με ενδοσωληναριακή παρουσία διπλοθλαστικών οξαλικών κρυστάλλων. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου η παραγωγή των οξαλικών οδηγεί σε καθίζηση του οξαλικού ασβεστίου στους νεφρούς και σ' άλλους ιστούς και σε υπασβεστιαϊμία. Η προσβολή των νεφρών οφείλεται πιθανώς σε συνδυασμό υδρονέφρωσης από κρυστάλλους οξαλικού ασβεστίου και από άμεση τοξική επίδραση των μεταβολιτών της ΑΘΓ στους νεφρούς. Οι περισσότερες νεφρικές βλάβες είναι αναστρέψιμες και οι νεφροί επανακτούν τη λειτουργία τους, γεγονός που μπορεί να πάρει λίγους μήνες (αποτελεί τον κανόνα), ακόμη και μετά από ανουρία<sup>10</sup>.

Μικρή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ επιπέδων ΑΘΓ ορού και κλινικής έκβασης. Πράγματι, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζονται μετά την έναρξη της πτώσης των επιπέδων της ΑΘΓ στον ορό και τη μετατροπή της ΑΘΓ σε τοξικούς μεταβολίτες. Υπάρχει καλύτερη συσχέτιση μεταξύ pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ορού ή επιπέδων γλυκολικού άλατος και κλινικής έκβασης. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς

που δεν εμφάνισαν οξέωση ή δεν είχαν υψηλά επίπεδα γλυκολικού και αντιμετωπίστηκαν με φορμεπιζόλη είχαν καλή έκβαση<sup>8,11</sup>.

### 1.3. Εργαστηριακά ευρήματα

Η δηλητηρίαση από ΑΘΓ χαρακτηρίζεται από οξέωση με αυξημένο ΧΑ και ωσμωτικό χάσμα (ΩΧ), όπως και υπασβεστιαιμία. Το ΧΑ οφείλεται, τόσο στην παραγωγή του γλυκολικού οξέος, όσο και στο γαλακτικό οξύ, που προκύπτει από το πυροσταφυλικό οξύ, λόγω της αναγωγής του NAD<sup>+</sup> σε NADH κατά τη διάρκεια της οξειδωσης της ΑΘΓ. Ένας ασθενής μπορεί να μην παρουσιάσει οξέωση αμέσως μόλις λάβει την ΑΘΓ και πριν αυτή μετατραπεί σε γλυκολικό, γιατί το ΧΑ αυξάνεται καθώς μεταβολίζεται η ΑΘΓ. Η ΑΘΓ επειδή είναι ωσμωτικά δραστικό μόριο και έχει ένα σχετικά μικρό μοριακό βάρος θα σχηματίσει επίσης ένα ΩΧ. Το ΩΧ είναι η διαφορά που προκύπτει όταν από τη μετρούμενη ωσμωτική πίεση (ΜΩΠ) αφαιρέσουμε την υπολογιζόμενη ωσμωτική πίεση (ΥΩΠ)<sup>12</sup>, ΩΧ=ΜΩΠ-ΥΩΠ.

Υπάρχουν διάφορες εξισώσεις υπολογισμού της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) του ορού, όπου η κάθε μία δίνει ελαφρώς διαφορετικές τιμές. Μία εξίσωση που εύκολα χρησιμεύει στον υπολογισμό της ΩΠ είναι η ακόλουθη:

$$\Omega\text{Π}=2x(\text{Na}^+) + \text{Γλυκόζη (mg/dl)}/18 + \text{Ουρία(mg/dl)}/6 + \text{Αιθανόλη (mg/dl)}/4,6$$

Το ΩΧ είναι χρησιμότερο επειδή μπορεί να προσδιοριστεί γρήγορα και αποτελεί ένδειξη για μία δηλητηρίαση. Ένα ΩΧ μεγαλύτερο από 10 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O δηλώνει δηλητηρίαση με ΑΘΓ, μεθανόλη, ισοπροπανόλη, αιθυλενικό οξείδιο ή ακετόνη<sup>13</sup>. Στα αρχικά στάδια, καθώς η ΑΘΓ μεταβολίζεται σε γλυκοαλδεύδη, αυξάνει η ΩΠ και το ΩΧ, ενώ αργότερα μειώνεται το ΩΧ, επειδή αυξάνει το γλυκολικό οξύ που δεν συνεισφέρει στο ΩΧ, ενώ αντίθετα αυξάνει το ΧΑ. Συνεπώς, ασθενείς που εμφανίζονται αργοπορημένα μετά μία κατάποση αιθυλενογλυκόλης, μπορεί να έχουν φυσιολογικό ΩΧ. Το ΩΧ βέβαια δεν είναι ευαίσθητο και ειδικό, ώστε να αποτελεί μία ιδανική δοκιμασία ελέγχου για δηλητηριάσεις. Αν και η παρουσία ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και αυξημένο ΩΧ δηλώνουν δηλητηρίαση από ΑΘΓ, ωστόσο αυτό δεν είναι ειδικό γιατί μπορεί να παρατηρηθεί και σ' άλλες καταστάσεις όπως δηλητηρίαση από μεθανόλη, αλκοολική κετοξέωση, διαβητική κετοξέωση, νεφρική ανεπάρκεια και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Σε δηλητηρίαση από ΑΘΓ, τα επίπεδα του δηλητηρίου στον ορό μπορεί να εκτιμηθούν πολλαπλασιάζοντας το ΩΧ με το 6,2. Ένας άλλος παράγοντας που μειώνει την ευαισθησία του ΩΧ είναι η σημαντική διακύμανση στο φυσιολογικό ΩΧ στο γενικό πληθυσμό. Πράγματι, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ένα αυξημένο ΩΧ, το οποίο είναι ακόμη και πιο κάτω από 10 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O<sup>14</sup>.

Έτσι, ένα αυξημένο ΩΧ δηλώνει δηλητηρίαση από ΑΘΓ, αλλά κι αν είναι φυσιολογικό δεν την αποκλείει. Από την άλλη πλευρά το ΩΧ μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένο. Ασθενείς που βρίσκονται σε βαριά κατάσταση (μονάδα εντατικής θεραπείας) μπορεί να έχουν αυξημένο ΩΧ, λόγω των ενδογενών ουσιών όπως είναι τα αμινοξέα. Ασθενείς με υπερλιπιδαιμία ή υπερπρωτεϊναιμία θα έχουν ψευδή υπονατρίαμία που οδηγεί σε αύξηση του χάσματος. Επίσης, στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει μία συσσώρευση ωσμωτικά δραστικών ουσιών<sup>9</sup>.

Τα ούρα μπορεί να περιέχουν δύο τύπους κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου σε δηλητηρίαση με ΑΘΓ. Ο μονοϋδρικός τύπος επιμήκους σχήματος, ως αλτήρας, είναι ο συχνότερος, αλλά ο διϋδρικός τύπος σχήματος οκταέδρου, ως πυραμίδα, είναι ειδικότερος για δηλητηρίαση από ΑΘΓ. Ασθενείς που έλαβαν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης C ή τροφές πλούσιες σε ουρικά άλατα, μπορεί να έχουν κρυστάλλους μονοϋδρικού τύπου οξαλικού ασβεστίου στα ούρα τους. Ο διϋδρικός τύπος απαιτεί μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οξαλικών για να σχηματιστεί και επομένως είναι πιο ενδεικτικός της δηλητηρίασης από ΑΘΓ<sup>7</sup>.

#### 1.4. Θεραπεία

Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει προστασία της αναπνευστικής οδού, υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος, διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών και έλεγχο των σπασμών. Χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> ενδείκνυται σε ασθενείς με pH κάτω του 7,3. Γενικά, δεν απαιτείται αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπασβεστιαμίας, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου. Οι σπασμοί που μπορεί να οφείλονται στην υπασβεστιαμία θα πρέπει αρχικά να αντιμετωπίζονται με μυοχαλαρωτικά. Δεν υπάρχει λόγος χρήσης ενεργού άνθρακα, καθαρτικών ή γαστρική πλύση σε δηλητηρίαση με ΑΘΓ. Σε αλκοολικούς ασθενείς ή ασθενείς με κακή θρέψη θα πρέπει να χορηγείται θειαμίνη και πυριδοξίνη.

Σήμερα, χρησιμοποιούνται δύο αντίδοτα που αναστέλλουν το μεταβολισμό της ΑΘΓ. Κατά την Αμερικάνικη Ακαδημία Κλινικής Τοξικολογίας (AACT=American



Academy of Clinical Toxicology) τα κριτήρια θεραπείας δηλητηρίασης από ΑΘΓ με κάποιο αντίδοτο είναι, επίπεδα ΑΘΓ στο πλάσμα μεγαλύτερα των 20 mg/dl (3 mmol/L) ή τεκμηριωμένο ιστορικό πρόσφατης λήψης (ώρες) τοξικής ποσότητας ΑΘΓ και ΩΧ μεγαλύτερο των 10 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O ή ιστορικό ή κλινική υπόνοια δηλητηρίασης με ΑΘΓ και δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω, δηλαδή pH αίματος <7,3, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> αίματος <20 mEq/L (20 mmol/L), ΩΠ > 10 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O, παρουσία οξαλικών κρυστάλλων στα ούρα<sup>15</sup>.

Η αιθανόλη χρησιμοποιήθηκε ως ένας αναστολέας της αλκοολικής δεϋδρογενάσης σε δηλητηρίαση με ΑΘΓ για 50 χρόνια, αλλά δεν εγκρίθηκε από τον FDA των ΗΠΑ. Η συνήθης δόση φόρτισης είναι 0,6 g αιθανόλης/KgΣΒ και στη συνέχεια σταθερή έγχυση για να διατηρεί στο αίμα επίπεδα αλκοόλης μεταξύ 100 και 200 mg/dl. Η μέση δόση συντήρησης είναι 100 mg/KgΣΒ/ώρα, αλλά είναι σημαντικά υψηλότερη για αλκοολικά άτομα και για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα επίπεδα αλκοόλης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 1-2 ώρες μέχρι να φθάσουν βαθμιαία στα επιθυμητά και μετά κάθε 2-4 ώρες. Οι πιθανές παρενέργειες της αιθανόλης είναι καταστολή του ΚΝΣ, υπογλυκαιμία, καταστολή του αναπνευστικού και εισρόφηση.

Η φομεπιζόλη πρόσφατα εγκρίθηκε από τον FDA ως ένα αντίδοτο σε δηλητηρίαση από ΑΘΓ. Η χρήση της, σε σχέση με την αιθανόλη, έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Είναι ευκολότερη στη χορήγησή της με πιο προβλέψιμη κινητική και ως εκ τούτου δεν απαιτείται έλεγχος των επιπέδων της στο αίμα. Επιπλέον, έχει λιγότερες παρενέργειες και δεν προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ. Τελικά, αρκετοί ασθενείς που αντιμετωπίζονται με φομεπιζόλη δεν απαιτούν παρακολούθηση σε ΜΕΘ εάν είναι κατά τα άλλα σταθεροποιημένοι<sup>11</sup>. Η φομεπιζόλη πρέπει να δίνεται σε δόση εφόδου 15 mg/KgΣΒ και ακολούθως σε 10 mg/KgΣΒ κάθε 12 ώρες για 48 ώρες. Μετά 48 ώρες, η δόση αυξάνεται σε 15 mg/KgΣΒ κάθε 12 ώρες. Η φομεπιζόλη πρέπει να συνεχίζεται έως ότου τα επίπεδα της ΑΘΓ στον ορό είναι <20 mg/dl και ο ασθενής γίνει ασυμπτωματικός με φυσιολογικό pH. Η φομεπιζόλη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση και γι' αυτό απαιτείται να χορηγείται σε δόσεις κάθε 4 ώρες κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης<sup>16</sup>.

### 1.4.1. Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση είναι πολύ αποτελεσματική στην κάθαρση της ΑΘΓ και των μεταβολιτών της. Ο ρυθμός κάθαρσης της ΑΘΓ κυμαίνεται μεταξύ 200-250 cm<sup>3</sup>/min ανάλογα με το φίλτρο και τη ροή αίματος. Το γλυκολικό, που είναι ο κυριότερος μεταβολίτης, έχει χρόνο ημιζωής μέχρι 18 ώρες χωρίς αιμοκάθαρση, αλλά ο χρόνος ημιζωής μειώνεται μ' ένα συντελεστή του 6 με την αιμοκάθαρση<sup>17</sup>.

Οι ασθενείς με οξέωση μπορούν να ωφελούνται επομένως από την αιμοκάθαρση ακόμη κι όταν έχουν χαμηλά επίπεδα ΑΘΓ στον ορό. Ενδείξεις για αιμοκάθαρση έχουν οι ασθενείς που έχουν ή πρόκειται να αναπτύξουν σημαντικά επακόλουθα της δηλητηρίασης από ΑΘΓ. Σ' αυτά περιλαμβάνονται η ΜΟ (pH<7,3) ή η βαθμιαία επιδείνωση της κλινικής κατάστασης με αναπνευστική ανεπάρκεια ή υπόταση. Ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) και μεταβολικές διαταραχές που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη αντιμετώπιση θα πρέπει να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση<sup>11</sup>. Στο παρελθόν, επίπεδα ΑΘΓ 50 mg/dl αποτελούσαν ένδειξη για αιμοκάθαρση. Από πρόσφατες εμπειρίες οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς οξέωση μπορεί να θεραπεύονται με φομεπιζόλη χωρίς αιμοκάθαρση, ακόμη και με επίπεδα ΑΘΓ στον ορό >50 mg/dl<sup>11,18</sup>. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται στενή παρακολούθηση για την ανάπτυξη ΟΝΑ ή ΜΟ.

Η αιμοκάθαρση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να μειωθούν τα επίπεδα ΑΘΓ κάτω από 20 mg/dl, να υποχωρήσει η οξέωση και να μην υπάρχουν συμπτώματα τοξικότητας ή έως ότου δεν ανιχνεύονται επίπεδα ΑΘΓ στον ορό. Παρατεταμένη αιμοκάθαρση μπορεί να απαιτηθεί για υψηλά επίπεδα ΑΘΓ και σοβαρή οξέωση. Τόσο η φομεπιζόλη όσο και η αιθανόλη αποβάλλονται με την αιμοκάθαρση. Η πρόσθεση αιθανόλης στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης φαίνεται να διατηρεί τα επίπεδα της αλκοόλης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης<sup>19</sup>.

Η χρήση φομεπιζόλης κατά την αιμοκάθαρση είναι πιο απλή από την χρήση της αιθανόλης, μόνο που απαιτείται αύξηση της συχνότητας των δόσεων κάθε 4 ώρες για διατήρηση επαρκών επιπέδων<sup>8</sup>.

### 1.5. Βιβλιογραφία

1. Litovitz T. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 1998; 17: 435-481.

2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 391-452.

3. Johnson B, Meggs WJ, Bentzel CJ. Emergency department hemodialysis in a case of severe ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 108-110.

4. Davis DP, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and a review. *J Emerg Med* 1997; 15: 653-667.

5. Nzerue CM, Harvey P, Volcy J, Berdzenshvili M. Survival after massive ethylene glycol poisoning: role of an ethanol enriched, bicarbonate-based dialysate. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 744-746.

6. 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.

7. Gabow PA, Clay K, Sullivan JB, Lepoff R. Organic acids in ethylene glycol intoxication. *Ann Intern Med* 1986;105:16-20.

8. 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.

9. Piagnerelli M, Lejeune P, Vanhaeverbeek M. Diagnosis and treatment of an unusual cause of metabolic acidosis: ethylene glycol poisoning. *Acta Clin Belg* 1999; 54: 351-356.

10. LaKind JS, McKenna EA, Hubner RB, Tardiff RG. A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 331-365.

11. Borron SW, Megarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet* 1999; 354: 831.

12. Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med* 1997; 15: 687-692.

13. Pappas AA, Gadsden Sr RH, Taylor EH. Serum osmolality in acute intoxication: a prospective clinical study. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 74-79.

14. Darchy B, Abruzzese L, Pitiot O, et al. Delayed admission for ethylene glycol poisoning: lack of elevated serum osmol gap. *Intensive Care Med* 1999; 25: 859-861.

15. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poison-

ing. Ad Hoc Committee. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37:537-560.

16. Jobard E, Harry P, Turcant A, et al. 4-Methylpyrazole and hemodialysis in ethylene glycol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34: 373-377.

17. Moreau CL, Kerns II W, Tomaszewski CA, et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. META Study Group. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36: 659-666.

18. Hantson P, Wallemacq P, Brau M, et al. Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole. Intensive Care Med 1999; 25: 528-531.

19. Nzerue CM, Harvey P, Volcy J, Berdzenshvili M. Survival after massive ethylene glycol poisoning: role of an ethanol enriched, bicarbonate-based dialysate. Int J Artif Organs 1999; 22: 744-746.

## 2. Δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ΣΚΛ)

Τα ΣΚΛ αποτελούν μία ομάδα φαρμάκων που έχουν αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Λόγω αυτών των θεραπευτικών τους δράσεων και της έλλειψης σοβαρών παρενεργειών σε φυσιολογικές δόσεις, η ασπιρίνη είναι ευρέως διαδεδομένη και η κατανάλωσή της συχνή.

Η δηλητηρίαση από ΣΚΛ είναι σχετικά συχνή. Το 2004 σημειώθηκαν 40.405 δηλητηριάσεις από ΣΚΛ σε ανθρώπους, όπως αναφέρει το Κέντρο Ελέγχου Δηλητηριάσεων των ΗΠΑ. Απ' αυτές το 44% αφορούσε σε παιδιά κάτω των 6 ετών. Το 45% των περιπτώσεων οφείλονται αποκλειστικά στην ασπιρίνη. Αναφέρθηκαν 64 θάνατοι (0,2%), όπου στους 54 υπεύθυνη ήταν η ασπιρίνη και κανένας δεν αφορούσε σε μικρό παιδί'.

### 2.1. Φαρμακοκινητική

Στα ΣΚΛ σκευάσματα περιλαμβάνονται το σαλικυλικό οξύ, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη), το σαλικυλικό Na<sup>+</sup> και το μεθυλοσαλικυλικό οξύ. Οι φαρμακολογικές δράσεις της ασπιρίνης οφείλονται κυρίως στο σαλικυλικό οξύ. Τα θεραπευτικά επίπεδα του σαλικυλικού είναι κάτω των 6 mg/dl για αναλγητική-αντιπυρετική δράση και 15-30 mg/dl για αντιφλεγμονώδη δράση. Μία φυσιολογική δόση ασπιρίνης απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) και σε 1-2 ώρες επιτυγχάνεται η μέγιστη συγκέντρωσή της στον

ορό. Ενώ, όταν χρησιμοποιούνται εντεροδιαλυτά σκευάσματα, η μέγιστη συγκέντρωση του σαλικυλικού στον ορό επιτυγχάνεται σε 12 ή και περισσότερες ώρες. Η ασπιρίνη έχει μικρό χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2} = 15 \text{ min}$ ), διότι μόλις απορροφηθεί υδρολύεται ταχέως στο ήπαρ σε σαλικυλικό οξύ. Το σαλικυλικό οξύ συνδέεται κυρίως με γλυκίνη και απεκκρίνεται μ' αυτή τη μορφή, δηλαδή του σαλικυλουρικού οξέος. Σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις επιτυγχάνεται κορεσμός της μεταβολικής οδού, με επακόλουθο την αύξηση των επιπέδων του σαλικυλικού οξέος, δυσανάλογα με τη δόση. Σε υψηλές θεραπευτικές ή σε τοξικές δόσεις ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται (15-30 ώρες σε σχέση με 2-4 ώρες σε χαμηλές δόσεις) και μία μεγάλη ποσότητα φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα ως σαλικυλικό οξύ<sup>1</sup>.

Οξεία δηλητηρίαση από ΣΚΛ παρατηρείται σε δόσεις πάνω από 150 mg/KgΣΒ, ενώ σοβαρή τοξικότητα σε δόσεις 300-500 mg/KgΣΒ ή και περισσότερο. Η χρόνια δηλητηρίαση από ΣΚΛ παρατηρείται σε δόσεις 100 mg/KgΣΒ ημερησίως<sup>2,3</sup>.

Στα παιδιά δεν καθορίστηκαν οι τοξικές δόσεις των ΣΚΛ, αν και σε μία ανασκόπηση αναφέρθηκε ότι δόσεις ασπιρίνης 240 mg/KgΣΒ προκαλούν μέτριας βαρύτητας δηλητηρίαση, ενώ 480 mg/KgΣΒ μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο<sup>4</sup>.

Η μόνη γνωστή θανατηφόρα δόση ασπιρίνης που αναφέρει το TESS (Toxic Exposure Surveillance System) των ΗΠΑ κατά τα έτη 1985-2003, σε παιδί 3 ετών, ήταν 558 mg/KgΣΒ<sup>1</sup>.

Όταν δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες, η βαρύτητα της τοξικότητας από ΣΚΛ ταξινομείται σε 3 κατηγορίες: α) Ήπια=μη απειλητικές για τη ζωή τοπικές αντιδράσεις (λ.χ. εμετοί, ερύθημα), β) μέτρια=μη απειλητικές για τη ζωή συστηματικές αντιδράσεις (λ.χ. ήπια οξέωση, λήθαργος, διαταραχές της πήξης) και γ) σοβαρή=σοβαρές ή πιθανά απειλητικές για τη ζωή τοπικές αντιδράσεις (λ.χ. αιματέμεση), συστηματικές αντιδράσεις (λ.χ. κώμα, σοβαρή οξέωση, σπασμοί, πνευμονικό οίδημα, καταπληξία) ή κλινικές αντιδράσεις που απαιτούν αιμοκάθαρση. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι αποδεκτές από το TESS<sup>1,5</sup>.

## 2.2. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα και τα σημεία της δηλητηρίασης από ΣΚΛ εξαρτώνται από τον τοπικό ερεθισμό του ΓΕΣ, την άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου στο ΚΝΣ, τη διέγερση του μεταβολικού ρυθμού, τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων και την παρεμβολή τους στην αιμόσταση.

Σε οξεία δηλητηρίαση τα τυπικά συμπτώματα από το ΓΕΣ είναι εμετοί, κοιλιακά άλγη και μερικές φορές αιματέμεση. Στις συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται υπέρπνοια, ταχύπνοια, εμβοές ώτων, κώφωση, υπερπυρεξία, εφίδρωση, λήθαργος, σύγχυση, κώμα και σπασμοί. Στις επιπλοκές από τη δηλητηρίαση με ΣΚΛ περιλαμβάνονται αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, έλκη ΓΕΣ, ηπατίτιδα, εγκεφαλικό οίδημα και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Αν και σε δηλητηρίαση από ΣΚΛ σπάνια προκαλείται αυτόματη αιμορραγία ωστόσο, τα ΣΚΛ ελαττώνουν την σύνθεση προθρομβίνης (λόγω της αναστολής σύνθεσης του παράγοντα VII), τη συσσώρευση και τον αριθμό των αιμοπεταλίων<sup>2,3</sup>.

Τα συμπτώματα της χρόνιας δηλητηρίασης από ΣΚΛ είναι παρόμοια μ' αυτά της οξείας εκτός από τα συμπτώματα του ΓΕΣ που μπορεί να είναι λιγότερο έντονα. Οι ασθενείς φαίνονται περισσότερο πάσχοντες και προέχουν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ. Μπορεί να εμφανίζονται με συμπτώματα και ευρήματα νευρολογικά όπως αλυσμό, σύγχυση, δυσαρθρία, ψευδαισθήσεις, σπασμούς και κώμα, που ενδέχεται να διαλάβουν της αρχικής εκτίμησης. Συχνά, με την προσαγωγή του ασθενούς στα επείγοντα, έχει ήδη εγκατασταθεί το πνευμονικό οίδημα<sup>13</sup>.

Η υπόνοια δηλητηρίασης από ΣΚΛ θα πρέπει να τίθεται σε ενήλικες, όταν εμφανίζονται με ανεξήγητη οξέωση με αυξημένο ΧΑ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ανεξήγητη ταχύπνοια ή διαταραχές του ΚΝΣ. Η υπόνοια αυξάνει όταν συνυπάρχει αναπνευστική αλκάλωση<sup>6</sup>.

## **2.3. Εργαστηριακά ευρήματα**

### **2.3.1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας**

Συνήθως, η δηλητηρίαση από ΣΚΛ καταλήγει σε μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή ΜΟ με συνύπαρξη αναπνευστικής αλκάλωσης. Η ηλικία του ασθενούς είναι σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης της μίας ή της άλλης οξεοβασικής διαταραχής. Η ΜΟ είναι γενικά σημαντικότερη σε βρέφη και νεαρά παιδιά, ενώ συνήθως σε ενήλικες το pH του αίματος είναι φυσιολογικό ή αλκαλικό<sup>6</sup>.

Τα ΣΚΛ διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο προκαλώντας παρατεταμένη και βαθιά αναπνοή (υπεραερισμός)<sup>7</sup>. Αντισταθμιστικά αυτό οδηγεί σε ταχύπνοια, με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή του CO<sub>2</sub> και την ανάπτυξη

αναπνευστικής αλκάλωσης (συνήθως σε ενήλικες).

Στα παιδιά, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνήθως η δηλητηρίαση από ΣΚΛ προκαλεί  $\text{MO}^{\text{s}}$ . Αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Η χαμηλή  $\text{PaCO}_2$  αυξάνει το ενδοκυττάριο pH, με επακόλουθο την ενεργοποίηση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1, που επιταχύνει την γλυκόλυση. Αυτό συμβάλλει στην ανάπτυξη της γαλακτικής οξέωσης. Επίσης η απώλεια όγκου συμβάλλει στη γαλακτική οξέωση.

Ιδιαίτερα σε νέα παιδιά και εγκυμονούσες μπορεί να αναπτυχθεί κετοξέωση. Κατά συνέπεια, η  $\text{MO}$ , με αυξημένο  $\text{XA}$ , οφείλεται στη συσσώρευση γαλακτικών, κετοξέων, σαλικυλικών και άλλων οργανικών οξέων<sup>6</sup>.

Το μοριακό βάρος του σαλικυλικού είναι 138. Επομένως, ένα επίπεδο σαλικυλικών 100 mg/dl θα συνεισφέρει περίπου κατά 7 mEq/L στο  $\text{XA}$ .

Το συστηματικό pH θα επηρεάσει τον βαθμό νευροτοξικότητας και την επιβίωση του ασθενούς. Σε φυσιολογικές διακυμάνσεις του pH του αίματος, το σαλικυλικό οξύ θα ιονιστεί περισσότερο από 99%, λόγω της χαμηλής  $pK_a$  του. Ωστόσο, το μη ιονισμένο κλάσμα του σαλικυλικού οξέος διέρχεται εύκολα την κυτταρική μεμβράνη, ενώ το ιονισμένο δύσκολα. Με την πτώση του pH, αυξάνει η συγκέντρωση του μη ιονισμένου σαλικυλικού οξέος. Για παράδειγμα, όταν το pH πέφτει από 7,4 σε 7,1 2πλασιάζονται οι συγκεντρώσεις του μη ιονισμένου σαλικυλικού οξέος. Έτσι, η οξυαιμία αυξάνει τη συγκέντρωση του μη ιονισμένου σαλικυλικού, το οποίο εύκολα εισέρχεται στο παρέγχυμα και στα κύτταρα του εγκεφάλου. Αυτή η διάχυση του μη ιονικού εξηγεί την αύξηση της θνητότητας που σχετίζεται με την οξυαιμία σ' αυτή τη διαταραχή<sup>9</sup>.

### 2.3.2. Εργαστηριακά ευρήματα

Η παρουσία μεταβολιτών ΣΚΛ στα ούρα δίνει ψευδώς θετική αντίδραση για κετόνες (δοκιμασία νιτροπρωσσικού) και για γλυκόζη. Η νεφρική γλυκοζουρία αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των εγγύς σωληναρίων. Η επιβεβαίωση της αληθούς γλυκοζουρίας επιτυγχάνεται με τη θετική δοκιμασία οξειδάσης της γλυκόζης. Το σύνδρομο Fanconi αναπτύσσεται σπάνια.

Η δοκιμασία χλωριούχου σιδήρου ( $\text{FeCl}_3$ ) στα ούρα είναι μία χρήσιμη, ευαίσθητη και ταχεία διαδικασία στην κλινική πράξη για την ανίχνευση των ΣΚΛ. Σε 1 ml διαλύματος  $\text{FeCl}_3$  10% προσθέτουμε 3 ml ούρα κι αν υπάρχουν μεταβολίτες ΣΚΛ παράγεται κοκκινο-πορφυρούν χρώμα. Επειδή η ακετόνη (οξόνη) και το ακετοξικό παράγουν μία παρόμοια αντίδραση, θα πρέπει με τον



βρασμό να απομακρύνονται από τα ούρα οι πτητικές κετόνες. Μετά το βρασμό, αυτή η δοκιμασία είναι σχετικά ειδική για τα ΣΚΛ. Η Phenistix δοκιμασία ούρων βασίζεται στην ίδια χημική αντίδραση και παράγει ένα σκουρο-πορφυρούν χρώμα, σε παρουσία ΣΚΛ<sup>14,15</sup>.

Για τον προσδιορισμό των ΣΚΛ στον ορό ή στο πλάσμα των ανθρώπων χρησιμοποιείται το όργανο SYNCHRON System Salicylate Calibrator. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ΣΚΛ βασίζεται στην αντίδραση μετατροπής των ΣΚΛ και του NADH σε κατεχόλη και NAD<sup>+</sup> παρουσία οξυγόνου, που την καταλύει η υδροξυλάση των ΣΚΛ. Το όργανο αυτόματα ελέγχει την μεταβολή της απορρόφησης σε 340 nm. Αυτή η μεταβολή απορρόφησης αντιστοιχεί σε ανάλογη συγκέντρωση ΣΚΛ στο δείγμα<sup>16</sup>.

ΣΚΛ+NADH+H<sup>+</sup>+O<sub>2</sub> -----> Κατεχόλη+NAD<sup>+</sup>+CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O

Ο προσδιορισμός των ΣΚΛ στο αίμα είναι πολύ σημαντικός για την πρόβλεψη της έκτασης της τοξικότητας της δηλητηρίασης. Βέβαια, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με βάση τον χρόνο που παρήλθε από τη λήψη. Η τοξικότητα είναι συχνή με επίπεδα πάνω από 30 mg/100 ml, ενώ σοβαρή τοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση συμβαίνει με επίπεδα που ξεπερνούν τα 100 mg/dl<sup>17</sup>.

Ο ρυθμός μείωσης των επιπέδων των ΣΚΛ στο πλάσμα είναι κριτικός για τον καθορισμό της κλινικής έκβασης.

### 2.3.3. Άλλες βιοχημικές διαταραχές

Τα ΣΚΛ σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλουν τη δράση πολλών οξειδωτικών ενζυμικών συστημάτων. Σε τοξικές συγκεντρώσεις τα ΣΚΛ προκαλούν αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, με αποτέλεσμα η μιτοχονδριακή αναπνοή να μην συνδέεται με τον μηχανισμό σύνθεσης ATP και έτσι η ενέργεια να διασκορπίζεται ως θερμότητα, με επακόλουθο την υπερθερμία<sup>10</sup>.

Ένας αριθμός βιοχημικών διαταραχών μπορεί να συμβούν σε ασθενείς με δηλητηρίαση από ΣΚΛ. Επίσης, επιταχύνουν την χρησιμοποίηση του οξυγόνου και την οξείδωση της γλυκόζης (γλυκόλυση) με επακόλουθο την παραγωγή CO<sub>2</sub> και την υπογλυκαιμία<sup>11</sup>. Η υπογλυκαιμία αναπτύσσεται συχνά, πιθανώς λόγω των αλληλεπιδράσεων με τους υποδοχείς της σουλφονουρίας. Ακόμη κι όταν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι φυσιολογικά οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στον

εγκέφαλο μπορεί να μειωθούν<sup>12</sup>.

Ακραία υποουριχαιμία οφείλεται σε αναστολή της επαναρρόφησης ουρικού από τα νεφρικά σωληνάκια, λόγω των υψηλών επιπέδων ΣΚΛ.

Η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της απώλειας  $K^+$  με τα ούρα, η οποία επιδεινώνεται με την αλκαλοποίηση των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων (εξ αιτίας της αναπνευστικής αλκάλωσης). Επιπλέον, οι εμετοί και η αστία οδηγούν σε απώλεια  $Na^+$  και  $K^+$ . Σε ασθενείς με αλκάλωση, το  $K^+$  επίσης μπορεί μετακινηθεί από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο. Η υποκαλιαιμία μπορεί να δημιουργήσει καρδιακές αρρυθμίες.

#### **2.4. Θεραπεία**

Η θεραπεία της δηλητηρίασης από ΣΚΛ εστιάζεται αρχικά στην αφαίρεση του φαρμάκου που δεν απορροφήθηκε από τον ΓΕΣ. Αν και η γαστρική πλύση είναι αμφιλεγόμενη λόγω της περιορισμένης αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών από την πιθανή αύξηση της διασποράς των ΣΚΛ στο λεπτό έντερο. Ωστόσο, η αυξημένη παρουσία των ΣΚΛ και η γαστροπάρεση είναι λόγοι για την εκτέλεση γαστρικής πλύσης. Η γαστρική πλύση έχει ένδειξη όταν δεν έχει μεσολαβήσει πολύς χρόνος από τη λήψη των ΣΚΛ και μετά από μία ενδοσκοπική εκτίμηση. Θα πρέπει να χορηγείται άμεσα ενεργός άνθρακας και να αντιμετωπίζονται επιθετικά η υποκαλιαιμία, η υπογλυκαιμία και η ΜΟ. Με παρεντερική χορήγηση φυτομεναδιόνης (βιταμίνη  $K_1$ ) ή με χορήγηση φρέσκου πλάσματος, μπορεί να διορθωθεί η υποθρομβιναιμία.

Για την επιτάχυνση της νεφρικής απέκκρισης των ΣΚΛ επιβάλλεται η αύξηση της διούρησης και η αλκαλοποίηση των ούρων. Τα ΣΚΛ διηθούνται από τα σπειράματα και κατόπιν επαναρροφώνται και απεκκρίνονται από τα νεφρικά σωληνάκια. Όταν το pH των ούρων είναι χαμηλότερο του pH του αίματος επαναρροφώνται εν μέρει ως αδιάσπαστα ΣΚΛ, διαμέσου των πόρων της μη ιονικής διάχυσης. Αντίθετα, αν το pH των ούρων είναι μεγαλύτερο του pH του αίματος, τότε τα ιονισμένα ΣΚΛ παγιδεύονται στα ούρα. Αν το pH των ούρων είναι μεγαλύτερο από 7,5, τότε η κάθαρση των ΣΚΛ μπορεί να είναι πολλές φορές πάνω από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Όσο αυξάνει η ροή των ούρων τόσο επαυξάνεται η απέκκριση των ΣΚΛ, επειδή ελαττώνεται η συγκέντρωσή τους στο πρόουρο. Πρέπει να επιτυγχάνεται αλκαλική διούρηση με ροή ούρων περίπου 2 ml/min. Αυτό μπορεί να γίνει με έγχυση  $NaHCO_3$ . Ωστόσο, αν ο ασθενής είναι

ήδη αλκαλαιμικός, θα πρέπει τα  $\text{NaHCO}_3$  να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Περαιτέρω αύξηση του pH του αίματος μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τετανία και σπασμούς, λόγω υπασβεστιαμίας<sup>18</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της ακεταζολαμίδης στη απομάκρυνση των ΣΚΛ είναι επίσης αμφίβολη. Σε μία μελέτη δηλητηρίασης σκύλων με ΣΚΛ, συγκρίνανε την απέκκριση των ΣΚΛ. Στη μία ομάδα χορηγήθηκαν  $\text{NaHCO}_3$  μαζί με ακεταζολαμίδα και στην άλλη μόνο  $\text{NaHCO}_3$ . Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην απέκκριση ΣΚΛ μεταξύ των δύο ομάδων. Η χρήση ακεταζολαμίδης, για απώλεια  $\text{NaHCO}_3$  με τα ούρα, πρέπει να αποφεύγεται, γιατί αυτό είναι πιθανό να επιδεινώσει τη συστηματική οξέωση, η οποία στην κλινική πράξη δεν είναι πάντοτε αναστρέψιμη με την εξωγενή χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ . Ενώ η χορήγηση ακεταζολαμίδης αλκαλοποιεί τα τελικά ούρα, οδηγεί σε ρήξη της ισορροπίας στο pH του αυλού των εγγύς σωληναρίων, έτσι ώστε να μην μπορεί να εξασφαλίσει την αλκαλικότητα στη θέση αυτή του νεφρώνα, γεγονός σημαντικό για τη διάσπαση των ΣΚΛ.

Ο ηπατικός μεταβολισμός των ΣΚΛ εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα της γλυκίνης, η χορήγηση της οποίας φαίνεται να αυξάνει την απέκκριση του συνδεδεμένου σαλικυλικού οξέος και επομένως περιορίζει τα επίπεδα των ΣΚΛ<sup>19</sup>.

Η ΕΦ έγχυση υγρών, για αναπλήρωση του όγκου και πρόκληση διούρησης, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Επίσης, με προσοχή πρέπει να γίνεται η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  και η αναπλήρωση του  $\text{K}^+$ . Η αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα προδιαθέτει σ' αυτούς τους ασθενείς σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, καθώς και σε εγκεφαλικό οίδημα<sup>20,21</sup>.

Η αιμοκάθαρση, που μπορεί να αποβεί σωτήρια για τη ζωή των ασθενών με δηλητηρίαση από ΣΚΛ, θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν εξελισσόμενες μεταβολικές ή/και νευρολογικές διαταραχές ή ανέπτυξαν ΟΝΑ ή προϋπήρχε νεφρική νόσος. Η αιμοκάθαρση αφαιρεί πολύ αποτελεσματικά τα ΣΚΛ και διορθώνει τη ΜΟ, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και την κατάσταση του όγκου. Η αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα είναι επίσης αποτελεσματική, όπως και η αιμοκάθαρση. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν είναι αποτελεσματική, σε σχέση με την αιμοκάθαρση, παρά μόνο κατά το 25%, και γι' αυτό δεν συστήνεται ως θεραπεία εκλογής<sup>22-27</sup>.

## 2.5. Βιβλιογραφία

1. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, et al. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 95-131.
2. Donovan JW, Akhtar J. Salicylates. In: Ford MD, Delaney KA, Ling J, Erickson T, eds. *Clinical Toxicology*, Philadelphia, WB Saunders, 2001; pp. 275-280.
3. Yip L. Salicylates. In: Dart RC, eds. *Medical Toxicology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; pp. 739-749.
4. Done AK. Aspirin overdosage: incidence, diagnosis and management. *Pediatrics* 1978; 62: 890-897.
5. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr GC, et al. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589-666.
6. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1481-1484.
7. Ring T, Anderson PT, Knudsen F, Nielsen FB. Salicylate-induced hyperventilation. *Lancet* 1985; 1: 1450.
8. Winters RW, White JS, Hughes MC, et al. Disturbances of acid-base equilibrium in salicylate intoxication. *Pediatrics* 1959; 23: 260-285.
9. Hill JB. Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 1973; 288: 1110-1113.
10. Millhorn DE, Eldridge FL, Waldrop TG. Effects of salicylate and 2,4-dinitrophenol on respiration and metabolism. *Am J Physiol* 1982; 53: 925-929.
11. Cotton EK, Fahlberg VI. Hypoglycemia with salicylate poisoning. A report of two cases. *Am J Dis Child* 1964; 108: 171-173.
12. Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. *J Clin Invest* 1970; 49: 2139-2145.
13. Bailey RB, Jones SR. Chronic salicylate intoxication. A common cause of morbidity in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 556-561.
14. Trinder P. "Rapid Determination of Salicylate in Biological Fluids". *Biochem* 1954; 57: 301-303.
15. Johnson PK, Free HM, Free AH. A simplified urine and serum screening test for salicylate intoxication. *J Pediatr* 1962; 63: 949-953.
16. [http://www.beckmancoulter.com/customersupport/IFU/cis/A18551/AC/EN\\_SALY.pdf](http://www.beckmancoulter.com/customersupport/IFU/cis/A18551/AC/EN_SALY.pdf)

17. Done AK. Aspirin overdose: incidence, diagnosis and management. *Pediatrics* 1978; 62: 890-897.
18. Fox GN. Hypocalcemia complicating bicarbonate therapy for salicylate poisoning. *West J Med* 1984; 141: 108-109.
19. Notarianni L. A reassessment of the treatment of salicylate poisoning. *Drug Safety* 1992; 7: 292-303.
20. Heffner JE, Sahn SA. Salicylate-induced pulmonary edema: clinical feature and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 405-409.
21. Wald P, Wortzman D, Notterman D. Salicylate-induced pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 481-482.
22. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 2002; 19: 206-209.
23. O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 333-346 (abstract).
24. Wrathall G, Sinclair R, Moore A, Pogson D. Three case reports of the use of haemodiafiltration in the treatment of salicylate overdose. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 491-495.
25. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* 1998; 50: 178-183.
26. Sallis RE. Management of salicylate toxicity. *Am Fam Physician* 1989; 39: 209-214, *Am Fam Physician* 1989; 39: 265-270.
27. Elliott GB, Crichton JU. Peritoneal dialysis in salicylate intoxication. *Lancet* 1960; 2: 840-842.

## Μεταβολική οξέωση από λήψη οξέων ή πρόδρομων οξέων Μεταβολική οξέωση αυξημένης ενδογενούς παραγωγής

Κ.Π. Κατωπόδης,

Επ. Καθ. Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) χαρακτηρίζεται από μείωση του pH και της συγκέντρωσης του διττανθρακικών ( $[HCO_3^-]$ ) του ορού. Εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), τη διαβητική κετοξέωση, τη γαλακτική οξέωση, την απώλεια  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό σύστημα, την λήψη σαλυκυλικών και την μαζική ραβδομυόλυση, ΜΟ μπορεί να παρατηρηθεί επίσης και σε περιπτώσεις όπου χορηγούνται οξέα ή πρόδρομα οξέων όπως λ.χ. χορήγηση χλωριούχου νατρίου ( $NaCl$ ), χλωριούχου αμμωνίου ( $NH_4Cl$ ), βρωμίου, βαλπροϊκού οξέος, οξικών ανιόντων, θείου καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια χορήγησης παρεντερικής διατροφής.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στη ΜΟ που προκαλείται από τη χορήγηση  $NaCl$ ,  $NH_4Cl$ , παρεντερικής διατροφής καθώς και στη ΜΟ από ραβδομυόλυση ως ειδική περίπτωση ενδογενούς παραγωγής οξέων.

### 1. Μεταβολική οξέωση από $NaCl$

Η διατήρηση της ομοιόστασης των ιόντων υδρογόνου ( $H^+$ ) -και κατ' επέκταση του pH του αρτηριακού αίματος-εξαρτάται από: α) Την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ( $pCO_2$ )<sup>1</sup>, β) το φορτίο των  $H^+$  που παράγονται στον οργανισμό διαμέσου των τροφών<sup>2,3</sup> και τον βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την ηλικία<sup>4</sup>.

Η απομάκρυνση των  $H^+$  που εισέρχονται στον οργανισμό από τον μεταβολισμό των τροφών γίνεται κυρίως από τους νεφρούς με την απέκκριση των  $H^+$  από τα νεφρικά σωληνάκια. Έτσι η παροδική ήπια ΜΟ η οποία προκαλείται διαμέσου των τροφών αποκαθίσταται με την αποβολή των παραγόμενων  $H^+$  ως τιτλοποιημένα οξέα.

Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν ΜΟ. Η ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση ισότονου διαλύματος  $NaCl$  έχει δείχθει ότι προκαλεί ΜΟ, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται από τα φορτία  $NaCl$  που χορηγούνται<sup>5</sup>. Το ίδιο ισχύει και στην από του στόματος χορήγηση  $NaCl$ , όπως φαίνεται από μία

πρόσφατη μελέτη, όπου η ΜΟ που προκαλείται από την πρόσληψη NaCl είναι ανεξάρτητη απ' αυτή η οποία οφείλεται στη διατροφή<sup>6</sup>.

Ο Cogan και συν.<sup>7</sup> έδειξαν ότι η χορήγηση NaCl είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στον ορό του λόγου του  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  με παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  και μείωση του pH. Η ΜΟ η οποία προκαλείται από την χορήγηση NaCl χαρακτηρίζεται ως υπερχλωραιμική. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην εμφάνιση της είναι:

**α) Διαστολή του ενδαγγειακού όγκου:** Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ισότονου ή υπέρτονου διαλύματος NaCl προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  (ψευδής) εξαιτίας της αραίωσης που υφίσταται. Ο υπολογισμός του βαθμού της «ΜΟ από αραίωση» γίνεται διαμέσου ποσοτικής φυσικοχημικής προσέγγισης (Stewart's equations, strong ion difference effect)<sup>8</sup>.

**β) Μείωση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ :** Η προκαλούμενη ΜΟ από την χορήγηση NaCl συνοδεύεται από καταστολή (μείωση) της παραγωγής αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης (ALD) και την εμφάνιση υπορρενιναϊμικού υποαλδοστερονισμού<sup>7</sup>. Τόσο η αγγειοτενσίνη II όσο και η ALD είναι ισχυροί παράγοντες, οι οποίοι ρυθμίζουν την απέκκριση  $\text{H}^+$ , τόσο στα εγγύς, όσο και στα άπω σωληνάρια<sup>9</sup>. Αντίθετα η έλλειψη  $\text{K}^+$  (χαμηλή ALD) προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια<sup>10</sup>.

Επιπρόσθετα, η προκαλούμενη ενδοκυττάρια αλκάλωση οδηγεί στη μείωση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  και στην αποβολή  $\text{NH}_4^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια<sup>11</sup>.

Εκτός από την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA), η χορήγηση NaCl έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραθορμόνης (PTH) στον ορό. Η διαστολή του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί ως γνωστόν σε υπερασβεστιουρία και κατ' επέκταση σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Αποτέλεσμα, η διεγέρση των παραθυρεοειδών αδένων, αυξημένη παραγωγή PTH στην προσπάθεια αποκατάστασης της ομοιόστασης του ασβεστίου<sup>12</sup>. Ωστόσο, η αυξημένη PTH έχει δείχθει ότι καταστέλλει τον αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  και συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, με αποτέλεσμα μειωμένη επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>13,14</sup>. Να σημειωθεί ότι η δράση αυτή της PTH είναι για σύντομο χρονικό διάστημα, διότι η μακρόχρονη δράση της στην απέκκριση των  $\text{H}^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια είναι αντίθετη, δηλαδή αυξημένη δραστηριότητα του μεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  -διαμέσου του cAMP- και συνεπώς εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης<sup>15,16</sup>.



Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΜΟ από την χορήγηση διαλυμάτων Ringer's είναι μικρότερη αυτής που προκαλείται όταν χορηγείται ισότονο διάλυμα NaCl<sup>6</sup>.

Παρ' όλα αυτά, η ΜΟ από την λήψη (per Os) NaCl ή την ΕΦ χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl δεν έχει μεγάλη κλινική σημασία, διότι αποκαθίσταται γρήγορα από την μετακίνηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κυρίως από τα οστά προς το αίμα.

## 2. Μεταβολική οξέωση από NH<sub>4</sub>Cl

Η χορήγηση NH<sub>4</sub>Cl για σύντομο χρονικό διάστημα προκαλεί ήπια και ασυμπτωματική ΜΟ, ενώ όταν χορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (εβδομάδες) μπορεί να προκαλέσει βαριά ΜΟ. Το NH<sub>4</sub>Cl μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ουρία και ταυτόχρονα παράγεται ένα H<sup>+</sup> από την διάσπαση του υδροχλωρικού οξέος που αρχικά παράγεται από την μετατροπή του NH<sub>4</sub>Cl σε αμμωνία (NH<sub>3</sub>). Η ΜΟ η οποία προκαλείται από την χορήγηση NH<sub>4</sub>Cl χαρακτηρίζεται ως υπερχλωραιμική με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (XA).

Ο παθογενετικός μηχανισμός της εμφάνισης ΜΟ από την χορήγηση NH<sub>4</sub>Cl είναι η συνεχής χορήγηση προδρόμων οξέων. Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί η επίπτωση της ΜΟ στο σύστημα PAA και κατ' επέκταση στη συμμετοχή του στην αποβολή των H<sup>+</sup>. Η επίδραση της ΜΟ φαίνεται ότι προκαλεί αύξηση<sup>17</sup>, μείωση<sup>18</sup> ή καμμία επίδραση<sup>19,20</sup> στην παραγωγή ρενίνης.

Είναι γνωστό ότι η ΜΟ μετά από χορήγηση NH<sub>4</sub>Cl προκαλεί αυξημένη παραγωγή ούρων, γεγονός για το οποίο στο παρελθόν το NH<sub>4</sub>Cl χρησιμοποιήθηκε ως διουρητικό. Η αυξημένη παραγωγή ούρων πιθανόν να οφείλεται, είτε σε διαταραχή (αύξηση) του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), είτε σε μείωση της επαναρρόφησης Na<sup>+</sup> στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, είτε και στα δύο<sup>21-23</sup>. Η αύξηση του GFR πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή προσταγλανδίνης E<sub>2</sub>, η οποία παρατηρείται από την ΜΟ<sup>24</sup>.

Ανεξάρτητα όμως από την παθογένεια της αυξημένης διούρησης (αυξημένη άπω ροή), η ποσότητα του Cl<sup>-</sup> η οποία καταλήγει στην πυκνή κηλίδα οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης ρενίνης ανεξάρτητα όμως από τις μεταβολές του Na<sup>+</sup>, πιθανά με επ' ευθείας δράση στην παρασπειραματική συσκευή<sup>25,26</sup>. Ωστόσο αν και υπάρχει καταστολή της παραγωγής ρενίνης και κατ' επέκταση του συστήματος PAA, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση NH<sub>4</sub>Cl οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της ALD του ορού και των ούρων<sup>21,27,28</sup>. Ενδεχομένως η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> να έχει άμεση επίδραση στην παραγωγή ALD, ανεξάρτητα

από την ρενίνη και το  $K^+$  του ορού<sup>18,19</sup>. Επιπρόσθετα, η ΜΟ προκαλεί διαταραχή της οδού αγγειοτενσίνης II-ALD (αναστολή δραστηριότητας αγγειοτενσινάσης, αυξημένη δραστηριότητα μετατρεπτικού ενζύμου) με αποτέλεσμα αύξηση της αγγειοτενσίνης II παρά την καταστολή στην παραγωγή ρενίνης. Η αυξημένη όμως συγκέντρωση της αγγειοτενσίνης II ενδεχομένως να συμβάλλει στην αύξηση του GFR που παρατηρείται μετά από την χορήγηση  $NH_4Cl$  (αγγειοσύσπαση απαγωγού).

### 3. Μεταβολική οξέωση από παρεντερική διατροφή

Η παρεντερική διατροφή, η οποία αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης βαρέως πασχόντων ασθενών σε ΜΕΘ, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΜΟ, η οποία είναι ανεστρέψιμη μετά από τη διακοπή της. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι:

**α) Εξωγενής προσθήκη οξέων:** Μερικά από τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής περιέχουν μεγάλες ποσότητες αμινοξέων (κατιόντα) όπως είναι η αργινίνη, η λυσίνη και η ιστιδίνη, τα οποία όταν χορηγούνται παράγουν  $H^{+29}$ . Τα παραγόμενα  $H^+$  παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο και προστίθενται σ' αυτά που προέρχονται από τον ενδογενή μεταβολισμό.

**β) Υποφωσφαταιμία:** Ασθενείς οι οποίοι από την περίοδο της ασιτίας (μείωση μυικής μάζας) περνούν σε περίοδο ανάπλασης (αύξηση μυικής μάζας)-είτε τρέφονται παρεντερικά, είτε κανονικά-μπορούν να εμφανίσουν υποφωσφαταιμία. Η τελευταία οφείλεται στη χρησιμοποίηση του φωσφόρου στην ανάπτυξη-δημιουργία νέων κυττάρων (refeeding syndrome). Αποτέλεσμα της υποφωσφαταιμίας είναι η μείωση των φωσφορικών, τα οποία διηθούνται στο σπείραμα. Αυτή οδηγεί σε μείωση της αποβολής  $H^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια διαμέσου του συστήματος των φωσφορικών αλάτων<sup>30</sup>.

### 4. Ραβδομύλωση

Η ραβδομύλωση είναι αποτέλεσμα της άμμεσης καταστροφής των κυττάρων ή διαταραχή στην παραγωγή/κατανάλωση ενέργειας των μυικών κυττάρων. Αυτή οδηγεί στην είσοδο στην κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων οργανικών και ανόργανων ενώσεων, οι οποίες προέρχονται από τα κατεστραμμένα μυικά κύτταρα. Η μυοσφαιρίνη είναι ένα από τα κυρίαρχα ενδοκυττάρια στοιχεία που

απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες στην κυκλοφορία. Είναι πρωτεΐνη με μοριακό βάρος= 18.800 Daltons και η συγκέντρωσή της στον ορό είναι 3-80 μg/L. Διηθείται ελεύθερα και εισέρχεται στα ούρα όταν η συγκέντρωσή της στον ορό είναι > 15 μg/L<sup>31</sup>.

Τα αίτια της ραβδομύωσης είναι<sup>32</sup>: α) Φυσικά, όπως λ.χ. τραυματισμοί, απόφραξη αγγείων, υπερβολική καταπόνηση μυών, ηλεκτροπληξία, υπερθερμία και β) μη φυσικά όπως λ.χ. μεταβολικές μυοπάθειες, φάρμακα, τοξίνες, λοιμώξεις, ενδοκρινικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ραβδομύωσης είναι: α) Διαταραχή της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  και  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>33,34</sup>, β) παραγωγή ελεύθερων ριζών  $\text{O}_2$  και αγγειοδραστικών ουσιών<sup>35</sup> και γ) αυξημένη ενδοδιαμερισματική πίεση (διάμεσος ιστός > 30 mmHg)<sup>32</sup>.

Η απελευθέρωση οργανικών οξέων από τα κατεστραμένα μυικά κύτταρα και η είσοδός τους στην κυκλοφορία (λ.χ. γαλακτικό οξύ) οδηγεί στην εμφάνιση ΜΟ με υψηλό ΧΑ<sup>36</sup>. Εκτός όμως από την είσοδο στην κυκλοφορία οργανικών οξέων και άλλοι παράγοντες εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΜΟ στην ραβδομύωση, όπως η υπερκαλιαιμία και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ).

**α) Υπερκαλιαιμία:** Η μαζική έξοδος  $\text{K}^+$  από τα κατεστραμένα μυικά κύτταρα προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{K}^+$  του ορού και εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Μυική νέκρωση 150 gr μυικού ιστού προκαλεί είσοδο στην κυκλοφορία περισσοτέρων από 15 mmol  $\text{K}^+$  προκαλώντας οξεία αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{K}^+$  του ορού<sup>36</sup>. Η εγκατάσταση υπερκαλιαιμίας επιδεινώνει την ήδη προκαλούμενη από τα οργανικά οξέα που εισέρχονται στην κυκλοφορία ΜΟ, στην προσπάθεια του οργανισμού να μετακινήσει  $\text{K}^+$  προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα ανταλάσσοντας 1  $\text{K}^+$  με 1  $\text{H}^+$ .

**β) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** Η ΟΝΑ οδηγεί στην ανάπτυξη ΜΟ εξ' αιτίας της αδυναμίας των νεφρικών σωληναρίων να απεκκρίνουν τα παραγόμενα από τον ενδογενή καταβολισμό των πρωτεϊνών  $\text{H}^+$ . Έτσι, η ΟΝΑ που παρατηρείται στη ραβδομύωση συμβάλλει ανεξάρτητα από τη υπερκαλιαιμία και την είσοδο οργανικών οξέων-εξ αιτίας της καταστροφής των μυικών κυττάρων-στην εγκατάσταση ΜΟ. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΟΝΑ είναι:

*ι) Νεφρική αγγειοσύσπαση*

Στη ραβδομύωση παρατηρείται μείωση της νεφρικής αιμάτωσης εξ αιτίας της μεγάλης απώλειας υγρών μεταξύ των κατεστραμένων μυικών ιστών. Έτσι η

υποβολαιμία και η ταυτόχρονη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών (διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) οδηγούν σε μείωση του GFR και διέγερση του συστήματος PAA<sup>37</sup>. Επιπρόσθετα, η ίδια η μυοσφαιρίνη σε όξινο pH προκαλεί νεφρική αγγειοσύσπαση<sup>38</sup>. Η αγγειοσύσπαση αυτή ασκείται κυρίως στα αγγεία της μυελώδους μοίρας του νεφρού, πιθανά μειώνοντας την παραγωγή και δράση του μονοξειδίου του άνθρακα<sup>39</sup>. Τέλος, και άλλες αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η ενδοθηλίνη-1 και η θρομβοξάνη A<sub>2</sub> επιτείνουν την αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων<sup>40,41</sup>.

#### *ii) Σωληναριακή απόφραξη*

Η απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων οφείλεται κυρίως στην καθίζηση της διηθούμενης μυοσφαιρίνης. Η καθίζηση αυτή επιτείνεται σε όξινο pH. Αποτέλεσμα, η αδυναμία αποχέτευσης των ούρων, η αύξηση των ενδοσωληναριακών υδροστατικών πιέσεων, η μείωση της σπειραματικής πίεσης διήθησης και περαιτέρω η μείωση του GFR (παλίνδρομος σωληναριο-σπειραματικός μηχανισμός). Ωστόσο μικροπαρακεντήσεις νεφρικών σωληναρίων έδειξαν ότι η ενδοσωληναριακή υδροστατική πίεση είναι χαμηλή, πιθανά από διαφυγή ούρων διαμέσου των κατεστραμμένων επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων στους παρακείμενους ιστούς<sup>33,37</sup>.

#### *iii) Τοξικότητα μυοσφαιρίνης*

Η μυοσφαιρίνη, εκτός από την αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων, έχει και άμεση τοξικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια).

Τόσο η Hb όσο και η μυοσφαιρίνη επανααρροφώνται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια με πινοκύτωση. Ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός τους (κύκλος πορφυρίνης) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή σιδήρου (Fe<sup>2+</sup>), ο οποίος με τη σειρά του μετατρέπεται σε φερριτίνη. Στη ραβδομύλυση η ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια να μετατρέπει τον Fe<sup>2+</sup> σε φερριτίνη υπερκαλύπτεται, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευση Fe<sup>2+</sup>. Ο ενδοκυττάριος Fe<sup>2+</sup> προκαλεί οξειδωτικό stress (παραγωγή ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub>) και κατά συνέπεια καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων<sup>42,43</sup>.

#### *iv) Οξειδωση των λιπιδίων*

Η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών (ιδιαίτερα της LDL-χοληστερόλης) προκαλείται διαμέσου των αντιδράσεων Fenton (οξειδωτικής δράσης του Fe<sup>2+</sup>, παραγωγή OH-κλπ). Οι ελεύθερες ρίζες O<sub>2</sub> που παράγονται εξ αιτίας του οξειδωτικού stress

δρουν στο αραχιδονικό οξύ και παράγουν ισοπροστάνια ( $F_2$ -isoprostanes), ουσίες οι οποίες προκαλούν οξειδώσεις των λιπιδίων και αγγειοσύσπαση<sup>44</sup>. Επιπρόσθετα παρατηρείται μείωση των επιπέδων της γλουταθειόνης στην ONA από ραβδομύωση, ουσία η οποία αναστέλλει την οξειδωση των λιπιδίων<sup>45</sup>. Η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη έχει δειχθεί ότι προκαλεί κυρίως σπειραματική βλάβη και συνεπώς επιδεινώνει την ήδη προυπάρχουσα ONA.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Madias NE, Adroque HJ, Horowitz GL, Cohen JJ, Schwartz WB. Are definition of normal acid-base equilibrium in man: Carbon dioxide as a key determinant of plasma bicarbonate concentration. *Kidney Int* 1979; 16: 612-618.
2. 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.
3. Maurer M, Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of  $K^+$  intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F32-F40.
4. Frassetto L, Morris RC, 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: 1114-1122.
5. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-1270.
6. Frassetto LY, Morris C, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 (in press).
7. Cogan MG, Carneiro AV, Tatsuno J, et al. Normal diet NaCl variation can affect the renal set-point for plasma pH-( $HCO_3^-$ ) maintenance. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 193-199.
8. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III- effects of fluid administration. *Crit Care* 2005; 9: 204-211.
9. Liu FY, Cogan MG. Angiotensin II: A potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; 80: 272-275.
10. Hernandez RE, Schambelan, Cogan MG, Colman J, Morris RC, Sebastian

A. Dietary NaCl determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1987; 31: 1356-1367.

11. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders* (5<sup>th</sup> edition). McGraw-Hill, Philadelphia, USA, 2001; pp 888-930.

12. Lin PH, Ginty F, Appel LJ, et al. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003; 133: 3130-3136.

13. Fan L, Wiederkehr MR, Collazo R, Wang H, Crowder LA. Dual mechanisms of regulation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-3 by parathyroid hormone in rat kidney. *J Biol Chem* 1999; 274: 11289-11295.

14. Ruiz OS, Qiu YY, Wang LJ, Arruda JA. Regulation of the renal Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter: V. Mechanism of the inhibitory effect of parathyroid hormone. *Kidney Int* 1996; 49: 396-402.

15. Hulter HN, Toto RD, Ilinicki LP, Halloran B, Sebastian A. Metabolic alkalosis in models of primary and secondary hyperparathyroid states. *Am J Physiol* 1983; 245: F450-F461.

16. Cano A, Preisig P, Alpen RJ. Cyclic adenosine monophosphate acutely inhibits and chronically stimulates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter in OKP cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1632-1638.

17. Morita T. Plasma rennin activity in acute respiratory acidosis. *Jpn Circ J* 1976; 45: 123-128.

18. Kisch ES, Dluhy RG, Williams GH. Regulation of rennin release by calcium and ammonium ions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1343-1350.

19. Perez GO, Oster JR, Vaamonde JR, Katz FH. Effect of NH<sub>4</sub>Cl on plasma aldosterone, cortisol and rennin activity in supine man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 762-767.

20. Perez GO, Oster JR, Vamonde CA. Effect of acute metabolic acidosis on the rennin-aldosterone system. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 371-378.

21. Gyorke ZS, Sulyok E, Guignard JP. Ammonium chloride metabolic acidosis and the activity of rennin-angiotensin-aldosterone system in children. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 547-549.

22. Manhensmith R, Thier SO, Cooke CR, Broadus A, DeFronzo RA. Effect of acute metabolic acidemia on renal electrolyte transport in man. *Metabolism* 1979; 28: 831-842.

23. Rostand SG, Watkins JB. Response of the isolate rat kidney to metabolic

and respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1977; 233: F82-F88.

24. Tannan RL, Goyal M. Urinary inhibitor to the ammoniogenic response to acute acidosis is a prostaglandin. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 277-285.

25. Kotchen TA, Guthrie GP, Galla JH, Luke RG, Welch WJ. Effects of NaCl on rennin and aldosterone response to potassium depletion. *Am J Physiol* 1983; 244: E164-E169.

26. Kotchen TA, Kryzaniak KE, Anderson JE, Ernest CB, Galla JH, Luke RG. Inhibition of rennin secretion by HCl is related to chloride in both dog and rat. *Am J Physiol* 1980; 239: F44-F49.

27. Schambelan M, Sebastian A, Katuna BA, Arteaga E. Adrenocortical hormone secretory response to NH<sub>4</sub>Cl-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1987; 252: E454-E460.

28. Adamovich K, Sulyok E, Jatons T, Guingnard JP. Effect of NH<sub>4</sub>Cl acidosis on the function of rennin-angiotensin-aldosterone system in newborn infants. *J Dev Physiol* 1992; 18: 9-12.

29. Heird WC, Dell B, Dricoll JM Jr, Grebin B, Winters RW. Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. *N Engl J Med* 1972; 287: 943-948.

30. Fraley DS, Adler S, Bruns F, Segal D. Metabolic acidosis after hyperalimentation with casein hydrolase. *Ann Intern Med* 1978; 88: 352-354.

31. Koskelo P, Lekki M, Wager O. Kinetic behavior of <sup>131</sup>I-labelled myoglobin in human being. *Clin Chem Acta* 1967; 17: 339-345.

32. Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 39-48.

33. Poels PGE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95: 175-195.

34. Brumback RA, Feedback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis in childhood: A primer on normal muscle function and selected metabolic myopathies characterized by disordered energy production. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 821-858.

35. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 693-716.

36. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982; 61: 141-152.

37. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8: 72-76.



38. Vetterlain F, Hoffmann F, Pedina J, Neckel M, Schmidt G. Disturbances in renal microcirculation induced by myoglobin and hemorrhagic hypotension in anesthetized rat. *Am J Physiol* 1995; 268: F839-F846.
39. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in a rat: A role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1066-1074.
40. Karam H, Bruneval P, Clozel JP, Loffler BM, Bariety J, Clozel M. Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 481-486.
41. Benade JE, Klahr S, Hoffman MK, Morrison AR. Production of thromboxane A<sub>2</sub> by the kidney in glycerol-induced acute renal failure in the rabbit. *Prostaglandins* 1980; 19: 333-347.
42. Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Environmental Emergencies* 1999; 15: 415-428.
43. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 447: 412-426.
44. Holt S, Reeder B, Wilson M, et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999; 353: 1241.
45. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9833-9837.

## Νεφρική αδυναμία απομάκρυνσης οξέων

A. Ανδρίκος,

Επιμελητής Α' Νεφρολογικού Τμήματος, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»

### 1. Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) αποτελεί μία συνήθη επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), ειδικότερα των σοβαρότερων σταδίων της. Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-ΧΝΑ η ΜΟ είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας των νεφρών να αποβάλλουν την περίσσεια των διαιτητικά προσλαμβανόμενων όξινων φορτίων (διαφορά μεταξύ οξέων και βάσεων που προκύπτουν ανάλογα των διαιτητικών συνηθειών του ασθενούς) καθώς επίσης και των ενδογενών οξέων (παραγόμενων κατά τον πρωτεϊνικό καταβολισμό). Άρα το όξινο φορτίο το οποίο καλούνται να αποβάλλουν οι πάσχοντες νεφροί, εξαρτάται από τη δίαιτα του ασθενούς, το σωματότυπό του αλλά και από την ύπαρξη αυξημένου καταβολισμού (χρόνια φλεγμονή), η οποία συχνά συνοδεύει τον χρόνια νεφροπαθή. Το ενδογενώς παραγόμενο όξινο φορτίο είναι δυνατό να αυξηθεί επίσης σε ορισμένες μεταβολικές διαταραχές (λ.χ. κετοξέωση στους διαβητικούς ασθενείς, γαλακτική οξέωση σε λοιμώξεις).

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να επηρεάσει όλες τις παραμέτρους που εμπλέκονται στη νεφρική αποβολή της περίσσειας των οξέων από τον οργανισμό. Ειδικότερα με την έναρξη της μείωσης του ρυθμού της πειραματικής διήθησης (GFR), το ισοζύγιο των  $H^+$  διατηρείται λόγω της παράλληλης αύξησης της έκκρισης  $NH_4^+$  ανά λειτουργούντα νεφρώνα. Πράγματι η έκκριση  $NH_4^+$  στους εναπομεινάντες λειτουργικά νεφρώνες των ασθενών με ΧΝΝ αυξάνεται έως και τρεις με τέσσερις φορές περισσότερο του φυσιολογικού στην προσπάθεια να απομακρύνουν το συνολικό φορτίο των οξέων και να διατηρήσουν την οξεοβασική ισορροπία. Παρόλα αυτά όταν ο GFR μειωθεί σε επίπεδα μικρότερα του 40-50 ml/min, ο εν λόγω αντιρροπιστικός μηχανισμός αδυνατεί να αποβάλλει το συνολικό φορτίο των οξέων, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση της ΜΟ. Άρα η εμφάνιση της ΜΟ στους ασθενείς με ΧΝΝ προκύπτει από την αδυναμία των εναπομεινάντων λειτουργούντων νεφρώνων να εκκρίνουν το ημερήσιο όξινο φορτίο και όχι σε ενδογενή βλάβη τους. Είναι λοιπόν εμφανές ότι η παρατηρούμενη μειωμένη συνολική αποβολή  $NH_4^+$  και η εγκατάσταση ΜΟ στους

ασθενείς με ΧΝΝ αντικατοπτρίζει την μείωση του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου.

Η μειωμένη τιτλοποιήσιμη οξύτητα (κυρίως με τη μορφή φωσφορικών) καθώς και η μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης των διττανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ) έχουν προταθεί επιπλέον ως μηχανισμοί που πιθανά να συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΜΟ σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η απέκκριση φωσφορικών στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, εν μέρει λόγω του συνυπάρχοντος δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Με την επιδείνωση της νεφρικής βλάβης η εντερική απορρόφηση του φωσφόρου και συνεπώς η νεφρική αποβολή μειώνονται. Αυτό οφείλεται κύρια στον διαιτητικό περιορισμό αλλά και στη χρήση των δεσμευτικών του φωσφόρου-απαραίτητες ενέργειες για την πρόληψη της εμφάνισης υπερφωσφαταιμίας.

Ο ρόλος της μειωμένης επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στην εμφάνιση ΜΟ στους ασθενείς με ΧΝΝ παραμένει υπό συζήτηση. Η αναγκαιότητα διατήρησης του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$  έχει ως αποτέλεσμα την ανά λειτουργούντα νεφρώνα αύξηση της αποβολής του, με αποτέλεσμα μία σχετική παράλληλη αύξηση και στην απέκκριση των  $\text{HCO}_3^-$ , γεγονός όμως το οποίο δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την οξεοβασική ισορροπία στη πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝ.

Η ΜΟ αποτελεί μία συχνή επιπλοκή των ασθενών με ΧΝΝ, η οποία παρατηρείται συνήθως με την σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μία μελέτη η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 15000 ασθενείς με ΧΝΝ, ο Eustace και συν. διαπίστωσαν ότι σε επίπεδα GFR μεταξύ 69 και 30 ml/min μόλις το 2% παρουσίαζε συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα  $<22$  mEq/L. Όταν όμως ο GFR κυμαινόταν μεταξύ του 29 και 15 ml/min το ποσοστό των ασθενών με ΜΟ ( $\text{HCO}_3^- <22$  mEq/L) ανέβηκε στο 19%. Παρατηρήθηκε ωστόσο μία έντονη διαφοροποίηση της επίπτωσης αλλά και της βαρύτητας της ΜΟ ανάλογα με το αίτιο της νεφρικής βλάβης των ασθενών. Στους ασθενείς όπου κυριαρχούσε η διαμεσοσωληναριακή βλάβη η εγκατάσταση της ΜΟ ήταν ιδιαίτερα πρόωμη, ενώ επαρκώς ελεγχόμενοι ασθενείς με ΣΔ τύπου II εμφάνιζαν σπανιότερα ΜΟ. Η τελευταία αυτή παρατήρηση φαίνεται να είναι συνέπεια της μειωμένης παραγωγής ενδογενών οξέων που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς, λόγω της αναστολής της πρωτεόλυσης ως επακόλουθο της υπάρχουσας υπερινσουλιναϊμίας.

Η περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε επίπεδα  $\text{GFR} < 15$  ml/min έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σχεδόν στην πλειονότητα των ασθενών ΜΟ

( $\text{pH} < 7,30$  και επίπεδα  $\text{HCO}_3^- = 12-18 \text{ mEq/L}$ ). Σ' αυτή τη χρονική περίοδο η συνεχιζόμενη κατακράτηση  $\text{H}^+$  θα οδηγούσε σε περαιτέρω μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , διαδικασία η οποία αποφεύγεται λόγω της εξουδετέρωσης της περίσσειας των  $\text{H}^+$  από ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού και ειδικότερα των οστών. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την μετακίνηση ασβεστίου από το οστόν και την παράλληλη αύξηση της νεφρικής αποβολής του με αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικού ισοζυγίου του ασβεστίου. Η θεραπεία με  $\text{HCO}_3^-$  προφυλάσσει τους ασθενείς από τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπενίας, μιας σημαντικής επιπλοκής της ΜΟ των ασθενών με ΧΝΝ. Συγχρόνως η χρόνια ΜΟ προκαλεί διαφοροποιήσεις στην ιοντική σύσταση των οστών με μείωση του απαιτήτη του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$ . Η δραστηριότητα των οστεοβλαστών αναστέλλεται, ενώ παράλληλα αυξάνεται αυτή των οστεοκλαστών. Επιπρόσθετα η αναστολή του άξονα της αυξητικής ορμόνης (η ΜΟ μειώνει τα επίπεδα του κυκλοφορούντος IGF-1) συμβάλλει στην εμφάνιση οστικών αλλοιώσεων. Η ΜΟ επίσης μειώνει τη νεφρική σύνθεση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, με αποτέλεσμα την μειωμένη εντερική απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με τη δίαιτα ασβεστίου. Τέλος η χρόνια ΜΟ διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ του ιονισμένου ασβεστίου του αίματος, της PTH και της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  με αποτέλεσμα την υπέρμετρη οστική λύση. Οι διαταραχές αυτές στον οστικό μεταβολισμό οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση παθολογικών καταγμάτων, καθώς επίσης και σε χαρακτηριστικά ευρήματα στις οστεομορφομετρικές αναλύσεις. Η ΜΟ αποτελεί μία από τις σημαντικές παραμέτρους στην αιτιοπαθογένεια της νεφρικής οστεοδυστροφίας.

Εκτός από τις επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό η ΜΟ προκαλεί και σημαντικές διαταραχές στον πρωτεϊνικό μεταβολισμό των ασθενών με ΧΝΝ. Αύξηση της οξειδωσης των αμινοξέων με διακλαδιζόμενες αλύσους (βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη), αύξηση της πρωτεϊνικής διάσπασης και του RNA, μείωση της σύνθεσης της αλβουμίνης και αύξηση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης είναι ορισμένες από τις συνέπειες της ΜΟ. Κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την συσχέτιση της ΜΟ με την εμφάνιση υποθρεψίας στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί μία ακόμη επιπλοκή των ασθενών με ΧΝΝ η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την εγκατάσταση ΜΟ. Σημαντικού βαθμού ΜΟ μπορεί να οδηγήσει και σε καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως αρνητική ινότροπη δράση, αρρυθμίες, αγγειοδιαστολή, μείωση της μεταφοράς του  $\text{Na}^+$  στα μυοκαρδιακά κύτταρα, η οποία συμμετέχει στην πρόκληση υποτασικών

επεισοδίων κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρση (ΑΚ).

Τέλος έχει προταθεί ότι η ΜΟ μπορεί να συμμετέχει στους μηχανισμούς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Ειδικότερα μελέτες *in vitro* αλλά και σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αυξημένη αποβολή  $\text{NH}_4^+$  στους εναπομείναντες λειτουργούντες νεφρώνες μπορεί να οδηγήσει σε σωληναριακή υπερτροφία και συνεπώς σε επιδείνωση της νεφρικής βλάβης. Έχει επίσης προταθεί ότι η ΜΟ μπορεί να συμμετέχει ενεργά και στους μηχανισμούς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση και διατήρηση της φλεγμονής και την εγκατάσταση του ΜΙΑ συνδρόμου στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Για όλους αυτούς τους λόγους είναι απόλυτα κατανοητή η αναγκαιότητα διόρθωσης της ΜΟ. Ειδικότερα οι οδηγίες της National Kidney Foundation των ΗΠΑ προτείνουν τον μόνιμο έλεγχο των συγκεντρώσεων των  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος σ' όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ και καταλήγουν ότι αυτά πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα  $>22 \text{ mEq/L}$ .

## 2. Νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ)

Ο όρος ΝΣΟ περιγράφει ένα σύνολο κλινικών διαταραχών με κοινό χαρακτηριστικό την αδυναμία νεφρικής αποβολής της περίσσειας  $\text{H}^+$  από τον οργανισμό, λόγω δυσλειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ΜΟ. Σε αντίθεση με τη ΜΟ της ΧΝΝ, η οποία μπορεί και να συμπεριληφθεί σ' αυτό το ανομοιογενές σύνολο παθήσεων, στη ΝΣΟ υπάρχει πρωτογενής αδυναμία του νεφρικού σωληναρίου να αυξήσει την οξύτητα των ούρων ( $\text{pH}$  ούρων  $\leq 5,3$ ).

Περιγράφονται τρεις κύριοι τύποι ΝΣΟ που ο καθένας απ' αυτούς αποτελεί και ένα ξεχωριστό παράδειγμα των διαφορετικών μηχανισμών διαμέσου των οποίων οι νεφροί ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία. Συνήθως αποτελούν διαταραχές της παιδικής ηλικίας, εκτός από τον τύπο IV και τα κύρια χαρακτηριστικά τους συνοψίζονται στον πίνακα 1.

	Τύπου I (άπω)	Τύπου II (εγγύς)	Τύπου IV
Αίτιο	CA-II μετάλλαξη Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ανταλλαγές μετάλλαξη H <sup>+</sup> -ATPάση μετάλλαξη (& αυτοάνοση) Ελλειψής κλίση [H <sup>+</sup> ] (αμφοτερικίνη)	CA-II μετάλλαξη Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> συμμεταφορέας μετάλλαξη ClC-5 διαύλων Cl <sup>-</sup> μετάλλαξη	Υποαλδοστερονισμός Αντίσταση στην ALD Υψηλές δόσεις αμιλοριδης ή τριμεθοπρίμης
Βασική βλάβη	Μειωμένη δυνατότητα οξινοποίησης των ούρων στο άπω σωληνάριο	Μειωμένη επαναρρόφηση HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> στο εγγύς σωληνάριο	Ανεπάρκεια ALD ή αντίσταση στη δράση της
pH ούρων	>5,3	>5,3 αν υπερβαίνει την ουδό επαναρρόφησης αν όχι <5,3	Συνήθως <5,3
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Μπορεί να είναι <10 mEq/L	Συνήθως από 14 έως 20 mEq/L	Συνήθως >15 mEq/L
Κλασματική απέκκριση HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> με [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] κφ	Ενήλικες: <3% Παιδιά: 5-10%	>15-20 %	<3%
Διάγνωση	Απόκριση στη χορήγηση NaHCO <sub>3</sub> ή NH <sub>4</sub> Cl	Απόκριση στη χορήγηση NaHCO <sub>3</sub>	Μειωμένη ALD πλάσματος
[K <sup>+</sup> ] ορού	Συνήθως μειωμένο ή φυσιολογικό	Φυσιολογικό ή μειωμένο	Αυξημένο
Δόσεις HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> για την διόρθωση της [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Ενήλικες: 1-2 mEq/KgΣΒ/24ωρο Παιδιά: 4-14 mEq/KgΒΣ/24ωρο	10-15 mEq/KgΣΒ/24ωρο	1-2mEq/KgΣΒ/24ωρο (ίσως δεν χρειάζονται αν διορθωθεί η υπερκαλιαιμία)
Άλλες επιπλοκές	Νεφρολιθίαση	Ραχίτιδα ή οστεομαλακία	Καμία

**Πίνακας 1:** Βασικά χαρακτηριστικά των ΝΣΟ

### 2.1. Τύπου I (άπω) ΝΣΟ

Η οξινοποίηση των ούρων στα αθροιστικά σωληνάρια επιτελείται κύρια με την έκκριση H<sup>+</sup> διαμέσου της δράσης της αντλίας H<sup>+</sup>-ATPάσης. Το ποσοστό αυτό υπερβαίνει το 20-40% του συνολικού φορτίου H<sup>+</sup>. Η αντλία αυτή βρίσκεται στο νεφρικό φλοίο [εμβόλιμα (intercalated) κύτταρα] αλλά και στο μυελό. Παρότι τα σωληναριακά κύτταρα που εκκρίνουν H<sup>+</sup> στον άπω νεφρώνα δεν συμμετέχουν στη μεταφορά του Na<sup>+</sup>, η τελική αποβολή H<sup>+</sup> από τα φλοιικά αθροιστικά σωληνάρια επηρεάζεται έμμεσα από την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> στα παρακείμενα θεμέλια (principal) κύτταρα. Πράγματι η απομάκρυνση του Na<sup>+</sup> διαμέσου αυτών από τον σωληναριακό αυλό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος πλέον ηλεκτραρνητικού, το οποίο με τη σειρά του ευοδώνει την παραμονή των H<sup>+</sup> εντός του αυλού, μειώνοντας το βαθμό της παθητικής διάχυσης αυτών εντός των κυττάρων. Αντίθετα στο νεφρικό μυελό η έκκριση H<sup>+</sup> δεν εξαρτάται από την

επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ .

Η ΝΣΟ τύπου I λοιπόν μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια της αντλίας  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί στο φλοιό ή/και στο νεφρικό μυελό. Μπορεί όμως να οφείλεται σε μειωμένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο νεφρικό φλοιό (voltage-dependent defect). Αυτή η διαταραχή οδηγεί σε παράλληλη μείωση της απέκκρισης  $\text{K}^+$  (το οποίο ακολουθεί εν μέρει την ίδια πορεία με τα  $\text{H}^+$ ) με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Τέλος, ένας ακόμη μηχανισμός πρόκλησης ΝΣΟ τύπου I μπορεί να είναι η αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης στα  $\text{H}^+$  και στα  $\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα την κατάργηση της απαιτούμενης κλίσης συγκεντρώσεων και την αδυναμία απομάκρυνσης της περίσσειας  $\text{H}^+$ .

Η μειωμένη ικανότητα των άπω σωληναρίων να οξειποποιήσουν τα ούρα οδηγεί αναπόφευκτα σε ΜΟ, με  $[\text{HCO}_3^-]$  πλάσματος που μπορεί να φθάσουν και σε επίπεδα  $<10$  mEq/L, ενώ παράλληλα μειώνεται η έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας και  $\text{NH}_4^+$ . Οι ασθενείς με ΝΣΟ λόγω διαταραχών στη λειτουργία της αντλίας  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης, εμφανίζουν νεφρική απώλεια  $\text{K}^+$  με αποτέλεσμα την πρόωμη εγκατάσταση υποκαλιαιμίας. Αυτό οφείλεται στη μειωμένη έκκριση  $\text{H}^+$  στα άπω σωληνάρια, η οποία οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  με σύγχρονη απέκκριση  $\text{K}^+$ . Παράλληλα η εγκατάσταση της ΜΟ και η μείωση της  $[\text{HCO}_3^-]$  έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ποσότητας των  $\text{HCO}_3^-$  τα οποία επαναροφώνται διαμέσου της ανταλλαγής  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  στα εγγύς σωληνάρια. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην επαναρρόφηση  $\text{NaCl}$  στα εγγύς και έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και οδηγεί σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, που με τη σειρά του επιδεινώνει την υποκαλιαιμία. Τέλος έχει περιγραφεί ότι συνυπάρχει μειωμένη δραστηριότητα και της αντλίας  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης που οδηγεί σε περαιτέρω απώλεια  $\text{K}^+$ .

Υπερασβεστιουρία, υπερφωσφατουρία, νεφρολιθίαση και νεφρασβέστωση συχνά συνοδεύουν την ΝΣΟ τύπου I. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται κύρια στη ΜΟ [απελευθέρωση οστικών ρυθμιστικών συστημάτων (φωσφορικό ασβέστιο)] αλλά και στη μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου. Το μόνιμο αλκαλικό σωληναριακό περιβάλλον και η μειωμένη απέκκριση των κιτρικών (ενός ισχυρού αναστολέα της δημιουργίας κρυστάλλων στα ούρα) ως αποτέλεσμα της υποκαλιαιμίας και της ΜΟ, ευνοούν την καθίζηση αδιάλυτων αλάτων (κυρίως φωσφορικού ασβεστίου και στουρβίτη).

Οι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου I μπορεί να εμφανίσουν ποικίλου βαθμού βαρύτητας



ΜΟ, συμπτώματα οφειλόμενα στην υποκαλιαιμία ή στη δημιουργία λίθων. Συχνά όμως είναι ασυμπτωματικοί.

Σε κάθε ενήλικα με ΜΟ με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (ΧΑ) και pH ούρων >5,3 πρέπει να αποκλείεται η παρουσία της ΝΣΟ τύπου I. Ειδικότερα σε παιδιά με pH ούρων >5,6 και νεφρολιθίαση είναι η πλέον πιθανή διάγνωση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βάση την απόκριση των ασθενών στη φόρτιση με  $\text{HCO}_3^-$  που σε αντίθεση με την ΝΣΟ τύπου II δεν παρατηρείται διαφοροποίηση του pH των ούρων ούτε και της κλασματικής απέκκρισης των  $\text{HCO}_3^-$ .

Η ΝΣΟ τύπου I ειδικότερα στην παιδική ηλικία εμφανίζει υψηλή θνησιμότητα. Σκοπός της αντιμετώπισης της είναι η αναπλήρωση των καθημερινών απωλειών των  $\text{HCO}_3^-$  καθώς επίσης και η πρόληψη και αναστολή της εμφάνισης των σοβαρών επιπλοκών της. Αν οφείλεται σε φάρμακα ή είναι δευτεροπαθής προέχει η αντιμετώπιση του αιτίου που την προκάλεσε.

## 2.2. Ατελής ΝΣΟ τύπου I

Αποτελεί μία ιδιαίτερη οντότητα όπου παρά την αδυναμία οξινοποίησης των ούρων οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ΜΟ. Οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογικό ρυθμό απέκκρισης  $\text{NH}_3^+$  παρά το αυξημένο pH των ούρων τους.

## 2.3. ΝΣΟ τύπου IV

Ο τύπος IV της ΝΣΟ περιγράφει τη ΜΟ η οποία οφείλεται σε ανεπάρκεια ή σε αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης (ALD). Η ALD είναι μία στεροειδής ορμόνη, η οποία συντίθεται από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από την αγγειοτενσίνη II, το  $\text{K}^+$ , την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (που προάγουν την έκκριση της) και το νατριουρητικό πεπτιδίο-ANP (το οποίο την αναστέλλει). Κύριο όργανο στόχος της ALD είναι ο νεφρός. Η δράση της εκφράζεται προάγοντας την απέκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$  με την παράλληλη επαναρόφηση του  $\text{Na}^+$  στα αθροιστικά σωληνάκια, συμμετέχοντας μ' αυτό τον τρόπο ενεργά στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Στη βασική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων η ALD διεγείρει την αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ , η οποία μετακινεί  $\text{Na}^+$  από τα κύτταρα και τα μεταφέρει στον ενδαγγειακό χώρο. Ειδικότερα η δράση της στην έκκριση  $\text{H}^+$  είναι αποτέλεσμα της άμεσης διέγερσης της αντλίας  $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$  αλλά και της αύξησης της ηλεκτραρνητικότητας του

σωληναριακού αυλού που προκύπτει από την αυξημένη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ . Άρα η εμφάνιση υποαλδοστερονισμού οδηγεί τους ασθενείς σε υπερκαλιαιμία και ΜΟ. Η προκαλούμενη υπερκαλιαιμία με τη σειρά της συμμετέχει ενεργά στην εγκατάσταση της ΜΟ μειώνοντας την παραγωγή και έκκριση  $\text{NH}_3^+$ . Αυτή η διαταραχή προκαλείται εν μέρει από την αυξημένη συγκέντρωση  $\text{K}^+$  στο σωληναριακό υγρό, η οποία δρώντας ανταγωνιστικά, αναστέλλει την σύνδεση του  $\text{NH}_4^+$  στη θέση του  $\text{K}^+$  στον μεταφορέα  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$  στην αγκύλη του *Henle*. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μείωση της ανακύκλωσης του  $\text{NH}_4^+$  στο νεφρικό μυελό και της έκκρισης  $\text{NH}_3$  στα αθροιστικά σωληνάκια του μυελού. Η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας με ιοντανταλλακτικές ρητίνες συνοδεύεται από αύξηση της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , αύξηση του pH των ούρων και διόρθωση της ΜΟ.

Η ΝΣΟ τύπου IV μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης δραστηριότητας της ALD ή ανεπαρκούς άπω επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  με φυσιολογική ALD. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή ΝΣΟ, αλλά τις περισσότερες φορές παραμένει αδιάγνωστη. Η ΜΟ που παρατηρείται είναι γενικά ήπια με  $[\text{HCO}_3^-]$  πλάσματος συνήθως  $> 15 \text{ mEq/L}$ . Το pH των ούρων συνήθως είναι  $< 5,3$ , λόγω της μειωμένης απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , αν και το συνολικό φορτίο των αποβαλλόμενων οξέων είναι μειωμένο, λόγω της έλλειψης διαθέσιμων ρυθμιστικών συστημάτων (buffers), εύρημα που την διαφοροποιεί από την ΝΣΟ τύπου I. Χαρακτηριστικό της εύρημα είναι η υπερκαλιαιμία, ενώ οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μικρού βαθμού επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς την ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό. Η αντιμετώπισή της βασίζεται κυρίως στη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας (διουρητικά, ιοντανταλλακτικές ρητίνες). Στους ασθενείς με μειωμένα επίπεδα ALD ενδείκνυται η χορήγηση αλατοκορτικοειδών.

#### **2.4. ΝΣΟ τύπου II (εγγύς)**

Σ' αυτού του τύπου τη ΝΣΟ ο μηχανισμός πρόκλησης της οξέωσης είναι η μειωμένη επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως δεν εμφανίζουν σοβαρού βαθμού οξέωση με επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος μεταξύ  $14-20 \text{ mEq/L}$ . Στα αρχικά στάδια το pH των ούρων παραμένει υψηλό, ενώ στην πορεία και με την σταδιακή μείωση της  $\text{HCO}_3^-$  τα ούρα γίνονται όξινα. Η αυξημένη αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  έχει ως αποτέλεσμα τη σύγχρονη απώλεια  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  με αποτέλεσμα την υποογκαιμία και τη διέγερση της παραγωγής ALD. Η ALD αυξάνει τη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και την απέκκριση  $\text{K}^+$  που

οδηγεί τελικά στην εγκατάσταση υποκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής ΜΟ. Η μειωμένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  συχνά είναι αποτέλεσμα της ύπαρξης συνδρόμου Fanconi. Συχνή είναι η εμφάνιση ραχίτιδας στα παιδιά ή οστεομαλακίας στους ενήλικες. Η υποκατάσταση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι απαραίτητη, ειδικότερα στα άτομα νεαρής ηλικίας για την αποφυγή των σοβαρών επιπλοκών της νόσου.

Τύπου I ΝΣΟ	Τύπου IV ΝΣΟ
<b>Συγγενής</b> 1. Οικογενής 2. Σύνδρομο Marfan 3. Νόσος Wilson 4. Σύνδρομο Ehlers-Danlos	Υποαλδοστερονισμός  <b>Πρωτοπαθής</b> 1. Νόσος Addison 2. Επινεφριδεκτομή  <b>Δευτεροπαθής (υπορρενιναιμικός)</b> 1. Σακχαρώδης Διαβήτης 2. Φάρμακα (NSADs, κυκλοσπορίνη) 3. Διάμεση νεφρίτιδα 4. Αποφρακτική νεφροπάθεια 5. Δρεπανοκυτταρική νόσος
<b>Διαταραχές μεταβολισμού <math>\text{Ca}^{++}</math></b> 1. Οικογενής-συγγενής υπερασβεστιουρία 2. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός 3. Υπερβιταμίνωση D 4. Σπογγώδης νεφρός	<b>Νεφρικά νοσήματα</b> 1. Αποφρακτική νεφροπάθεια 2. Δρεπανοκυτταρική νόσος 3. ΣΕΛ 4. Νεφρική μεταμόσχευση
<b>Συστηματικά νοσήματα</b> 1. Σύνδρομο Sjögren 2. Ρευματοειδής αρθρίτιδα 3. ΣΕΛ 4. Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα 5. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση 6. Θυρεοειδίτιδα	<b>Φάρμακα</b> 1. Αμιλορίδη 2. Σπειρονολακτόνη 3. Τριαμερένη
<b>Φάρμακα-τοξίνες</b> 1. Αμφοτερικίνη 2. Λίθιο 3. Τολουένιο 4. Κατάχρηση αναλγητικών 5. Ιφωσφαμίδη 6. Ελαφρές άλυσοι ΠΜ	
<b>Συνδυαζόμενη με υπερκαλιαιμία</b> 1. Αποφρακτική νεφροπάθεια 2. Δρεπανοκυτταρική νόσος 3. Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος 4. ΣΕΛ	
<b>Σοβαρή υπογκαιμία</b>	

**Πίνακας 2:** Κύρια αίτια ΝΣΟ με αδυναμία απομάκρυνσης οξέων

## 2. Βιβλιογραφία

1. Rose DB, Post T. The metabolic acidosis. In: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. McGraw-Hill, New York, 5<sup>th</sup> Edition, 2001; pp 578-646.
2. Uribarri J, Zia M, Mahmood J, Marcus RA, Oh MS. Acid production in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 114-120.
3. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in CKD. Kidney Int 2004; 65: 1031-1040.
4. Oh MS: New perspectives on acid-base balance. Seminars Dialysis 2000; 13: 212-219.
5. NKF, K/DOQI. Am J Kidney Dis 2003; 42(S3): S1-S201.
6. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. Curr Opin Nephrol Hypert 2004; 13: 423-436.
7. Garibotto G, Sofia A, Robaudo C, et al. Kidney protein dynamics and ammoniogenesis in humans with chronic metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1606-1615.
8. Unwin JR. Urinary acidification and distal tubular acidosis. J Nephrol 2002; 15(Suppl 5): S142-S150.
9. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. Kidney Int 1999; 56: 1606-1622.
10. Giebisch G. Renal potassium channel: an overview. Kidney Int 1995; 48: 1004-1009.
11. Capasso G, Malnic G, Wang T, Giebisch G. Acidification in mammalian cortical distal tubule. Kidney Int 1994; 45: 1543-1554.
12. Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M. Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280: F1-F9.
13. Silver RB, Mennitt PA, Satlin LM. Stimulation of apical H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in intercalated cells of cortical collecting duct with chronic metabolic acidosis. Am J Physiol 1996; 270: F539-F547.
14. Seki G, Coppola S, Yoshitomi K, et al. On the mechanism of bicarbonate exit from renal proximal tubular cells. Kidney Int 1996; 49: 1671-1677.
15. Halperin ML, Vasuvattakul S, Bayoumi A. A Modified Classification of Metabolic Acidosis: A pathophysiologic approach. Nephron 1992; 60: 129-133.
16. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ., Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2006; Σελ. 471-536.

## Απώλεια διπτανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ)

*Ε. Καλογιαννίδου,  
Ειδικευόμενη Νεφρολογίας*

### 1. Βασικές αρχές της γαστρεντερικής έκκρισης

Αναφερόμενοι στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σε παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα πρέπει να υπογραμμιστεί εξ αρχής ότι αυτές συνήθως δεν είναι αμιγείς (ύδατος, ηλεκτρολυτών ή οξεοβασικής ισορροπίας).

Διευκρινίζεται ότι τα περισσότερα από τα υγρά που διέρχονται τον γαστρεντερικό σωλήνα απορροφώνται από το λεπτό έντερο και λιγότερο από τον στόμαχο και το παχύ έντερο και υπογραμμίζεται ότι όλα τα τμήματα του εντέρου έχουν τόσο μηχανισμούς έκκρισης, όσο και επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών. Βασικό ρόλο ωστόσο στις διαδικασίες αυτές παίζει η  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$  που βρίσκεται στη βασική (μη ελεύθερη) επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και η οποία βοηθά να βγουν από τα κύτταρα 3  $\text{Na}^+$  προς τον διάμεσο χώρο σε ανταλλαγή με 2  $\text{K}^+$ . Αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού είναι να προκύπτει μία διαφορά στη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  μεταξύ ενδο- και εξοκυττάρου χώρου, που αποτελεί την κινητήρια δύναμη απορρόφησης θρεπτικών ουσιών από το έντερο (αφού εδώ το  $\text{Na}^+$  συμμεταφέρεται με αμινοξέα, ολιγοπεπτίδια και σάκχαρα) (1).

Παρακάτω αναλύονται οι βασικές αρχές της γαστρεντερικής επαναρρόφησης:

α) Φυσιολογικά η νευρική διέγερση προκαλεί στο βασικό τμήμα (μη ελεύθερο) της κυτταρικής μεμβράνης την ενεργητική επαναρρόφηση του  $\text{Cl}^-$  (είσοδος  $\text{Cl}^-$  στον ενδοκυττάρου χώρο)

β) Η αύξηση του  $\text{Cl}^-$  ενδοκυττάρια οδηγεί σε ηλεκτραρνητικότητα του χώρου αυτού, γεγονός που βοηθά να εισρεύσει  $\text{Na}^+$  από τον αυλό του εντέρου

γ) Η περίσσεια αρνητικών και θετικών ιόντων ενδοκυττάρια, οδηγεί σε αύξηση της ωσμωτικότητας του χώρου αυτού, με αποτέλεσμα την εισροή  $\text{H}_2\text{O}$  από τον αυλό του εντέρου, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση της υδροστατικής ενδοκυττάριας πίεσης (διόγκωση του κυττάρου) και

δ) Η αυξημένη ενδοκυττάρια πίεση δημιουργεί μικρορήξεις στο εκκριτικό άκρο των κυττάρων και σε έξοδο άφθονου  $\text{H}_2\text{O}$ , ηλεκτρολυτών και οργανικών ουσιών του αδενικού κυττάρου προς την βασική (μη ελεύθερη) πλευρά του.

Όσον αφορά στην έκκριση τα δύο κύρια ανιόντα που εκκρίνονται στον εντερικό

αυλό είναι το  $\text{Cl}^-$  και τα  $\text{HCO}_3^-$  (διαμέσου δράσης του ανταλλαγέα  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  αλλά κυρίως διαμέσου του Cystic Fibrosis Transmembrane Factor-CFTR). Το  $\text{Cl}^-$  εκκρίνεται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου και επαναροφάται στον ειλέο και στο κόλον σε ανταλλαγή με  $\text{HCO}_3^-$ . Τα  $\text{HCO}_3^-$  επαναροφώνται από τη νήστιδα και εκκρίνονται από το 12/δάκτυλο, τον ειλέο και το κόλον και αλκαλοποιούν το ενδοαυλικό περιεχόμενο του εντέρου (όπου ταυτόχρονα οξινοποιείται το αίμα). Τελικά σε φυσιολογικές συνθήκες τα  $\text{HCO}_3^-$  των κοπράνων βρίσκονται σε πυκνότητα παρόμοια μ' αυτή του ορού.

Η συνολική ποσότητα υγρών που πρέπει να απορροφηθούν καθημερινά είναι ίση με το άθροισμα της ποσότητας που προσλαμβάνεται (περίπου 1,5 L) και εκείνης που εκκρίνεται διαμέσου των διαφόρων γαστρεντερικών υγρών (περίπου 7 L), 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 ειλεοτυφλική βαλβίδα στο παχύ έντερο. Όσον αφορά στις σύνθεσή τους, τα υγρά που φθάνουν στο παχύ έντερο περιέχουν περίπου 135 κατιόντα/L ( $\text{Na}^+=125$  mEq/L,  $\text{K}^+=10$  mEq/L) και 135 ανιόντα/L ( $\text{HCO}_3^-=75$  mEq/L και  $\text{Cl}^-=60$  mEq/L). Τόσο ο όγκος, όσο και το περιεχόμενο του υγρού αυτού του παχέος εντέρου, καθώς προχωρά κατά μήκος του, συνεχώς μειώνεται και τελικά χάνονται με τα κόπρανα περίπου μόνο 100 ml  $\text{H}_2\text{O}/24$ ωρο. Τελικά, στα κόπρανα περιέχονται 130 mEq/L κατιόντων ( $\text{Na}^+=90$  mEq/L και  $\text{K}^+=40$  mEq/L) και περίπου 45 mEq/L ανιόντων ( $\text{HCO}_3^-=30$  mEq/L και  $\text{Cl}^-=15$  mEq/L). Σε πραγματικούς αριθμούς η απώλεια 100 ml το 24ωρο στο παχύ έντερο, περιέχει 115 mEq/L πραγματικών και μη  $\text{HCO}_3^-$ , δηλαδή περίπου 11,5 mEq. Το φαινομενικό χάσμα ανιόντων (ΧΑ) που αναφέρθηκε παραπάνω οφείλεται στο ότι από τη δράση της μικροβιακής χλωρίδας στους μη απορροφήσιμους υδατάνθρακες (ζύμωση), παράγεται πλήθος οργανικών οξέων, τα οποία τιτλοποιούν (εξουδετερώνουν) τα  $\text{HCO}_3^-$  και μετατρέπουν το  $\text{NaHCO}_3$  σε βουτυρικό  $\text{Na}^+$ .

Βέβαια αυτά τα οργανικά οξέα περιορίζονται πολύ όταν οι υδατάνθρακες που φθάνουν στο παχύ έντερο μειώνονται (δίαιτα) ή όταν τα βακτηρίδια του εντέρου περιορίζονται (λόγω λήψεως αντιβιοτικών). Η απώλεια των οξέων των ζυμώσεων μειώνει το ΧΑ των κοπράνων και επιτρέπει περισσότερα  $\text{HCO}_3^-$  να αποβάλλονται διαμέσου των κοπράνων. Υπό τις συνθήκες λοιπόν αυτές εισέρχεται στο παχύ έντερο υγρό πλούσιο σε  $\text{HCO}_3^-$ , των οποίων η συγκέντρωση αυξάνει ακόμη περισσότερο από την έκκρισή τους και από τα τοιχωματικά κύτταρα του παχέος εντέρου.

**Σημείωση:** Η βλέννα του εντερικού βλεννογόνου περιέχει μέτριες ποσότητες  $\text{HCO}_3^-$  που στοχεύουν στην εξουδετέρωση των οξέων του στομάχου, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται κατά τον τρόπο αυτό να δράσουν τα παγκρεατικά ένζυμα.

### 1.1. Φυσιολογικές εκκρίσεις γαστρεντερικού σωλήνα

Φυσιολογικά, όλα τα υγρά του πεπτικού σωλήνα μετά από τον πυλωρό, περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{K}^+$  απ' αυτές που υπάρχουν στο αίμα. Η χολή, τα παγκρεατικά υγρά και οι εκκρίσεις του ειλεού είναι αλκαλικά διαλύματα και το περιεχόμενο αυτό ενώ προωθείται στο έντερο, την ίδια στιγμή  $\text{H}^+$  προστίθενται στο αίμα (συμπεριφορά αντίθετη απ' αυτή των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων). Από τα πολλά λίτρα των εκκρίσεων αυτών που διέρχονται διαμέσου του λεπτού εντέρου, 600 ml περίπου φθάνουν στο παχύ έντερο. Η περιεκτικότητα των υγρών αυτών σε ηλεκτρολύτες στην αρχή του παχέος εντέρου και στο τέλος (κόπρανα) είναι αυτή που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

(mEq/L)	ΑΡΧΗ ΠΑΧΕΟΣ		ΤΕΛΟΣ ΠΑΧΕΟΣ	
ΟΓΚΟΣ (ml)	600		100	
$\text{Na}^+$ (mEq/L)	125		90	
$\text{K}^+$ (mEq/L)	10		40	
$\text{HCO}_3^-$ (mEq/L)		75		30
$\text{Cl}^-$ (mEq/L)		60		15
Σύνολο κατιόντων	135			
Σύνολο ανιόντων		135	130	45
Χάσμα ανιόντων		0		95

Κάθε οργανικό άλας του  $\text{Na}^+$  το οποίο μπορεί να μεταβολιστεί σε  $\text{NaHCO}_3$  παριστά πιθανό  $\text{NaHCO}_3$ . Λ.χ. το γαλακτικό, το κιτρικό, το οξικό και το βουτυρικό  $\text{Na}^+$  αποδίδουν  $\text{NaHCO}_3$  όταν το οργανικό ανιόν και ένα  $\text{H}^+$  μεταβολιστούν σε γλυκόζη ή σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Η προσθήκη τέτοιων αλάτων στον εξωκυττάριο χώρο ισοδυναμεί με προσθήκη  $\text{NaHCO}_3$  και η απώλεια τέτοιων αλάτων ισοδυναμεί με απώλεια  $\text{NaHCO}_3$ . Αντίθετα, όταν οργανικά άλατα του  $\text{Cl}^-$  μεταβολίζονται σε



ουδέτερες ουσίες είναι επίσης ωσάν να προστίθενται HCl. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η προσθήκη NH<sub>4</sub>Cl, χλωριούχου λυσίνης, χλωριούχου ιστιδίνης και χλωριούχου αργινίνης. Η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (MO) της διάρροιας διαπιστώνεται εξ αιτίας της απώλειας NaHCO<sub>3</sub> και πιθανά και προδρόμων αλάτων τους, όπως το κιτρικό ή το βουτυρικό Na<sup>+</sup> στα κόπρανα.

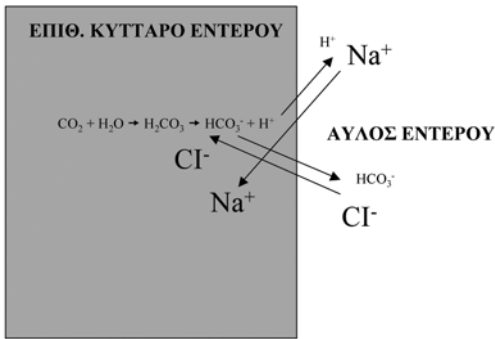
**Σίελος:** Φυσιολογικά παράγονται 800-1500 ml σιέλου το 24ωρο (0,5 ml/min). Ο σίελος παράγεται από τις αδενοκυψέλες, ενώ τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> από τους σιελοφόρους πόρους (απ' όπου διέρχεται για να εκκριθεί). Κατά την διαδρομή των πόρων αυτών γίνεται ενεργητική επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> σε ανταλλαγή με K<sup>+</sup> (επαναρροφάται περισσότερο Na<sup>+</sup> σε σχέση με το εκκρινόμενο K<sup>+</sup>), οπότε ο ενδοκυττάριος χώρος γίνεται ηλεκτραρνητικός. Αυτό οδηγεί σε παθητική επαναρρόφηση Cl<sup>-</sup>. Όμως στην αρχική μοίρα των σιελοφόρων πόρων εκκρίνονται ενεργητικά HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και επαναρροφώνται Cl<sup>-</sup>. Ο σίελος περιέχει τελικά 15 mEq/L Cl<sup>-</sup>, 30 mEq/L K<sup>+</sup> και 50-70 mEq/L HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

**Γαστρικές εκκρίσεις:** Οι γαστρικοί αδένες εκκρίνουν HCl, διαδικασία κατά την οποία παράγονται HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, τα οποία προστίθενται στην αλκαλική παρακαταθήκη (αλκαλική παλίρροια).

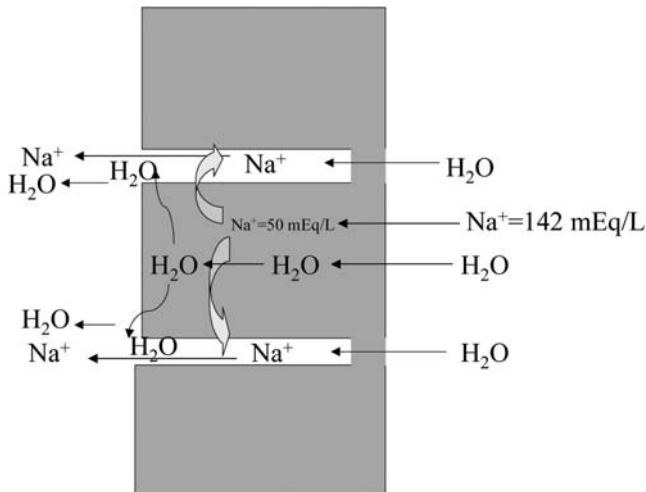
**Εκκρίσεις λεπτού εντέρου:** Τα επιθηλιακά κύτταρα των κρυπτών (κρύπτες Lieberkuhn) παράγουν τα εντερικά υγρά (περίπου 1800 ml/24ωρο), τα οποία έχουν ελαφρά αλκαλικό pH (7,5-8), επαναρροφώνται γρήγορα από τις λάχνες και δεν περιέχουν πεπτικά ένζυμα (αυτά βρίσκονται μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, όπως οι πεπτιδάσες, η λακτάση, η λιπάση που δρουν στα βασικά θρεπτικά συστατικά μόλις απορροφηθούν). Πιθανότατα τα υγρά αυτά εκκρίνονται διάμεσου: α) Ενεργητικής έκκρισης Cl<sup>-</sup> από τα κύτταρα των κρυπτών και β) ενεργητικής έκκρισης HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Η έκκριση των ιόντων αυτών (Cl<sup>-</sup> και HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και ιδιαίτερα του Cl<sup>-</sup> προκαλεί ηλεκτρική έλξη Na<sup>+</sup> και όλα μαζί προκαλούν ωσμωτική έλξη H<sub>2</sub>O.

Στα περισσότερα τμήματα του λεπτού εντέρου το Cl<sup>-</sup> μεταφέρεται με **παθητική διάχυση** (Διάγραμμα 1). Η μεταφορά των Na<sup>+</sup> διάμεσου του επιθηλίου (Διάγραμμα 2) δημιουργεί ηλεκτραρνητικότητα στο χυμό και ηλεκτροθετικότητα στη βασική πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι, κατά μήκος αυτής της ηλεκτρικής κλίσης, κινούνται Cl<sup>-</sup> ακολουθώντας τα Na<sup>+</sup>.

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΥΛΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΕΙΛΕΟΣ-ΠΑΧΥ)**



**Διάγραμμα 1:**  $\text{H}^+$  του επιθηλιακού κυττάρου και  $\text{Na}^+$  του εντερικού αυλού ανταλλάσσονται παράλληλα με την ανταλλαγή  $\text{Cl}^-$  του εντερικού αυλού με  $\text{HCO}_3^-$  του επιθηλιακού τοιχώματος. Με τον τρόπο αυτό  $\text{NaCl}$  από τον εντερικό αυλό εισέρχεται στο επιθηλιακό κύτταρο και στη συνέχεια στο αίμα, ενώ  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  εισέρχονται στον εντερικό αυλό (στη συνέχεια τα τελευταία επανεισέρχονται στα επιθηλιακά κύτταρα ή σχηματίζουν  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ )



**Διάγραμμα 2:** Μηχανισμός επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  από τον εντερικό αυλό

Τα επιθηλιακά όμως κύτταρα του περιφερικού τμήματος του ειλεού και του παχέος εντέρου έχουν ειδική ικανότητα να απορροφούν ενεργητικά  $\text{Cl}^-$ . Η απορρόφηση αυτή γίνεται μ' έναν αυστηρά αλληλένδετο μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς, κατά τον οποίο εκκρίνεται ισοδύναμος αριθμός  $\text{HCO}_3^-$ . Το πλεονέκτημα αυτού του μηχανισμού είναι η εξασφάλιση  $\text{HCO}_3^-$  για την εξουδετέρωση των όξινων προϊόντων της μικροβιακής δραστηριότητας, ιδιαίτερα στο παχύ έντερο.

**Παχύ έντερο:** Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου είναι επενδυμένος όπως και ο βλεννογόνος του λεπτού εντέρου από τις κρύπτες του Lieberkuhn (δεν έχει λάχνες) και τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία ουσιαστικά δεν περιέχουν ένζυμα. Το κύριο έκκριμα των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων είναι η βλέννα, που περιέχει μεγάλες ποσότητες  $\text{HCO}_3^-$  (ενεργητική μεταφορά).

Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου έχει πολύ μεγάλη ικανότητα ενεργητικής επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και η διαφορά δυναμικού που δημιουργεί η απορρόφηση του  $\text{Na}^+$  προκαλεί απορρόφηση του  $\text{Cl}^-$  (εδώ απορροφάται άπληστα το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{Cl}^-$ ). Ακόμη, όπως και στην περιφερική μοίρα του λεπτού εντέρου, στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου γίνεται **ενεργητική έκκριση  $\text{HCO}_3^-$**  και ταυτόχρονα ενεργητική απορρόφηση μιας μικρής πρόσθετης ποσότητας  $\text{Cl}^-$ .

**Παγκρεατικές εκκρίσεις:** Καθημερινά εκκρίνεται περίπου 1 L παγκρεατικών υγρών. Ανεξάρτητα από το ρυθμό έκκρισης του παγκρεατικού υγρού, η περιεκτικότητά του σε  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+$  παραμένει σταθερή και η συγκέντρωσή τους πλησιάζει αυτή του πλάσματος. Αντίθετα η συγκέντρωση των ανιόντων εξαρτάται έμμεσα από το ρυθμό έκκρισης του παγκρεατικού υγρού και όταν η παραγωγή του είναι μικρή η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  και των  $\text{HCO}_3^-$  είναι παρόμοια μ' αυτή του πλάσματος, ενώ όταν η παραγωγή του είναι αυξημένη η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι αυξημένη (μπορεί να φθάσει και στα 145 mEq/L) και μειώνεται αυτή του  $\text{Cl}^-$ . Οι παγκρεατικές αδενοκυψέλες εκκρίνουν πεπτικά ένζυμα και οι μικροί και μεγαλύτεροι εκφορητικοί πόροι μεγάλες ποσότητες  $\text{NaHCO}_3$  (με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης σχηματίζουν από  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , το οποίο διασπάται σε  $\text{HCO}_3^-$ ). Το τελευταίο παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εξουδετέρωση του όξινου χυμού που εισέρχεται από τον στόμαχο στο 12/δάκτυλο κατά την παρακάτω αντίδραση:



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 φθάνει η ιδιαίτερα όξινη τροφή. Αυτή λοιπόν (σεκρετίνη) διεγείρει κυρίως την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$  από το επιθήλιο των πόρων και σχεδόν καθόλου την έκκριση ενζύμων.

**Χολή:** Η χολή παράγεται συνεχώς από το ήπαρ (600-1200 ml/24ωρο) και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη (αποθηκεύει 20-60 ml χολής, αν και μπορεί να αποθηκεύσει ακόμη και την ποσότητα χολής που εκκρίνεται σ' ένα 12ωρο, δηλαδή περίπου 450 ml, επειδή το  $\text{H}_2\text{O}$ , το  $\text{Cl}^-$ , το  $\text{Na}^+$  και οι περισσότεροι από τους

άλλους ηλεκτρολύτες απορροφώνται συνεχώς ενεργητικά από τον βλεννογόνο της, με αποτέλεσμα την συμπύκνωση των άλλων συστατικών της, όπως και 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  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  (αυτό μερικές φορές αυξάνει την αρχική ποσότητα της χολής κατά 100%). Η έκκριση αυτή διεγείρεται από την σεκρετίνη.

## 1.2. Παθολογικές καταστάσεις

### 1.2.1. Έμετοι

Οι έμετοι αποτελούν αιτία υπερχλωραιμικής ΜΟ, όταν αποβάλλονται μ' αυτούς υγρά που προέρχονται από κατώτερα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα (που είναι αλκαλικά). Βέβαια, οι έμετοι που περιέχουν μόνο γαστρικό περιεχόμενο είναι όξινοι και όπως είναι φυσικό οδηγούν σε αλκάλωση.

### 1.2.2. Παγκρεατίτιδα

Μπορεί σε παγκρεατίτιδα: α) Όταν είναι οξεία, σοβαρή και νεκρωτική να εκρέει το παγκρεατικό υγρό εκτός του συστήματος των παγκρεατικών πόρων λόγω καταστροφής του παγκρεατικού παρεγχύματος, β) να υπάρχει απώλεια  $\text{H}_2\text{O}$  και ηλεκτρολυτών μέσα στο λεπτό έντερο, λόγω παρατεταμένου ειλεού και γ) να υπάρχει απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών διαμέσου των εμέτων ή του ρινογαστρικού καθετήρα που συνήθως τοποθετείται σε τέτοιες περιπτώσεις (σε παροχέτευση παγκρεατικών υγρών προστίθενται στον οργανισμό 150 mEq HCl, αφού παράγονται καθημερινά 1-2 L παγκρεατικών υγρών που περιέχουν έως 150 mEq  $\text{HCO}_3^-$ ). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε υπερχλωραιμική ΜΟ, η οποία είναι πολύ πιθανότερο να επιπλέκει την παροχέτευση του παγκρεατικού υγρού όταν συνυπάρχει ΟΝΑ ή ΧΝΑ (λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του υγρού σε  $\text{HCO}_3^-$  και της αυξημένης του ποσότητας) (2).

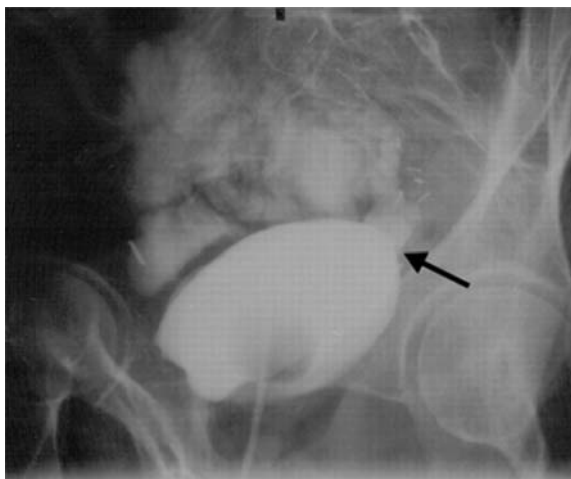
### 1.2.3. Παροχέτευση χολής

Τα ηπατοκύτταρα με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης σχηματίζουν το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  από  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , το οποίο διασπάται σε  $\text{HCO}_3^-$  (εκκρίνεται στη χολή) και  $\text{H}^+$ .

Η αδρανοποίηση αυτής της διαδικασίας οξינוποίησης του οργανισμού (λόγω απωλειών  $\text{HCO}_3^-$ ) γίνεται με την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στο έντερο. Η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στη χολή μπορεί να φθάσει στα 60 mEq/L, όμως η ημερήσια παραγόμενη ποσότητα είναι μικρότερη από 500 ml και για το λόγο αυτό δεν μπορεί να προκαλέσει υπερχλωραιμική ΜΟ. Έτσι η υπερχλωραιμική ΜΟ είναι μάλλον απίθανο να επιπλέξει την παροχέτευση της χολής, όταν συνυπάρχει ΟΝΑ ή ΧΝΑ. Ωστόσο αν προκύψει, θεραπευτικά χρειάζεται επαναχορήγηση των απωλεσθέντων  $\text{HCO}_3^-$ .

#### 1.2.4. Συρίγγια-χειρουργικές παροχетеύσεις

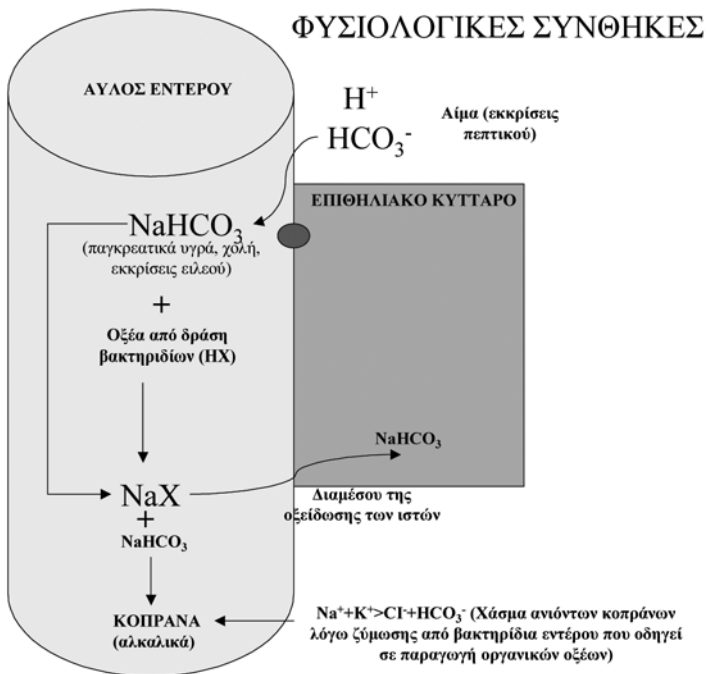
Τα συρίγγια αποτελούν μη φυσιολογικές επικοινωνίες μεταξύ δύο κοίλων σπλάχνων ή ενός κοίλου σπλάχνου και του δέρματος και οι μεταβολικές τους συνέπειες εξαρτώνται από τη θέση τους (Εικόνα 1) (μεγαλύτερη σημασία έχουν οι επικοινωνίες με το έντερο) (3). Τα συρίγγια των χοληφόρων οδών (και του σωλήνα Kehr) ή τα εντερικά, όπως επίσης του παγκρέατος και του παχέος εντέρου προκαλούν σημαντική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ . Το ίδιο συμβαίνει και σε χειρουργικές επεμβάσεις κατά τις οποίες τοποθετούνται παροχетеύσεις εντερικών υγρών (3). Στις περιπτώσεις αυτές, εξ αιτίας του ότι χάνονται μεγάλες ποσότητες  $\text{HCO}_3^-$  οι ασθενείς εγκαθιστούν προοδευτικά υπερχλωραιμική ΜΟ.



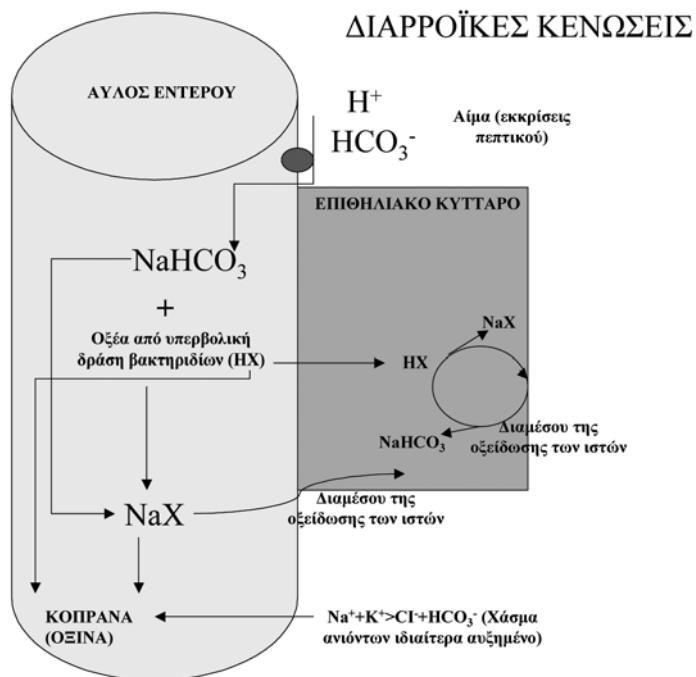
**Εικόνα 1:** Ανιούσα κυστεογραφία. Σημειώνεται η σημαντική ποσότητα σκιαστικού στο λεπτό έντερο (το πιθανό σημείο του συριγγίου επισημαίνεται με βέλος). Αφορά σε γυναίκα 53 χρόνων που υπέστη κολεκτομή, τελική ειλεοστομία (για αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου) και ακτινοθεραπεία (για αδenoκαρκίνωμα ουρητήρα) (NDT 2002; 17: 1342-1347)

### 1.2.5. Διαρροϊκά σύνδρομα

Σε διαρροϊκές κενώσεις ο όγκος των κοπράνων αυξάνεται, όπως και η ποσότητα των  $\text{HCO}_3^-$  που περιέχεται σ' αυτά. Η απώλεια των υγρών αυτών οδηγεί σε υπερχλωραιμική ΜΟ. Το ότι τα κόπρανα των διαρροϊκών κενώσεων έχουν κατώτερο pH απ' αυτό του αίματος είναι κάτι που δημιουργεί σύγχυση. Αυτό οφείλεται στα οξέα των κοπράνων, τα οποία προέρχονται από τη δράση των βακτηριδίων του αυλού του εντέρου και λίγα ή καθόλου απ' αυτά βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία. Τα διαγράμματα 3 και 4 περιγράφουν την κατάληξη κάθε οργανικού οξέος που απορροφάται ή και κάθε άλατος. Η οξειδωση των οργανικών οξέων δημιουργεί την παραγωγή  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  (αυτό σημαίνει εξουδετέρωση του οξέος), ενώ η οξείδωση των οξέων αυτών οδηγεί στην παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ .



**Διάγραμμα 3:** Η χολή, τα παγκρεατικά υγρά και οι εκκρίσεις του ειλεού οδηγούν σε είσοδο  $\text{HCO}_3^-$  στο έντερο. Η βακτηριδιακή χλωρίδα του εντέρου αδρανοποιεί τα  $\text{HCO}_3^-$  του αυλού του και ένα μέρος των  $\text{HCO}_3^-$  παραμένει μη τιλοποιημένο (μη εξουδετερωμένο) στα κόπρανα. Η απορρόφηση των ανιόντων των οξέων οδηγεί σε οξείδωσή τους και σε παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία αποκαθιστούν τα  $\text{HCO}_3^-$  που εκκρίθηκαν στο έντερο.



**Διάγραμμα 4:** Η υπερβολική παραγωγή οξέων σε διάρροια εξουδετερώνει όλα τα αλκάλια που εκκρίνονται στο έντερο και η πλεονάζουσα ποσότητα των οξέων οξινοποιεί τα κόπρανα. Τα απορροφούμενα οξέα οξειδώνονται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  με αποτέλεσμα να μην μεταβάλλονται τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος. Τα κόπρανα έχουν ΧΑ αυξημένο, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη περιεκτικότητα σε  $\text{HCO}_3^-$ .

Τα διαρροϊκά σύνδρομα μπορεί να σχετίζονται και με μικτές οξεοβασικές διαταραχές, εξ αιτίας λ.χ. γαλακτικής οξέωσης (λόγω υποδιήθησης των ιστών), μπορεί επίσης να συνοδεύονται από εμέτους (όπως συμβαίνει σε οξείες ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού), οπότε έχουμε συνδυασμό ΜΟ και αλκάλωσης. Αντίστοιχα, αν η ΜΟ των διαρροϊκών κενώσεων οφείλεται σε σήψη (ενδοτοξαιμία από gram- βακτηρίδια, κάτι που μπορεί να συμβεί και από τη φυσιολογική χλωρίδα και την ενδοτοξίνη των μικροβίων αυτών που μπορούν και εισέρχονται στην κυκλοφορία, λόγω αύξησης της διαπερατότητας των εντέρου) μπορεί να συνοδεύεται και από αναπνευστική αλκάλωση. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι τα χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα (διάρροιες από λακτουλόζη που χρησιμοποιείται ως υπακτικό), οδηγούν σε αποβολή όξινων κοπράνων και λόγω της υπογκαιμίας και της υποκαλιαμίας που προκαλούν, εγκαθιστούν τελικά μεταβολική αλκάλωση.



**Διάγνωση:** Η διάγνωση του διαρροϊκού συνδρόμου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βακτηριδιακή, ιογενής, πρωτοζωική ή χημική) τίθεται προφανώς με ευκολία. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν υποκαλιαιμία και μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και γι' αυτό πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από τη ΝΣΟ τύπου Ι. Η υπερχλωραιμική ΜΟ σε περιπτώσεις διαρροϊκών κενώσεων προκύπτει από την κατακράτηση NaCl στους νεφρούς (στα εγγύς σωληνάκια από τη δράση της αγγειοτενσίνης-II που εκκρίνεται λόγω διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης [PAA] εξ αιτίας της υπογκαιμίας), στην προσπάθεια να διατηρηθεί ο εξωκυττάριος όγκος υγρών και είναι φυσικά φυσιολογικού ΧΑ. Αν η απώλεια των υγρών είναι πολύ μεγάλη, τότε μπορεί να προκύψει οξέωση με αυξημένο ΧΑ. Αυτό οφείλεται: α) Στην υπερλευκωματιναιμία λόγω της αιμοσυμπύκνωσης, β) στην υπερφωσφαταιμία που προκαλείται από την απελευθέρωση φωσφορικών ανιόντων από τα κύτταρα του βλεννογόνου, τα οποία υφίστανται ισχαιμική νέκρωση, λόγω της οξέωσης, γ) στην προσθήκη κετονικών σωμάτων λόγω υπερκαταβολισμού λιπών (εξ αιτίας της αστίας), δ) στην ύπαρξη καταπληξίας λόγω της υποάρδευσης των ιστών και της επακόλουθης γαλακτικής οξέωσης και ε) στην ΟΝΑ (αδυναμία παραγωγής νέων  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς). Δείκτης της ύπαρξης μικτής ΜΟ (με ή χωρίς ΧΑ είναι η ύπαρξη λόγου Δχάσμα ανιόντων/ $\Delta\text{HCO}_3^- < 1$ .

**Ούρα:** Τα ούρα στη ΜΟ της διάρροιας είναι συνήθως όξινα, αν και μερικές φορές μπορεί να έχουν και  $\text{pH} > 6$ . Τα όξινα ούρα σε οξέωση της διάρροιας οφείλονται στην αυξημένη σύνθεση και αποβολή  $\text{NH}_4^+$ , εξ αιτίας της ΜΟ και της υποκαλιαιμίας (λόγω απώλειας με τις διάρροιες και λόγω διέγερσης του άξονα ΡΑΑ εξ αιτίας της υποογκαιμίας που προκαλεί η διάρροια), παρέχοντας περισσότερα ρυθμιστικά διαλύματα στα ούρα, των οποίων το  $\text{pH}$  με τον τρόπο αυτό αυξάνεται πάνω από 6.

Το ΧΑ των ούρων σε διαρροϊκές κενώσεις (εξωνεφρική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ ) είναι αρνητικό, γεγονός που σημαίνει ότι το άθροισμα των κατιόντων ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ ) είναι μικρότερο από τα ανιόντα που είναι το  $\text{Cl}^-$ . Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε διάρροια αυξάνονται τα  $\text{NH}_4^+$  των ούρων (αύξηση σύνθεσης και έκκρισης  $\text{NH}_4^+$ ), με αποτέλεσμα ένα μη μετρήσιμο κατιόν να προστίθεται στα ούρα (γεγονός που σημαίνει αύξηση των  $\text{Cl}^-$  των ούρων). Άρα αν το ΧΑ των ούρων είναι αρνητικό, σημαίνει ότι υπάρχει ΜΟ από διάρροια.

Σε αντίθεση με την ΜΟ από οργανικά οξέα, στην οξέωση από διαρροϊκές κενώσεις η συσσώρευση των ανιόντων στο αίμα δεν αποκαθίσταται διαμέσου

μεταβολισμού τους, αλλά με αποβολή οξέων από τους νεφρούς ή και με σύνθεση νέων μορίων  $\text{HCO}_3^-$  (διαδικασία σχετικά βραδεία). Έτσι, ο μηχανισμός αυτός απαιτεί μερικές ημέρες για να επιτύχει την μέγιστη αποτελεσματικότητά του και άρα η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  είναι απαραίτητη, στις περιπτώσεις όπου τα επίπεδά τους είναι μειωμένα και η οξέωση σημαντικού βαθμού.

Η συχνότητα των οξεοβασικών διαταραχών σε ασθενείς με σοβαρό διαρροϊκό σύνδρομο είναι περίπου 70% και αποτελούν τη συχνότερη κλινική αιτία σημαντικής, μη νεφρικής αιτιολογίας απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ . Η οξέωση που μπορεί να προκληθεί είναι τόσο βαριά, ώστε αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου στα παιδιά.

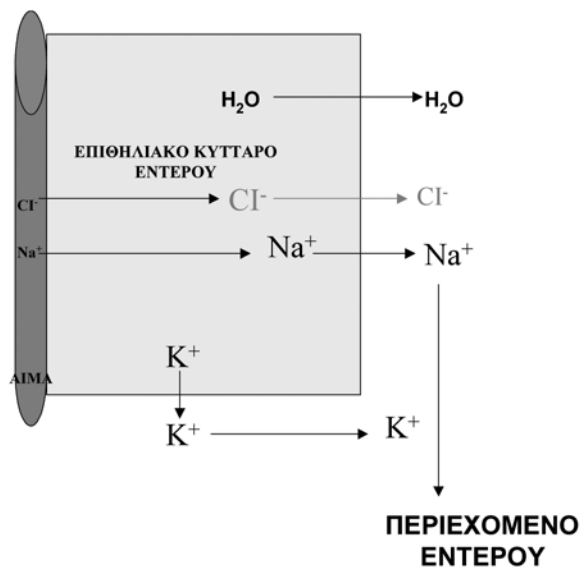
**Θεραπεία:** Η ενυδάτωση κατά προτίμηση από το στόμα με υδατικά διαλύματα που περιέχουν  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$  και γλυκόζη αποτελεί την σημαντικότερη θεραπευτική παρέμβαση στο οξύ διαρροϊκό σύνδρομο. Αν υπάρχει στον ασθενή και ΧΝΑ τότε ο μόνος τρόπος αποκατάστασης της διαταραχής είναι η εξωγενής χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$ . Παράλληλα δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι διαρροϊκές κενώσεις οδηγούν σε βαριά υποκαλιαιμία, η οποία επιδεινώνεται αν χορηγηθούν και  $\text{HCO}_3^-$  (ανακατανομή). Υπογραμμίζεται ότι η σοβαρού βαθμού υποκαλιαιμία έχει την ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης.

### 1.2.5.1. Χολέρα

Τα δύο ανιόντα που εκκρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου είναι το  $\text{Cl}^-$  και τα  $\text{HCO}_3^-$ . Τα  $\text{Cl}^-$  εκκρίνονται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα του αρχικού τμήματος του λεπτού εντέρου (νήστιδα) και επαναρροφώνται στον ειλέο και το παχύ έντερο (σε ανταλλαγή με  $\text{HCO}_3^-$ ), ενώ τα  $\text{HCO}_3^-$  εκκρίνονται από τον ειλέο και το παχύ έντερο. Ο μηχανισμός έκκρισης των  $\text{Cl}^-$  εξαρτάται από την αδενυλκυκλάση και το cAMP (5). Ειδικότερα το cAMP διεγείρει την έκκριση  $\text{Cl}^-$  διαμέσου ενεργοποίησης ή επίτασης της μεταφορικής ικανότητας 3 μεμβρανικών λευκωμάτων: α) Του διαύλου των ανιόντων στην ελεύθερη επιφάνεια των κυττάρων, που βοηθά να εκκριθεί  $\text{Cl}^-$ , β) του διαύλου  $\text{K}^+$  (στη βασικοπλάγια επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων), που επιτρέπει την έξοδο  $\text{K}^+$  (βοηθά στην επαναπόλωση των κυττάρων που εκπολώθηκαν από την έξοδο του  $\text{Cl}^-$ ) και γ) του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$  (στη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων).

Η χολερική τοξίνη λοιπόν ενεργοποιεί την αδενυλκυκλάση, με αποτέλεσμα την

αυξημένη συγκέντρωση cAMP στο τοίχωμα του εντέρου. Αυτό οδηγεί σε μαζική υπερέκκριση  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στον αυλό του εντέρου (Διάγραμμα 5), χωρίς να βλάπτεται το επιθήλιό του (1). Ειδικότερα οι διαρροϊκές κενώσεις από τοξίνη χολέρας μπορεί να ευθύνονται για την απώλεια 20 L υγρών/24ωρο, όπου σε κάθε L περιέχονται περίπου 40 mEq  $\text{HCO}_3^-$ . Ο οργανισμός στην κατάσταση αυτή όσον αφορά στην υπογκαιμία αντιδρά με διέγερση έκκρισης της αλδοστερόνης (ALD), οπότε αυξάνεται η νεφρική επαναρόφηση μεγάλων ποσοτήτων  $\text{NaCl}$ , με αποτέλεσμα την υπερχλωραιμική ΜΟ. Γι' αυτό στην περίπτωση της ΜΟ από διαρροϊκό σύνδρομο, η διόρθωση της υπογκαιμίας είναι ο πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος (6).

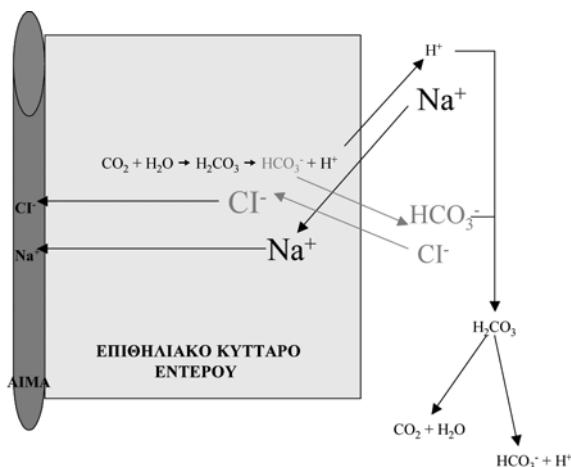


**Διάγραμμα 5:** Η χολερική τοξίνη επιδρά αυξάνοντας την ενεργητική έκκριση  $\text{Cl}^-$  από τα επιθηλιακά κύτταρα των λαχνών, με αποτέλεσμα την έντονη αποβολή του μαζί με  $\text{H}_2\text{O}$  στο έντερο (συνήθως η διάρροια της χολέρας περιέχει  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$  όπως στον ορό και συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  λίγο υψηλότερη απ' αυτή του ορού)

### 1.2.5.2. Χορήγηση ιονταλλακτικών ρητινών

Η χολεστουραμίνη (Questran) που αποτελεί άλας του  $\text{Cl}^-$ , είναι μη απορροφήσιμη ιονταλλακτική ρητίνη (συνδέεται με τα ανιόντα των χολικών αλάτων) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας (προκαλεί δυσαπορρόφηση λιπών και προφανώς διάρροια). Στο λεπτό έντερο το  $\text{Cl}^-$  του μορίου της

ανταλλάσσεται με  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται στα κόπρανα (Διάγραμμα 6). Γενικά η απώλεια των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μέτρια και εξισορροπείται από την αυξημένη έκκριση οξέων από τους νεφρούς. Σε ασθενείς όμως με ΧΝΑ, η χολεστυραμίνη προκαλεί υπερχλωραιμική ΜΟ.

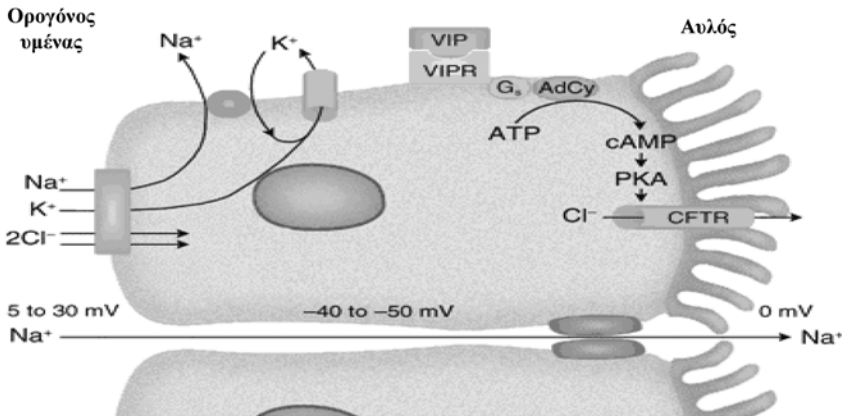


**Διάγραμμα 6:** Με την χολεστυραμίνη (Questran) που αποτελεί άλας του  $\text{Cl}^-$ , στο λεπτό έντερο το  $\text{Cl}^-$  του μορίου της ανταλλάσσεται με  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται στα κόπρανα

### 1.2.5.3. Κυστική ίνωση του παγκρέατος

Είναι η συχνότερη (1/2500 ζώσες γεννήσεις) κληρονομική νόσος της λευκής φυλής (στη χώρα μας δεύτερη μετά την Μεσογειακή αναιμία). Μεταδίδεται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και το παθολογικό γονίδιο εδράζεται στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος 7, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παράγωγη του Cystic Fibrosis Transmembrane Factor (CFTR) που είναι υπεύθυνος για την είσοδο του  $\text{Cl}^-$  από τον εξωκυττάριο χώρο των επιθηλιακών κύτταρων των βρόγχων ή των παγκρεατικών πόρων (βοηθά στην παραγωγή της βλέννης). Όταν δεν υπάρχει ο CFTR, το  $\text{Cl}^-$  παραμένει ενδοκυττάρια και επειδή αυτό είναι αρνητικά φορτισμένο, παράλληλα και τα θετικά φορτισμένα ιόντα, όπως το  $\text{Na}^+$  δεν μπορούν να εξέλθουν από τα κύτταρα. Κατά μία άλλη θεωρία όταν δεν υπάρχει ο CFTR οδηγούμεθα σε παράδοξα αυξημένη πρόσληψη  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  που οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του  $\text{H}_2\text{O}$  και σε αφυδάτωση της παχύρρευστης βλέννης (Διάγραμμα 7) (7). Το σύνδρομο δυσαπορρόφησης οφείλεται στην παγκρεατική ανεπάρκεια (απόφραξη παγκρεατικού πόρου και καταστροφή παγκρέατος), με

αποτέλεσμα την ανεπάρκεια ενζύμων (ογκώδεις δύσοσμες λιπαρές κενώσεις) και τις διαρροϊκές κενώσεις (άπεπτες τροφές και κυρίως λίπος), όπως και σε σακχαρώδη διαβήτη (καταστροφή νησιδίων Langerhans). Η διάρροια οδηγεί σε ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ.



**Διάγραμμα 7:** Φυσιολογική εντερική έκκριση  $Cl^-$ . Ο CFTR είναι ένα κανάλι ανιόντων στην ελεύθερη επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και η κυστική ίνωση οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του. Η ηλεκτρο-ουδέτερη συμμεταφορά  $Na^+-2Cl^-K^+$  διευκολύνει την από κοινού μετακίνηση των τριών αυτών ιόντων διαμέσου της μη ελεύθερης επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων. Η μείωση των  $[Cl^-]$  των κυττάρων που συμβαίνει μετά το άνοιγμα των καναλιών των ανιόντων της ελεύθερης επιφάνειας δίνει τη δυνατότητα να εισρεύσουν τα τρία αυτά ιόντα. Όταν ο CFTR ανοίγει τα κανάλια η εκροή ανιόντων αποπολώνει τα κύτταρα. Η πέραν του φυσιολογικού διαφορά δυναμικού που δημιουργείται οδηγεί στη μετακίνηση του  $Na^+$  μέσα στον αυλό διαμέσου των σφικτών συνδέσεων που υπάρχουν μεταξύ των κυττάρων

### 1.2.6. Σύνδρομο βραχέος εντέρου

Διαπιστώνεται τόσο σε συγγενείς νόσους όσο και μετεγχειρητικά και ανακοινώθηκε για πρώτη φορά το 1979 (8). Σ' αυτό ο ασθενής έχει <200 cm λειτουργικού λεπτού εντέρου (συνήθως 100-120 cm ή 25-30% του φυσιολογικού), το οποίο πλέον είναι υπεύθυνο για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Όταν αφαιρείται ο ειλεός το παχύ έντερο δέχεται πολύ μεγαλύτερες ποσότητες υγρών και ηλεκτρολυτών, όπως και χολικά άλατα, τα οποία μειώνουν την ικανότητά του να απορροφά άλατα και  $H_2O$ , με αποτέλεσμα τη διάρροια. Βέβαια, αν και με την πρόοδο του χρόνου το παχύ έντερο καθίσταται σημαντικό όργανο

πέψης, ενώ πρόσφατα διαπιστώθηκε το σύνδρομο αυτό και σε εκτενή αφαίρεση του παχέος εντέρου (9).

Τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου βραχέος εντέρου είναι οι διαρροϊκές κενώσεις και η στεατόρροια, εξ αιτίας του ότι το εναπομείναν τμήμα του εντέρου δεν είναι ικανό να απορροφήσει το φορτίο των θρεπτικών ουσιών που του παρέχεται. Αυτό προκαλείται από τη μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου, την αύξηση των εκκρίσεων του στομάχου, την ωσμωτική δράση των λιπών και των υδατανθράκων, την υπερανάπτυξη των βακτηριδίων, την μη ανοχή στη λακτόζη κ.ά.

Όμως και η D-γαλακτική οξέωση που συμβαίνει σπάνια, αποτελεί σημαντική επιπλοκή που διαπιστώνεται σε άτομα με σύνδρομο βραχέος εντέρου (όταν έχουν άθικτο το παχύ έντερο). Τυπικά η αυξημένη παραγωγή D-γαλακτικού συμβαίνει σε άτομα με ποικίλα γαστρεντερολογικά προβλήματα, όπου προκύπτει συνδυασμός αυξημένης παρουσίας βακτηριδίων που παράγουν D-γαλακτικό και πολύ υπόστρωμα για να δράσουν τα βακτηρίδια αυτά (το οποίο στη συνέχεια απορροφάται και φθάνει στην κυκλοφορία). Τα βακτηρίδια λοιπόν του εντέρου ζυμώνουν τους υδατάνθρακες και τα κεκαθαμένα σάκχαρα και παράγουν λιπαρά οξέα μικρών αλύσεων και γαλακτικό οξύ. Η ζύμωση αυτή μειώνει το pH στο έντερο. Με την πρόοδο του χρόνου η αύξηση ορισμένων από τα μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας αναστέλλεται στο όξινο πλέον περιβάλλον που δημιουργείται, προάγοντας την ανάπτυξη των ανθεκτικών στα οξέα αναερόβιων μικροβίων όπως κάποια είδη γαλακτοβάκιλλου (*Bifidobacterium*, *L. Acidophilus*, *L. Casei*, *Eubacterium*). Οι μικροοργανισμοί αυτοί είναι ικανοί να παράγουν L και D-γαλακτικό οξύ (διότι περιέχουν D και L-γαλακτική ρακεμάση) (Διάγραμμα 8). Αυτό αν και μεταβολίζεται σε φυσιολογικά άτομα (τα οποία ενώ δεν έχουν D-γαλακτική δεϋδρογενάση, έχουν την D-2-υδοξυ-οξική δεϋδρογενάση, που είναι μία ενδομιτοχονδριακή φλαβοπρωτεΐνη και η οποία βρίσκεται κυρίως στους νεφρούς και το ήπαρ και μπορεί να μεταβολίσει τάχιστα το D-γαλακτικό) (10), δεν μεταβολίζεται σ' όσους έχουν αυξημένα επίπεδα D και L-γαλακτικού (λειτουργούν ανταγωνιστικά ως προς τον μεταβολισμό τους). Παράλληλα τονίζεται ότι η παραγωγή οργανικών οξέων κατά την ζύμωση των υδατανθράκων επίσης αναστέλλει την οξειδωση του D-γαλακτικού (11). Στο παχύ έντερο στη συνέχεια απορροφάται το D-γαλακτικό με αποτέλεσμα τη γαλακτική οξέωση.





αυξημένο ΧΑ (μικρότερο από το αναμενόμενο σε σχέση με τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$ ) και σημαντικού βαθμού ΜΟ. Υπάρχει στα ούρα διαφορά μεταξύ υπολογιζόμενης ΩΠ και προσδιοριζόμενης (ωσμωτικό χάσμα). Τα επίπεδα του D-γαλακτικού στο αίμα είναι αυξημένα, όχι όμως και του L-γαλακτικού και υπάρχει υπερχλωραιμία.

**Θεραπεία:** Θεραπευτικά συστήνεται αντιμετώπιση των προβλημάτων του γαστρεντερικού σωλήνα με χορήγηση αντιβιοτικών (μετρονιδαζόλη, νεομυκίνη, βανκομυκίνη για 10-14 ημέρες), με προσοχή διότι επιτρέπουν την υπερανάπτυξη του γαλακτοβάκιλλου, χορήγηση θειαμίνης (η D-γαλακτική οξέωση επιδεινώνεται σε έλλειψη θειαμίνης) και αποφυγή ραφιναρισμένων σακχάρων (κεκαθαρμένων όπως γλυκά, χυμούς φρούτων κ.ά). Επιβάλλεται η χορήγηση υγρών,  $\text{NaHCO}_3$ , ενώ οι υδατάνθρακες φροντίζουμε ώστε να καλύπτουν μόνο το 10% των θερμιδικών αναγκών (15). Τα αντιόξινα πρέπει να αποφεύγονται, διότι έτσι μειώνεται ο ρυθμός ζύμωσης.

#### **1.2.6.1. Αφαίρεση ειλεοτυφλικής βαλβίδας**

Η χειρουργική αφαίρεση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας λ.χ. για νεόπλασμα της περιοχής, επιτρέπει την είσοδο μικροβίων από το παχύ έντερο στο λεπτό με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξή τους, γεγονός που οδηγεί σε D-γαλακτική οξέωση. Το γεγονός αυτό λειτουργεί αρνητικά στην πέψη, διότι τα βακτηρίδια ανταγωνίζονται με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου για την χρήση των θρεπτικών ουσιών. Η υπερανάπτυξη αυτή προκαλεί φλεγμονώδεις μεταβολές στο βλεννογόνο του εντέρου και συνεπώς αύξηση της διαπερατότητάς του και απώλεια υγρών στον αυλό του. Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν την παραγωγή αερίων, φουσκάματα και σημεία της κύριας νόσου. Θεραπευτικά χορηγούνται μετρονιδαζόλη, τετρακυκλίνη ή και άλλα αντιβιοτικά.

#### **1.2.6.2. Απόφραξη απομονωμένης έλικας εντέρου**

Τρεις είναι οι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν D-γαλακτική οξέωση:  
α) Η βραδεία μετακίνηση του περιεχομένου του εντέρου (τυφλή έλικα, απόφραξη), με αποτέλεσμα να μεταναστεύουν σ' αυτό μικρόβια, τα οποία στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται τοπικά και επιτείνουν την παραγωγή και απορρόφηση οργανικών οξέων, β) η μεταβολή της χλωρίδας του εντέρου (λήψη αντιβιοτικών), όπου υπερανάπτυσσονται λ.χ. γαλακτοβάκκιοι που έχουν ένζυμα

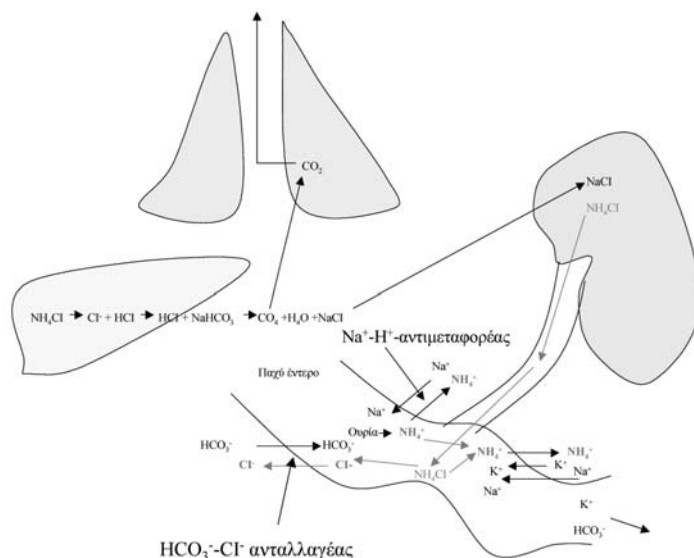
όπως την DL-γαλακτική ρακεμάση που ευνοεί την παραγωγή D-γαλακτικού από πυροσταφυλικό και γ) η λήψη υδατανθράκων και ειδικά των κεκαθαρμένων σακχάρων, που αποτελούν το υπόστρωμα για τη δράση των βακτηριδίων (τροφή που περιέχει φρουκτόζη ή σορβιτόλη) (16,17).

Σε ασθενείς με νησιδο-ειλεακή παράκαμψη, τα βακτηρίδια του λεπτού εντέρου (είδη στρεπτόκοκκου και γαλακτοβάκιλλου), μπορούν και μεταβολίζουν την γλυκόζη σε D-γαλακτικό οξύ. Το οξύ μειώνει το pH του αυλού του εντέρου, με αποτέλεσμα να ευνοείται τοπικά ο πολλαπλασιασμός ορισμένων βακτηριδίων, όπως ο γαλακτοβάκιλλος και να επιτείνεται η παραγωγή D-γαλακτικού. Το τελευταίο στη συνέχεια απορροφάται και προκαλεί ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, διότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Χορήγηση από το στόμα αντιμικροβιακού φαρμάκου, όπως είναι η νεομυκίνη ή η βανκομυκίνη θεραπεύει αποτελεσματικά τη διαταραχή αυτή.

### 1.3.7. Ουρητηροσιγμοειδοστομία

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1911 από τον Coffey, όπου με δημιουργία τούνελ εμφυτεύονταν και οι δύο ουρητήρες στο σιγμοειδές. Κατά τον τρόπο αυτό οι ασθενείς ακούσια μπορούσαν να αποβάλλουν τα ούρα που συσσωρεύονταν, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται έτσι η δημιουργία εξωτερικής στομίας. Στην ουρητηροσιγμοειδοστομία, η υπερχλωραιμική ΜΟ είναι σχετικά συχνή επιπλοκή (σε αντίθεση με την ειλεοστομία, στην οποία αφορά μόνο στο 15% των περιπτώσεων), οφείλεται στο ότι τα ούρα περιέχουν μεγάλες ποσότητες  $\text{Cl}^-$  και  $\text{NH}_4^+$  και προκαλείται με τους παρακάτω τρόπους (Διάγραμμα 9): α) Η ανταλλαγή  $\text{HCO}_3^-$ - $\text{Cl}^-$  μεταξύ ούρων του σιγμοειδούς και επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου (αντιμεταφορέας  $\text{HCO}_3^-$ - $\text{Cl}^-$ ) οξινοποιεί το αίμα και αλκαλοποιεί τα ούρα που φθάνουν εκεί (**επαναρροφάται  $\text{Cl}^-$  και εκκρίνονται  $\text{HCO}_3^-$** ), όπως διαπίστωσε πρώτος ο D' Agostino και συν. (18), γεγονός που οφείλεται στο ότι η παρατεταμένη επαφή των ούρων με τα επιθηλιακά κύτταρα του κόλου επιτρέπει τη διέγερση του αντιμεταφορέα  $\text{HCO}_3^-$ - $\text{Cl}^-$ , με αποτέλεσμα την αντικατάσταση των  $\text{HCO}_3^-$  με  $\text{Cl}^-$  και την απομάκρυνση  $\text{NaHCO}_3$ . Αντίστοιχα οι Koch & McDougall έδειξαν ότι το  $\text{Cl}^-$ , η  $\text{NH}_3$ , το  $\text{NH}_4^+$ , τα  $\text{H}^+$  και  $\text{K}^+$  είναι τα κύρια ιόντα που επαναρροφώνται στον ειλεό (19). Ο μηχανισμός επαναρρόφησης του  $\text{NH}_4^+$  αποτελεί τον κυριότερο δια του οποίου επιτυγχάνεται η αύξηση των  $\text{H}^+$  στο αίμα (ένα  $\text{HCO}_3^-$  εκκρίνεται για κάθε  $\text{Cl}^-$  που επαναρροφάται και ένα  $\text{Na}^+$  εκκρίνεται για

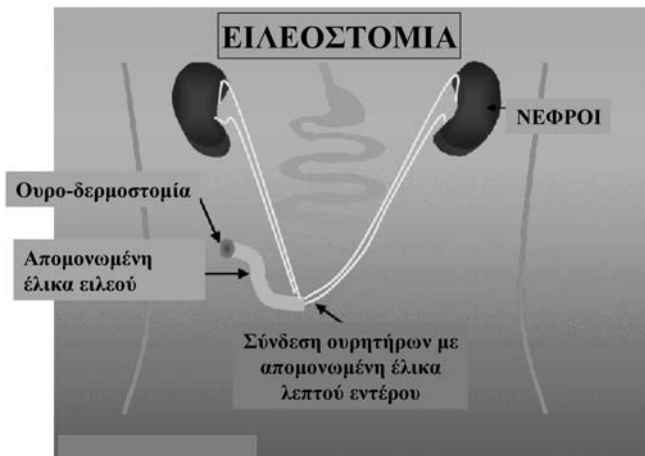
κάθε  $H^+$  που επαναρροφάται) (20). β) Το έντερο επαναρροφά το  $NH_4^+$  των ούρων (το οποίο μεταβολίζεται στη συνέχεια στο ήπαρ σε  $NH_3$  και  $H^+$ ), όπως επίσης επαναρροφά και το  $NH_4^+$  που προέρχεται από το μεταβολισμό της ουρίας των ούρων με τη δράση των βακτηριδίων. Στη συνέχεια το  $NH_4^+$  στο ήπαρ με  $HCO_3^-$  παράγει ουρία, της οποίας τα επίπεδα είναι αυξημένα στην κατάσταση αυτή, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η οξέωση, λόγω της κατανάλωσης των  $HCO_3^-$  και γ) στην οξέωση μπορεί να συμβάλλει και να την επιδεινώνει η πυελονεφρίτιδα που αποτελεί συχνή εκδήλωση της κατάστασης αυτής και οδηγεί σταδιακά σε αδυναμία παραγωγής  $HCO_3^-$ .



**Διάγραμμα 9:** Οξεοβασικές διαταραχές σε ουρητηροσιγμοειδοστομία

**Κλινική εικόνα:** Τα κύρια συμπτώματα ασθενών με ουρητηροσιγμοειδοστομία οφείλονται στη σχετική αφυδάτωση (λόγω του ότι χάνονται μεγάλες ποσότητες  $H_2O$  κατά τη διάρκεια επαναπέκκρισης του  $NaCl$  και της ουρίας), στην υποκαλιαιμία (μυϊκή αδυναμία και παράλυση) και στην οξέωση (αναπνοή Kussmaul). Ειδικότερα για την υποκαλιαιμία πρέπει να σημειωθεί ότι επειδή η συγκέντρωση του  $K^+$  στα ούρα είναι πολύ υψηλότερη απ' αυτή στον ορό, είναι λογικό να θεωρείται πιθανότερο να απορροφάται  $K^+$  από το έντερο σε κάθε σιγμοειδοστομία. Ωστόσο αυτό δεν συμβαίνει γεγονός που οφείλεται στο ότι το παχύ έντερο δεν απορροφά εύκολα το  $K^+$ . Αντίθετα ο ειλεός μπορεί και απορροφά  $K^+$ , με αποτέλεσμα ασθενείς με ειλεοστομίες να μην εμφανίζουν υποκαλιαιμία (21).

Οι παραπάνω επιπλοκές αποφεύγονται σε μεγάλο βαθμό με τη δημιουργία κύστεως από τμήμα του ειλεού και δερμοστομίας (Διάγραμμα 10). Αν και το επιθήλιο του ειλεού έχει επίσης τον ιοντικό αντιμεταφορέα  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , η απώλεια των  $\text{HCO}_3^-$  προαποκλείεται από το πολύ μικρό χρονικό διάστημα που έρχονται τα ούρα σε επαφή με το επιθήλιο του εντέρου (μέσα στη νεοκύστη) και τα οποία παροχετεύονται σταθερά μέσα σε σάκο που είναι προσαρτημένος στη στομία. Η εμφάνιση στένωσης στη δερμοστομία μπορεί να οδηγήσει σε στάση των ούρων και στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει συνθήκες για ΜΟ (22).



**Διάγραμμα 10:** Ειλεοστομία

**Θεραπεία:** Κάθε μέσο που ελαττώνει τον χρόνο παραμονής των ούρων στο έντερο μειώνει και τη βαρύτητα της οξέωσης (συχνή εκούσια κένωση του ορθού ή εφαρμογή μόνιμου ορθικού καθετήρα σε κατακεκλιμένους ασθενείς). Ακόμη ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει αρκετή ποσότητα  $\text{H}_2\text{O}$  (για να αποφεύγεται η αφυδάτωση) και να αναπληρώνονται οι ποσότητες των  $\text{K}^+$  που χάνονται συνεχώς. Η χορήγηση μόνο  $\text{NaHCO}_3$  μπορεί να επιδεινώσει την απώλεια του  $\text{K}^+$  (λόγω μείωσης των  $\text{H}^+$  των κυττάρων) και να προκαλέσει βαριά, ακόμη και θανατηφόρο υποκαλιαϊμία. Χρήσιμη τέλος είναι η δίαιτα που είναι φτωχή σε ζωικά λευκώματα και δημητριακά και πλούσια σε λαχανικά και φρούτα.

## 2. Βιβλιογραφία

1. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J Clin Invest 2003; 111: 931-943.

2. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-1210.
3. Houben C, Phelan S, Davenport M. Jejunal blind loop 10 year after neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Intern* 2005; 21: 725-726.
4. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001; 49: 2-10.
5. Field M. Ion transport in rabbit ileal mucosa. II. Effects of cyclic 3'5'-cAMP. *Am J Physiol* 1971; 221: 992-997.
6. Zalunardo N, Lemaire M, Davids MR, Halperin ML. Acidosis in a patient with cholera: a need to redefine concepts. *QJM* 2004; 97: 681-696.
7. Rowe SM, Miller S, Sorscher FJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
8. Phelaps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar IL, Boxhil C, Caroll HJ. D-lactic acidosis in a man with the short bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 249-252.
9. Kamar M, Raziell A, Susmallian S, Kyzer S, Charuzi C. D-lactic acidosis in a patient after subtotal colectomy. *IMAJ* 2003; 5: 891-892.
10. Oh MS, Uribarri J, Alveranga D, Lazar I, Bazilinski N, Carroll HJ. Metabolic utilization and renal handling of D-lactate in men. *Metabolism* 1985; 34: 621-625.
11. Vella A, Farrugia G. D-lactic acidosis: pathologic consequence of saprophytism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 451-456.
12. Thurn JR, Pierpont GL, Ludvigsen CW, EW, Eckfeldt JH. D-lactate encephalopathy. *Am J Med* 1985; 79: 717-721.
13. Ku WH, Lau DCY, Huen KF. Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome: case report and literature review. *HK J Paediatr (new series)* 2006; 11: 246-254.
14. Cross SA, Callaway CW. D-lactic acidosis and selected cerebellar ataxias (editorial). *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 202-205.
15. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features and pathophysiologic mechanism. *Medicine* 1998; 77: 73-82.
16. Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Digest Dis Sci* 1995; 40: 320-330.
17. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: Turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49: 1-8.
18. D'Agostino A, Leadbetter WF, Schwartz WB. Alterations in the ionic compo-

sition of isotonic saline solution is tilled into the colon. J Clin Invest 1953; 32: 444-448.

19. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. Surgery 1985; 98: 561-570.

20. McDougal WS. Complications of urinary intestinal diversion. AUA Update Series, Lesson 37, 1992; 11: 290-294.

21. Williams RE, Davenport TJ, Burkinshaw L, Hughes D. Changes in whole body potassium associated with uretero-intestinal anastomosis. Br J Urol 1967; 39: 676-680.

22. Davidsson T, Akerlund S, Forsell-Aronsson E, et al. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. J Urol 1994; 151: 335-337.

## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 5<sup>ο</sup>: Μεταβολική οξέωση-III**

**Πρόεδροι:** Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ιατρού

### **Κλινική εικόνα μεταβολικών οξέώσεων**

Π. Πασαδάκης

### **Εγαστηριακά ευρήματα μεταβολικών οξέώσεων**

### **Διάγνωση και διαφορική διάγνωση μεταβολικών οξέώσεων**

Η. Θώδης

### **Αντιρρόπηση μεταβολικών οξέώσεων**

Γ. Μουστάκας

### **Θεραπεία μεταβολικών οξέώσεων**

Ν. Αφεντάκης

### **Παραδείγματα - Σχόλια**

Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ιατρού



## Κλινική εικόνα μεταβολικών οξεώσεων

Π.Σ. Πασαδάκης,

Αν. Καθ. Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

### 1. Εισαγωγή

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) αποτελεί αρκετά συχνή οξεοβασική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ελάττωση του αρτηριακού pH (<7,36), ελάττωση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, τα οποία οδηγούν σε υπεραερισμό και ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$ . Η ανεύρεση των χαρακτηριστικών αυτών βοηθά στην αναγνώριση της παρουσίας αλλά και της βαρύτητας της ΜΟ, της οποίας η πρόωμη διάγνωση και θεραπεία θα βοηθήσει σημαντικά στην ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας που την συνοδεύουν. Στην ενότητα αυτή σχολιάζονται τα σημεία και συμπτώματα της ΜΟ, τα οποία αν υπάρχουν είναι μη ειδικά και αφορούν συνήθως είτε στην αντιρροπιστική προσπάθεια του οργανισμού είτε στην υποκείμενη διαταραχή.

Ποικίλες καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε ΜΟ είτε λόγω της συσσώρευσης οξέος ( $\text{H}^+$ ) ή λόγω της απώλειας βάσεως ( $\text{HCO}_3^-$ ). Καθημερινά από τον κυτταρικό μεταβολισμό παράγονται μεγάλες ποσότητες πτητικών οξέων (16.000 - 22.000 mmol  $\text{CO}_2$ ), που αποβάλλονται από τους πνεύμονες και μη πτητικών οξέων (1 mEq/KgΣΒ), που αποβάλλονται από τους νεφρούς. Η διαδικασία αυτή θα οδηγούσε σε εκτροπή των σταθερών επιπέδων  $\text{H}^+$  στο αίμα, αν δεν υπήρχαν οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί: α) Τα ρυθμιστικά συστήματα εξωκυττάρια (κυρίως  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ ), που δεσμεύουν το 98% των προστιθέμενων  $\text{H}^+$  στον εξωκυττάριο χώρο, τα ενδοκυττάρια (πρωτεΐνες, φωσφορικά) και οστικά συστήματα (ανθρακικά, φωσφορικά), που δεσμεύουν τα  $\text{H}^+$  που θα εισέλθουν στα κύτταρα, με αντίστοιχη έξοδο  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, β) το ρυθμιστικό σύστημα των πνευμόνων, το οποίο με υπεραερισμό προκαλεί αυξημένη αποβολή  $\text{CO}_2$  και συνεπώς  $\text{H}^+$  και τέλος γ) το ρυθμιστικό σύστημα των νεφρών που είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση όλης της διηθούμενης βάσης (4300 mEq  $\text{HCO}_3^-$ ) και για την έκκριση του ημερήσιου φορτίου  $\text{H}^+$ , είτε ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα ( $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) είτε ως αμμώνιο ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ ).

Για την αναγνώριση λοιπόν της ΜΟ, αλλά και των υπεύθυνων κλινικών

διαταραχών, πέρα από την ανάλυση του εργαστηρίου, έχει μεγάλη σημασία η αναζήτηση ορισμένων σημείων και συμπτωμάτων από τα διάφορα συστήματα, διαδικασία της οποίας πρέπει να προηγηθεί η λήψη του ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς.

## 2. Ιστορικό

Κατά τη λήψη του *ιστορικού* πρέπει να ερευνάται με συγκεκριμένες ερωτήσεις, η πιθανή παρουσία κλινικών καταστάσεων που μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως η τυχόν παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) ή ισουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη, καταστάσεις που συνοδεύονται συνήθως από ΜΟ, ενώ η μικρή ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων και η παρουσία οικογενούς ιστορικού μπορεί να υποδεικνύουν συγγενή διαταραχή. Επίσης συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενή με ΜΟ και οι συνήθεις υπεύθυνες διαταραχές είναι η διάρροια, που συνεπάγεται την απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ , η παρουσία πολυουρίας, δίψας, επιγαστραλγίας, εμετών μπορεί να συνοδεύει την διαβητική κετοξέωση, η παρουσία νυκτουρίας, πολυουρίας, κνησμού, ανορεξίας που υποδηλώνουν συνήθως ΧΝΑ, η παρουσία ιστορικού νεφρολιθίασης μπορεί να απαντηθεί σε νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) είτε σε χρόνια διάρροια, η παρουσία εμβοών σε δηλητηρίαση από σαλικυλικά, η παρουσία οπτικών διαταραχών σε κατανάλωση μεθανόλης.

## 3. Φυσική εξέταση

Θα ακολουθήσει η *φυσική εξέταση* η οποία θεωρείται απαραίτητη σε κάθε ασθενή με κλινική υποψία μεταβολικής διαταραχής. Στην αντικειμενική εξέταση ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στην αναζήτηση σημείων από το καρδιαγγειακό σύστημα (αρτηριακή υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία, εκτακτοσυστολική αρρυθμία), το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (κεφαλαλγία, σύγχυση, stupor, κώμα, σπασμοί) και το αναπνευστικό σύστημα (ταχύπνοια, υπέρπνοια, άρρυθμη αναπνοή). Μεγάλη σημασία έχουν επίσης η σημειολογία του ουροποιητικού συστήματος (ανουρία, ολιγουρία, πολυουρία), η ύπαρξη εκδηλώσεων του μυοσκελετικού συστήματος αλλά και η αξιολόγηση της υδρικής κατάστασης του ασθενή με την εκτίμηση ή και την μέτρηση της κεντρικής

φλεβικής πίεσης (λ.χ. σε ασθενείς με ΧΝΑ και ΜΟ μπορεί να διαπιστωθεί υπερυδάτωση). Επίσης σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι δυνατό να εμφανιστούν η ξηροδερμία, οι δρυφάδες του ουραιμικού κνησμού, η ωχρότητα, ο πτερυγοειδής τρόμος και η περικαρδιακή τριβή. Στη διαβητική κετοξέωση μπορεί να κυριαρχούν τα ευρήματα της ελαττωμένης σπαργής δέρματος, της ξηροστομίας και της αφυδάτωσης. Παιδιά με χρόνια ΜΟ μπορεί να εμφανίζονται με καθυστερημένη ανάπτυξη ή ραχίτιδα. Γίνεται κατανοητό ότι η πληρότητα της εκτίμησης θα ολοκληρωθεί με τον εργαστηριακό έλεγχο.

#### 4. Κλινική εικόνα

Σχετικά με την κλινική εικόνα, όπως προαναφέρθηκε δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και σημεία στη ΜΟ, η οποία μπορεί να διαδράμει τελείως ασυμπτωματικά. Η εμφάνιση και η ένταση των συμπτωμάτων εξαρτάται από την βαρύτητά της, από την ταχύτητα εγκατάστασής της αλλά και από την γενική κατάσταση του οργανισμού στην προσπάθεια που καταβάλλει για την αντιρρόπηση της οξέωσης. Έτσι σε ασθενή με ΜΟ είναι δυνατό να παρατηρηθούν γενικά συμπτώματα (ανορεξία, κόπωση, σύγχυση), συστηματικές διαταραχές, αλλά και εκδηλώσεις σχετιζόμενες με την ελλοχεύουσα αιτία που ευθύνεται για την ΜΟ. Παρατηρούνται επίσης μεταβολικές διαταραχές ως αποτέλεσμα των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων, που οφείλονται τόσο στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), όσο και την ελάττωση της αναερόβιας γλυκόλυσης και της σύνθεσης του ATP, καταστάσεις για τις οποίες ευθύνεται η οξυαιμία.

**Αναπνευστικό σύστημα:** Σχετικά με την επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα αυτή ξεκινάει με την αντιρροπιστική αύξηση του αερισμού και την υποκαπνία και μπορεί να φτάσει μέχρι την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Σε ελαφρά ΜΟ οι αντιρροπιστικές μεταβολές είναι ήπιες, ενώ γίνονται ιδιαίτερα σημαντικές σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου. Πράγματι, σε ασθενείς με υποκείμενη πνευμονοπάθεια, η αντιρροπιστική έστω και μικρή αύξηση της αναπνοής μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση των αναπνευστικών μυών και αναπνευστική ανεπάρκεια.

Έτσι λοιπόν ένα από τα συμπτώματα αντιρρόπησης που κυριαρχούν στην κλινική εικόνα είναι ο *υπεραερισμός*, ο οποίος οφείλεται στη διέγερση των

περιφερικών χημειούποδοχέων από την αυξημένη συγκέντρωση του  $H^+$  και οδηγεί σε μείωση της τιμής  $PaCO_2$  (1,2 mmHg ανά 1 mEq/L μείωσης των  $HCO_3^-$ ). Λόγω της περιορισμένης εισόδου των  $H^+$  στο ENY, η πτώση του αρτηριακού pH δεν μπορεί να διεγείρει απευθείας τους κεντρικούς χημειούποδοχείς. Έτσι το ερέθισμα από την ελάττωση του pH που μεταφέρεται από τους περιφερικούς υποδοχείς, προκαλεί μία παράδοξη αύξηση του pH στο ENY (αλκάλωση, ως αποτέλεσμα της πτώσης της  $PaCO_2$ ), κατάσταση που δρα ανασταλτικά στον υπεραερισμό. Με την πάροδο του χρόνου η συγκέντρωση  $HCO_3^-$  του ENY σταθμίζεται χαμηλότερα και το pH του παραμένει λίγο υψηλότερα απ' αυτό του περιφερικού αίματος. Η παράδοξη αλκάλωση του ENY παρέρχεται και ο υπεραερισμός αυξάνεται περαιτέρω. Πάντως στην εκτίμηση του αναμενόμενου αντιρροπιστικού υπεραερισμού, θα βοηθήσει ο υπολογισμός της αναμενόμενης πτώσης της  $PaCO_2$ :

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

Εκδήλωση έντονου υπεραερισμού αποτελεί και η *αναπνοή Kussmaul*, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1874 από τον Γερμανό ιατρό Adolph Kussmaul, ο οποίος την παρατήρησε σε ασθενείς με προχωρημένο διαβήτη τύπου 1. Ο τύπος της αναπνοής Kussmaul αποτελεί ουσιαστικά το αποτέλεσμα της αναπνευστικής προσπάθειας για αντιρρόπηση της MO.

Έτσι στην αρχή της εγκατάστασης της MO παρατηρείται υπεραερισμός που εκδηλώνεται με γρήγορη και ρηχή αναπνοή, η οποία σε βαριά οξέωση ( $pH \leq 7,20$ ), γίνεται εργώδης και βαθιά. Ο ασθενής αισθάνεται την ώθηση να αναπνεύσει βαθιά, ωσάν να υπάρχει «έλλειψη οξυγόνου». Οι αναπνοές αυτές είναι σχεδόν ακούσιες και φαίνεται να αυξάνει το βάθος παρά η συχνότητά τους, ως προσπάθεια αποβολής  $CO_2$ , γεγονός που φαίνεται στα αέρια αίματος όπου παρουσιάζεται χαμηλή  $PaCO_2$ . Η αναπνοή Kussmaul παρατηρείται συνηθέστερα σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση, ενώ η εμφάνισή της εθεωρείτο από τον Kussmaul ως σημείο επικείμενου κώματος ή και θανάτου για τους διαβητικούς ασθενείς.

**Καρδιαγγειακό σύστημα:** Σε βαριά οξέωση, εκτός από την «οξεωτική αναπνοή» μπορεί να παρατηρηθούν εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες αν δεν αντιμετωπιστεί η οξέωση μπορεί να γίνουν απειλητικές για τη ζωή. Πράγματι η σοβαρή MO ( $pH < 7,20$ ) διαμέσου του stress και των αιμοδυναμικών επιδράσεων της οξυαιμίας, προκαλεί τη διέγερση της έκκρισης αδρεναλίνης, με εμφάνιση καρδιακών και αγγειακών εκδηλώσεων. Η έκκριση αδρεναλίνης έχει ως σκοπό την διατήρηση κάποιου βαθμού κυκλοφορίας, ενώ παράλληλα ευθύνεται για τις αρρυθμίες που μπορεί να παρατηρηθούν.

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία μεταβολικής οξέωσης	
1. Γενικά συμπτώματα	Κούραση, ανορεξία, σύγχυση,
2. Καρδιαγγειακό σύστημα	
Καρδιά:	Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, αρρυθμίες, Μείωση συσταλτικότητας Αρνητική ινότροπη δράση
Αγγεία:	Αρτηριοδιαστολή («warm shock») Φλεβοσύσπαση
3. Αναπνευστικό σύστημα	Υπεραερισμός (αναπνοή Kussmaul) Μεταβολές στη δέσμευση και αποδέσμευση Hb-O <sub>2</sub>
4. Νευρικό σύστημα	Αναστολή μεταβολισμού και ρύθμισης του κυτταρικού όγκου Διαταραχή επιπέδου συνείδησης
5. Γαστρεντερικό σύστημα	Επιγαστρικός πόνος Ναυτία, έμετος Διαταραχή κινητικότητας εντέρου
6. Μυϊκό σύστημα	Μυϊκή αδυναμία Μείωση μυϊκής μάζης
7. Οστά	Ραχίτιδα, οστεομαλακία Κυστική ινώδης οστεϊτίδα Καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης
8. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	Υπερκαλιαιμία Νεφρική απώλεια Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
9. Μεταβολικές – Ενδοκρινικές διαταραχές	Έκκριση κατεχολαμινών Έκκριση αλδοστερόνης Μειωμένη παραγωγή 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Διαταραχή έκκρισης PTH Καταβολισμός πρωτεϊνών Υπερουριχαιμία

Έτσι ο καρδιακός ρυθμός έχει μία διφασική απάντηση με την αρχική εμφάνιση

ταχυκαρδίας, λόγω διέγερσης της έκκρισης κατεχολαμινών, καθώς το pH ελαττώνεται από 7,40 σε 7,20, ενώ σε περαιτέρω ελάττωση ( $\text{pH} < 7,20$ ) ο καρδιακός ρυθμός επιβραδύνεται, με εκδήλωση βραδυαρρυθμιών, λόγω ανάπτυξης αντίστασης των μυοκυττάρων στις κατεχολαμίνες από την αυξανόμενη οξυαιμία ή/και την αυξημένη παρασυμπαθητικοτονία, από την αναστολή δράσης της χολινεστεράσης από την οξυαιμία, κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει επίσης στην εμφάνιση κακοήθων αρρυθμιών. Εκτός από τις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η οξέωση συμβάλλει στην εμφάνιση αρρυθμιών που μπορεί να είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενή, λόγω ελάττωσης του ουδού κοιλιακής μαρμαρυγής.

Η οξυαιμία προκαλεί επίσης κατασταλτική επίδραση στο μυοκάρδιο την οποία «ανταγωνίζεται» αρχικά η θετική ινότροπος δράση της αδρεναλίνης, χωρίς να είναι γνωστό το αθροιστικό αποτέλεσμα των δύο αυτών αντίθετων επιδράσεων. Έτσι παρά την καταστολή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου εξ αιτίας της ΜΟ, η ινότροπη λειτουργία μπορεί να μείνει ανεπηρέαστη, λόγω της έκλυσης κατεχολαμινών. Σε περίπτωση όμως που το pH μειωθεί κάτω από 7,20 η κατασταλτική επίδραση της οξέωσης στο μυοκάρδιο δεν είναι δυνατό να αντirroπηθεί και μπορεί να επακολουθήσει μείωση συσταλτικότητας, καρδιακή ανεπάρκεια, ελάττωση της καρδιακής παροχής και shock.

Στην καρδιακή επιβάρυνση συνεισφέρουν οι αγγειακές επιδράσεις της ΜΟ με την προκαλούμενη περιφερική αγγειοδιαστολή (αγγειοδιαστολή των αρτηριών, μείωση περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων), η οποία εξηγεί το θερμό και υπεραιμικό δέρμα, τα θερμά άκρα με την καλή περιφερική αιμάτωση (θερμή καταπληξία, warm shock). Παρατηρείται επίσης αγγειοσύσπαση των περιφερικών φλεβών, η οποία προκαλεί ανακατανομή του αίματος στις μεγάλες φλέβες, με αποτέλεσμα την αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, αυξάνοντας το καρδιακό έργο με επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας και εμφάνιση κυκλοφορικής ανεπάρκειας με υπόταση, αύξηση της διαφορικής πίεσης και ταχυκαρδία.

Επιπρόσθετα σε βαριά οξέωση είναι δυνατό να παρατηρηθεί αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (πνευμονική αγγειοσύσπαση), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε συνδυασμό με την αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία, γεγονός που προδιαθέτει σε υπερφόρτωση της δεξιάς κυκλοφορίας ή/και πνευμονικό οίδημα ακόμη και με μικρό κυκλοφορούντα όγκο.

Σε περίπτωση βαρύτερης οξέωσης ( $\text{pH} < 7,00$ ), η κατάσταση γίνεται ανεξέλεγκτη με μείωση του όγκου παλμού, ενώ το κυκλοφορικό σύστημα δεν αντιδρά πλέον στις κατεχολαμίνες. Το τέλος της διαδρομής αυτής χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καρδιογενούς shock με την αναστολή της απελευθέρωσης των κατεχολαμινών.

Γενικά η επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στη διαιώνιση της γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από το shock, ενώ για την οριστική αποκατάσταση της ιστικής αιμάτωσης ίσως είναι απαραίτητη η μερική διόρθωση της οξυαιμίας. Η κατάσταση αυτή επιπλέκεται περισσότερο εφόσον σε βαριά MO παρατηρείται και μείωση της ηπατικής και της νεφρικής ροής αίματος. Είναι επίσης κατανοητό ότι οι καρδιακές επιδράσεις της οξέωσης είναι δυνατό να εκλυθούν ευκολότερα και με μεγαλύτερη ένταση σε ασθενείς με ήδη επιβαρυσμένη καρδιακή λειτουργία.

**ΚΝΣ:** Σχετικά με την επίδραση στο ΚΝΣ, η σοβαρή και οξεία εγκατάσταση οξυαιμίας μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του εγκεφαλικού μεταβολισμού, καταστολή της εγκεφαλικής δραστηριότητας και διαταραχή στη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου, με εκδηλώσεις κεφαλαλγία, λήθαργο, νωθρότητα, υπνηλία και σπαστικότητα, οδηγώντας σε προοδευτική σύγχυση stupor και κώμα. Οι εκδηλώσεις αυτές σχετίζονται περισσότερο με την αύξηση των  $\text{H}^+$  στο ENY παρά στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τα ευρήματα από το ΚΝΣ να είναι λιγότερο έκδηλα σε MO απ' αυτά της αναπνευστικής οξέωσης, λόγω της μικρότερης διαχυτικότητας των υδατοδιαλυτών  $\text{HCO}_3^-$  σε σχέση με τα λιποδιαλυτά μόρια  $\text{CO}_2$ . Εκτός όμως από την επίδραση της οξυαιμίας, άλλοι παράγοντες (υπεργλυκαιμία, υπερωσμωτικότητα), σχετιζόμενοι με τις πρωτοπαθείς καταστάσεις που οδηγούν σε MO, προκαλούν επίσης συμπτώματα από το ΚΝΣ, όπως συμβαίνει σε δηλητηριάσεις, στη διαβητική κετοξέωση και στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια.

**Γαστρεντερικό σύστημα:** Στις γαστρεντερικές επιδράσεις της MO περιλαμβάνονται η επίδραση στο στομάχι με εμφάνιση επιγαστραλγίας, διάτασης, ναυτίας και εμέτου, η αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ έχει παρατηρηθεί ελάττωση του μυϊκού τόνου και της συστατικότητας του εντέρου. Σε διαβητική κετοξέωση γαστρικά ενοχλήματα απαντούν στο 50% των ασθενών. Κοιλιαλγία, ναυτία και έμετοι είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε πτώση της  $\text{PaCO}_2 < 18 \text{ mmHg}$ , ενώ η απώλεια  $\text{HCl}$  και η προκαλούμενη μεταβολική αλκάλωση μπορεί να βοηθήσει προσωρινά.

**Ηλεκτρολύτες:** Οι ηλεκτρολυτικές επιδράσεις της MO και η σημειολογία που



προκύπτει απ' αυτές περιλαμβάνουν: α) Την αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Ca}^{++}$ , εφόσον σε ΜΟ τα  $\text{H}^+$  ανταγωνίζονται τις θέσεις σύνδεσης του  $\text{Ca}^{++}$  με τις πρωτεΐνες, β) την υπερκαλιαιμία που είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις συσσώρευσης μη οργανικών μεταβολικών οξέων (νεφρική ανεπάρκεια ή διάρροιες), ενώ φαίνεται ότι αύξηση των επιπέδων του  $\text{K}^+$  δεν οφείλεται αποκλειστικά στη μετακίνηση του ενδοκυττάριου  $\text{K}^+$ , εφόσον η κατανομή του  $\text{K}^+$  επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων, που προκαλούν την μετακίνηση του  $\text{K}^+$  εντός (κατεχολαμίνες, ινσουλίνη, αλδοστερόνη) ή εκτός (ωσμωτικότητα) των κυττάρων και γ) μείωση της επαναρόφησης του  $\text{PO}_4^-$  σε χρόνια ΜΟ, ενώ αυτή δεν φαίνεται να επηρεάζεται σε οξεία ΜΟ. Γενικά το ισοζύγιο του  $\text{K}^+$  συνδέεται με τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας με σύνθετο τρόπο. Έτσι μία πρωτοπαθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του ισοζυγίου του  $\text{K}^+$ , ενώ η μείωση  $\text{K}^+$ , μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική αλκάλωση και η υπερκαλιαιμία σε ΜΟ. Σημειώνεται ότι στη ΧΝΑ δεν εμφανίζεται υπερκαλιαιμία μέχρις ότου ο GFR ελαττωθεί κάτω από 15-20 ml/min, γεγονός που αποδεικνύει την αξιολογώσιμη ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων να ρυθμίζουν την έκκριση του  $\text{K}^+$ . Το  $\text{K}^+$  μπορεί επίσης να επηρεάσει την δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στη μεταφορά ηλεκτρονίων, ενώ φαίνεται να είναι απαραίτητο στη διαδικασία της ιστικής αύξησης και της τελικής αποκατάστασης, με αποτέλεσμα η ιστική αποδόμηση και ο αυξημένος πρωτεϊνικός καταβολισμός να προκαλούν απώλεια  $\text{K}^+$  από τα κύτταρα.

**Μυϊκό σύστημα:** Από το μυϊκό σύστημα είναι δυνατό να εμφανιστούν μυϊκή αδυναμία και απίσχναση, γεγονός που αφορά σε χρόνιες οξέωσεις και οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών.

**Οστά:** Στη ΜΟ αυξάνεται επίσης η απορρόφηση των οστών (εύκολα κατάγματα), γεγονός που οφείλεται στην προσπάθεια του οργανισμού να αποδώσει στην κυκλοφορία  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία λειτουργούν ως ρυθμιστικά συστήματα (buffers). Έτσι σε φόρτιση του οργανισμού με οξέα προκαλείται άμεση αύξηση της απελευθέρωσης στο ΕΞΥ ρυθμιστικών μορίων  $\text{NaHCO}_3$  και  $\text{KHCO}_3$  και στη συνέχεια  $\text{CaCO}_3$  και  $\text{CaHPO}_4$ . Η συμμετοχή των οστικών buffers είναι ακόμη μεγαλύτερη σε συνθήκες με χρόνια κατακράτηση οξέος, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Μία επιπλέον συνέπεια της φόρτισης οξέος αποτελεί η απελευθέρωση  $\text{Ca}^{++}$  από τα οστά με συνοδό αύξηση της έκκρισης του  $\text{Ca}^{++}$  στα ούρα, κατάσταση που μπορεί να αποβεί σοβαρή σε

ασθενείς με νεφρολιθίαση (λίθοι οξαλικού  $\text{Ca}^{++}$ ), γεγονός που μπορεί να συμβεί από την αυξημένη κατανάλωση λευκώματος.

Το ιδανικό pH για την οστεοποίηση των οστών (εναπόθεση αλάτων  $\text{Ca}^{++}$ ) είναι περίπου το 7,60, ώστε σε ΜΟ να μπορεί να παρατηρηθεί οστεόλυση. Βέβαια, οι βλάβες της διαταραχής της οστεοποίησης των οστών, αφορούν κυρίως στις χρόνιες διαταραχές, ώστε όταν η ΜΟ εμφανιστεί σε νεαρή ηλικία στη φάση της ανάπτυξης, μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, σε ινώδη κυστική οστεϊτιδα, σε ραχίτιδα, ενώ σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας μπορεί να προκληθεί οστεομαλακία, καταστάσεις που μπορούν να εμφανιστούν σε ΝΣΟ και ΧΝΝ. Πάντως ενώ οι οστικές αυτές διαταραχές είναι δυνατό να αποκατασταθούν σε πρώιμη διόρθωση της ΜΟ, αυτό δεν συμβαίνει συνήθως στην νεφρική οστεοδυστροφία της ΧΝΝ, λόγω συμμετοχής ποικίλων πθογενετικών μηχανισμών.

**Εκδηλώσεις υποκείμενης νόσου:** Μπορεί να αναζητηθούν επίσης οι εκδηλώσεις που σχετίζονται με την υποκείμενη αιτία, η οποία ευθύνεται για την ΜΟ. Στην ανεύρεση της υπεύθυνης διαταραχής και των συνοδών συμπτωμάτων της ΜΟ θα βοηθήσει η εκτίμηση του χάσματος ανιόντων (ΧΑ), που αφορά στη διαφορά των μη μετρούμενων κατιόντων (ΜΜΚ) από τα μη μετρούμενα ανιόντα (ΜΜΑ) (Εξίσωση 1, Πίνακας 2):



$$\text{XA} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-] + [\text{MMA} - \text{MMK}] = 12 \pm 4 \text{ mEq/L} \quad (2)$$

Κύρια αίτια ΜΟ με αυξημένο ΧΑ είναι η κετοξέωση, η γαλακτική οξέωση, η νεφρική ανεπάρκεια και οι προσλήψεις ουσιών (Πίνακας 2), ενώ στα αίτια της υπερχλωραιμικής ΜΟ περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$  (διάρροιες), οι νεφρικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$  (ΝΣΟ τύπου II), η ΝΣΟ τύπου I και IV, η χορήγηση μεγάλης ποσότητας  $\text{NaCl}$  και η χορήγηση  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Γενικά οι ΜΟ με αυξημένο ΧΑ είναι βαρύτερες σε κλινική έκβαση απ' αυτές με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική ΜΟ) (Πίνακας 2). Η αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων των κλινικών διαταραχών που μπορεί να προκαλέσουν ΜΟ, είναι απαραίτητο να γίνει έγκαιρα ώστε να κατευθύνει και την ειδική θεραπευτική αγωγή.

Η **κετοξέωση** οφείλεται σε συσσώρευση κετονοσωμάτων (ακετοξικού οξέος, β-υδροξυβουτυρικού οξέος) στον ορό και παρατηρείται σε διαβητικούς, αλκοολικούς ασθενείς ή πιο σπάνια σε άτομα που παραμένουν νηστικά για μεγάλο

χρονικό διάστημα. Σε περίπτωση διαβητικής κετοξέωσης, η οποία μπορεί να προκύψει από αυξημένη παραγωγή οξέος λόγω του αυξημένου μεταβολισμού λιπαρών οξέων, εκτός από το ιστορικό του διαβήτη και την ανεύρεση της τριάδος υπεργλυκαιμίας, κετοναϊμίας και οξέωσης, μπορεί να προέχουν τα σημεία και συμπτώματα της υπογκαιμίας της αφυδάτωσης και της υπερωσμωτικότητας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν νευρολογική διαταραχή, υπόταση (με περιφερική αγγειοδιαστολή), υπονατριάμια, έλλειμα  $K^+$ ,  $PO_4^{3-}$  και  $Mg^{++}$ .

#### **Αυξημένο χάσμα ανιόντων**

<b>1. Αυξημένη παραγωγή οξέος</b>	Αλκοολική κετοξέωση Διαβητική κετοξέωση Κετοξέωση νηστείας
<b>2. Γαλακτική οξέωση</b>	Κυκλοφορική-αναπνευστική ανεπάρκεια
Τύπου Α (με ιστική υποξία)	Σήψη
διαταραχή οξυγόνωσης-αναερόβιος μεταβολισμός	Έμφραγμα μυοκαρδίου Σοβαρή αναιμία, μαζική αιμορραγία, ισχαιμία εντέρου ασκίτης
Τύπου Β (χωρίς ιστική υποξία)	Ηπατική ανεπάρκεια
τοξίνες ή τμηματικές περιοχές ισχαιμίας	Ενζυμικά ελλείμματα Λευχαιμία, λέμφωμα, στερεοί όγκοι Ατελώς ελεγχόμενος διαβήτης Σοβαρά εγκαύματα, σπασμοί Παρεντερική διατροφή Έγχυση επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης Ιδιοπαθής Βρογχοδιασταλτικά
<b>3. Δηλητηριάσεις (φάρμακα, τοξίνες)</b>	Αιθυλενογλυκόλη, μεθανόλη, ασπιρίνη, παραλδεύδη
<b>4. Ελάττωση νεφρικής έκκρισης οξέος</b>	Νεφρική ανεπάρκεια οξεία και χρόνια
<b>5. Μαζική ραβδομύωση</b>	

**Φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική ΜΟ)**

1. Χορήγηση οξέος με $\text{Cl}^-$	Έγχυση $\text{NH}_4\text{Cl}$
2. Απώλεια $\text{HCO}_3^-$	Παρεντερική διατροφή, χολεστυραμίνη
α. Γαστρεντερικές απώλειες	Διάρροια, συρρίγγια, παροχέτευση (παγκρεατική/χολική) Ειλεός, θηλώδες αδένωμα, Ιοντανταλλακτικές ρητίνες, λήψη $\text{CaCl}_2$ ή $\text{MgCl}_2$ Ουρητηρο-σιγμοειδοστομία, ειλεοστομία

**Πίνακας 2:** Αιτίες μεταβολικής οξέωσης ανάλογα με το χάσμα ανιόντων

Στην **αλκοολική κετοξέωση** θα υπάρχει το ιστορικό του αλκοολισμού και η εμφάνιση σημείων κακής θρέψης. Η διαγνωστική υποψία τίθεται όταν αλκοολικοί ασθενείς με ανεξήγητη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ εμφανίζουν στον ορό β-υδροξυβουτυρικό οξύ σε απουσία υπεργλυκαιμίας.

Η **γαλακτική οξέωση** αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες ενδονοσοκομειακής ΜΟ με υψηλό ΧΑ, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία βαριάς υποκείμενης κατάστασης ενώ είναι ιδιαίτερα δύσκολη ή και αναποτελεσματική η αντιμετώπιση. Το γαλακτικό οξύ αποτελεί το τελικό μεταβολικό προϊόν της αναερόβιας γλυκόλυσης και η ανεύρεση αυξημένης τιμής θέτει τη διάγνωση της ΜΟ. Σημειώνεται ότι υπάρχει πληθώρα κλινικών καταστάσεων, στις οποίες τα επίπεδα γαλακτικών μπορεί να είναι αυξημένα (υπόταση, shock, καρδιακή ανεπάρκεια, λευχαιμία, κακοήθεια και λήψη φαρμάκου ή τοξίνης). Στη γαλακτική οξέωση μπορεί να βρεθούν σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενα με την πιθανολογούμενη ιστική υποξία (τύπος Α, αύξηση στο πλάσμα του L-γαλακτικού) ή την υποκείμενη αιτία της γαλακτικής οξέωσης. Συνήθως δεν είναι κλινικά εφικτή η διάκριση των τύπων Α και Β της γαλακτικής οξέωσης. Η τύπου Α εμφανίζεται συνήθως όταν υπάρχει υποξία και ανάγκη για αναγέννηση του ATP, ενώ η τύπου Β γαλακτική οξέωση οφείλεται σε υψηλούς ρυθμούς γλυκόλυσης λόγω χαμηλών επιπέδων κυτταροπλασματικού ATP. Τέλος η εμφάνιση D-γαλακτικής ΜΟ, είναι δυνατό να συμβεί σε περιπτώσεις εντερικής παράκαμψης (δωδεκαδακτυλο-ειλεακή) και σε σύνδρομο με υπερβολική ανάπτυξη εντερικής χλωρίδας. Οφείλεται πιθανόν στην υπερπαραγωγή του D-γαλακτικού από τα εντερικά βακτηρίδια, ενώ μπορεί να προκληθεί ταυτόχρονη

υπερχλωραιμία και αυξημένο ΧΑ.

Κλινική υπόνοια οξέωσης σχετιζόμενης με τοξίνες μπορεί να τεθεί σε περίπτωση ασθενούς με δηλητηρίαση, οπότε μπορεί να παρατηρηθούν σπασμοί, αταξία (αιθυλενογλυκόλη) είτε οπτικές διαταραχές (μεθανόλη). Εδώ σημειώνεται ότι η μεθανόλη, η αιθυλενογλυκόλη (αντιψυκτικό, διαλυτικό) και η ακετόνη είναι κλασικές τοξίνες οι οποίες εκτός από την αύξηση του ΧΑ αυξάνουν και το ωσμωτικό χάσμα ( $\Omega\chi$ ), δηλαδή τη διαφορά μεταξύ μετρούμενης και υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας του ορού, η οποία φυσιολογικά δεν ξεπερνάει την τιμή των 10-15 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O.

Οι ασθενείς με **δηλητηρίαση ασπιρίνης** θα εμφανίσουν εμβόες, ίλιγγο, ναυτία, εμέτους και διάρροιες ως αρχικά συμπτώματα, ενώ σε βαριά δηλητηρίαση μπορεί να παρατηρηθούν, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, κώμα ή και θάνατος. Το σαλικυλικό οξύ (HS) ιονίζεται σε σαλικυλικά (S<sup>-</sup>) και H<sup>+</sup> και ως λιποδιαλυτό μπορεί να εισέλθει στο ΚΝΣ, με αποτέλεσμα η ελάττωση του pH που προκαλεί (ΜΟ) να αυξάνει περαιτέρω την είσοδο στο ΚΝΣ προκαλώντας διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, υπεραερισμό και αναπνευστική αλκάλωση, ενώ στη συνέχεια θα εμφανίσουν ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί παράδοξη αναπνευστική οξέωση

Η **αιθυλενογλυκόλη** μετατρέπεται από την αφυδρογονάση της αλκοόλης σε γλυκοαλδεΐδη και στη συνέχεια σε γλυκολικό και γλυοξυλικό οξέα. Το γλυοξυλικό διασπάται σε προϊόντα όπως το οξαλικό οξύ που είναι τοξικό, με αποτέλεσμα την εμφάνιση εκδηλώσεων από το ΚΝΣ, όπως κολλώδη ομιλία, σύγχυση, stupor και κώμα, μυοκαρδιακή καταστολή και νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να διακριθούν κλινικά 3 στάδια: 1<sup>ο</sup> στάδιο (30 λεπτά-12 ώρες), με νευρολογικά συμπτώματα, 2<sup>ο</sup> στάδιο (12-24 ώρες), καρδιοαναπνευστικές διαταραχές (ταχύπνοια, πνευμονικό οίδημα) και οσφυαλγία και 3<sup>ο</sup> στάδιο ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), λόγω ενδονεφρικής απόφραξης από κρυστάλλους οξαλικού.

Η **μεθανόλη** μεταβολίζεται από την αφυδρογονάση της αλκοόλης σε φορμαλδεΐδη και στη συνέχεια σε φορμικό οξύ. Η πρώτη ευθύνεται για την τοξικότητα στο ΚΝΣ και το οπτικό νεύρο, ενώ η αύξηση του ΧΑ αποδίδεται στη συσσώρευση φορμικού οξέος και κετοξέος. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την βλάβη του οπτικού νεύρου, οπτική θηλίτιδα, οίδημα θηλών, τύφλωση, η οποία μπορεί να φανεί με τη βυθοσκόπηση ως υπεραιμία και οίδημα αμφιβληστροειδούς. Τελικά προκύπτει καταστολή του ΚΝΣ, αναπνευστική

ανεπάρκεια κώμα και θάνατος.

Η δηλητηρίαση με **παραλδεΰδη** μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ναυτίας, εμέτων, κοιλιαλγίας, λήθαργου και μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Επίσης το **τολουένιο**, που χρησιμοποιείται σε υγρά μετασχηματιστών και διάφορες κόλλες, μπορεί, λόγω της συσσώρευσης ιππουρικού οξέος, να οδηγήσει σε διαταραχές του ΚΝΣ, σε αναπνευστική ανεπάρκεια και κοιλιακές αρρυθμίες.

Ιδιαίτερη είναι η εμφάνιση και η πιθανή **ουραιμική** συμπτωματολογία σε ασθενή με ΧΝΑ. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στην αρχή της νεφρικής ανεπάρκειας με  $GFR=20-50$  ml/min, η ΜΟ μπορεί να είναι με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική), για την οποία ευθύνεται κυρίως η ελαττωμένη αμμωνιογένεση (λόγω απώλειας νεφρικής μάζας), με αποτέλεσμα οι νεφροί να αδυνατούν να αποβάλλουν το ημερήσιο φορτίο οξέος. Σε περισσότερο προχωρημένη νόσο η ΜΟ παρουσιάζεται με αυξημένο ΧΑ, λόγω της συσσώρευσης μη πτητικών οξέων (θειικό, ουρικό, φωσφορικό) εκ της μείωσης του GFR και των σωληναριακών λειτουργιών, ώστε οι ασθενείς να έχουν συνήθως επίπεδα  $HCO_3^- < 12$  mEq/L, τα οποία διατηρούνται με τη βοήθεια της συμμετοχής της οστικής απορρόφησης. Οι ασθενείς με νεφρική ΜΟ είναι ευάλωτοι σε επιπλέον μείωση των  $HCO_3^-$ , όπως μπορεί να συμβεί σε διαρροϊκό σύνδρομο, οπότε και αναπτύσσεται εύκολα βαριά οξέωση.

Ενδιαφέρον είναι ότι στους ασθενείς με ΜΟ, η θεραπεία με τη χορήγηση  $NaHCO_3$  μπορεί να προκαλέσει τετανία, κατά την φάση της γρήγορης διόρθωσης της ΜΟ. Γενικότερα σ' ένα ασθενή με ΜΟ κατά την έναρξη χορήγησης  $NaHCO_3$ , είναι δυνατό να ανευρεθούν συμπτώματα σχετικά με υπερνατρίαμια, υπερωσμωτικότητα, υπερυδάτωση και αντιδραστική αλκάλωση (υπερβολική διόρθωση ΜΟ).

Στις **ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ** περιλαμβάνονται οι καταστάσεις με απώλεια  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροιες) ή τους νεφρούς (εγγύς ΝΣΟ), με πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια, ΝΣΟ τύπου I ή IV, εντεροδερματικό συρίγγιο, ουρολογικές επεμβάσεις (ειλεοστομία), έγχυση οξέων ( $NH_4Cl$ , υπερδιατροφή), ταχεία χορήγηση μεγάλου όγκου φυσιολογικού ορού. Εδώ σημειώνεται η σημασία του προσδιορισμού της απέκκρισης  $NH_4^+$  στα ούρα 24ώρου, η οποία είναι αυξημένη σ' όλες τις υπερχλωραιμικές μεταβολικές οξέώσεις πλην των ΝΣΟ τύπου I ή IV.

Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά ευρήματα στις περιπτώσεις **ΝΣΟ**, αν και στη ΝΣΟ τύπου I η ΜΟ μπορεί να συνοδεύεται από εκδηλώσεις σχετιζόμενες με το

σχηματισμό λίθων. Τα πιο συχνά αίτια ΝΣΟ τύπου I σε ενήλικα άτομα είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα (σύνδρομο Sjogren), η σημαντικού βαθμού υπογκαϊμία και η υπερασβεστιουρία. Αντίθετα, η οικογενής ΝΣΟ είναι το συχνότερο αίτιο στα παιδιά. Τα συχνότερα αίτια ΝΣΟ τύπου II σε ενήλικα άτομα είναι το πολλαπλό μυέλωμα, η χορήγηση αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και η χρόνια υπασβεστιαϊμία εξαιτίας της έλλειψης της βιταμίνης D<sub>3</sub>. Αντίθετα, η ιδιοπαθής ΝΣΟ και η κυστίνωση είναι τα πιο συχνά αίτια σε παιδιά. Στις περισσότερες περιπτώσεις ΝΣΟ τύπου II παρατηρείται γενικευμένη διαταραχή της λειτουργίας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση γλυκοζουρίας, αμινοξουρίας, φωσφατουρίας, ουρικοζουρίας και αυξημένης απέκκρισης οργανικών ανιόντων (σύνδρομο Fanconi).

Συμπερασματικά ο συνδυασμός της πιθανής δυσμενούς πρόγνωσης της ΜΟ με την απουσία ειδικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, καθιστά απαραίτητη την διαγνωστική της προσέγγιση, οποτεδήποτε υπάρχουν οι αιτιοπαθολογικές υποκείμενες διαταραχές.

## 5. Βιβλιογραφία

1. A. Kussmaul: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. über eine eigenthömliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonömie, Glycerin-Behandlung des Diabetes und Einspritzungen von Diastase in's Blut bei dieser Krankheit., Deutsches Archiv für klinische Medicin, Leipzig, 1874, 14: 1-46. English translation in Ralph Hermon Major (1884-1970), Classic Descriptions of Disease. Springfield, Thomas CC, 1932. 2<sup>nd</sup> edition, 1939, 3<sup>rd</sup> edition, 1945.
2. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001; pp. 583-588.
3. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, et al. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. Med J Aust 1989; 151: 439, 441-442, 444.
4. Tanner GA. Acid-base balance. In: Medical physiology: By Rodney A. Rhoades PhD, Tanner GA, Lippincott Williams & Wilkins 2003; 401-445.
5. Mithell JH, Widenthal, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int 1972; 1: 375.
6. Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. Cardiovasc Res 1994; 28: 1312-1319.
7. Williams B, Layward E, Walls J. Skeletal muscle degradation and nitrogen



wasting in rats with chronic metabolic acidosis. Clin Sci 1991; 80: 457-462.

8. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. Kidney Int 1991; 39: 9.

9. Chabala JM, Levi-Setti R, Bushinsky DA. Alteration in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory, acidosis. Am J Physiol 1991; 26: F76.

10. Thomas D. DuBose, Jr. Acidosis and Alkalosis 263 In: 16<sup>th</sup> Edition Harrison's Principles of Internal Medicine, Section 7 Alterations Renal and Urinary Tract Function, McGraw-Hill, New York 2005.

11. Adroge HJ, Madias NE: Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med 1981; 71: 456-467.

12. Charles JC, Heilman RL: Clinical Review Article: Metabolic Acidosis. Hospital Physician 2005; 41: 37-42.

13. Fulop M. A guide for predicting arterial CO<sub>2</sub> tension in metabolic acidosis. Am J Nephrol 1997; 17: 421-424.

14. Kellum JA. Metabolic acidosis in the critically ill: lessons from physical chemistry. Kidney Int 1998; 66(Suppl): S81-S86.

15. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson Jr RL: The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int 1972; 1: 375-389.

16. 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.

17. Winter SD, Pearson R, Gabow PA, et al. The fall of the serum anion gap. Arch Intern Med 1990; 150: 311.

18. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, et al. Acute metabolic acidosis: Characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1589.

19. Emmett M. Anion-gap interpretation: the old and the new. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2: 4.

20. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006.

## Εργαστηριακά ευρήματα μεταβολικών οξεώσεων Διάγνωση και διαφορική διάγνωση μεταβολικών οξεώσεων

*Η. Θώδης,  
Αν. Καθ. Νεφρολογίας Δημοκρίτειου Πανεπιστήμιου Θράκης*

*Κ. Μαυροματίδης,  
Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Κομοτηνής*

*Β. Βαργεμέζης,  
Καθ. Νεφρολογίας Δημοκρίτειου Πανεπιστήμιου Θράκης*

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) απλές ή μικτές, απαντούν συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς των παθολογικών τμημάτων ή των ΜΕΘ. Αναφέρεται ότι από τους νοσηλευόμενους σε νεφρολογική κλινική ποσοστό έως και 70%, εμφάνισε σε κάποια φάση της νοσηλείας ΟΒ-διαταραχή. Απ' αυτές, τη συχνότερη αποτελούσαν οι απλές αναπνευστικές διαταραχές (οξέωση-αλκάλωση). Σ' άλλη μελέτη ανάμεσα σε 8.000 βαρέως πάσχοντες παθολογικών τμημάτων η αναπνευστική αλκάλωση συνιστούσε τη διαταραχή.

Η σωστή διερεύνηση των κύριων εργαστηριακών ευρημάτων, η έγκαιρη αναγνώριση, διάγνωση και διαφορική διάγνωση των διαταραχών της ΟΒΙ, επηρεάζει σημαντικά την κλινική πορεία του ασθενή και συμβάλλει αποφασιστικά στη θεραπεία του. Η σταδιακή ανάλυση των παραμέτρων της ΟΒΙ και επακόλουθα η διαγνωστική προσέγγιση των διαταραχών που οδηγούν στην απορύθμιση της ΟΒΙ είναι ουσιαστική στην οριστική διάγνωση.

### 1. Παράμετροι οξεοβασικής ισορροπίας

Μελετώντας τις διαταραχές της ΟΒΙ, σκόπιμη είναι η εκκίνηση από την εξέταση των παραμέτρων των αερίων του αίματος. Για το σκοπό αυτό: α) Μελετούμε τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και β) εξετάζουμε και τις 4 παραμέτρους των αερίων στο αίμα, δηλαδή το pH ή [H], τα [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], την PaCO<sub>2</sub> και το χάσμα ανιόντων (ΧΑ) (Πίνακες 1, 2).

1. Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση ασθενή
2. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (ηλεκτρολύτες, ουρία, κρεατινίνη αίματος κ.ά)
3. Υπολογισμός χάσματος ανιόντων (ΧΑ:  $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ )
4. Προσδιορισμός του pH και των ηλεκτρολυτών ή του χάσματος ωσμωλίων των ούρων
5. Αναγνώριση της πρωτοπαθούς διαταραχής και έλεγχος για συνυπάρχουσα άλλη διαταραχή

**Πίνακας 1:** Διαγνωστική προσέγγιση διαταραχών OBI

pH=7,40±0,02  
 $[\text{H}^+] = 40 \pm 2$   
 $\text{PaCO}_2 = 40 \pm 2$   
 $[\text{HCO}_3^-] = 25 \pm 2$   
 ΧΑ= 12±2 mEq/L

**Πίνακας 2:** Φυσιολογικές τιμές αερίων πλάσματος

Πολλές φορές είναι χρήσιμη η εφαρμογή των εξισώσεων Henderson ή Henderson Hasselbach, για την επιβεβαίωση της ακρίβειας των μετρήσεων.

$$\text{Εξίσωση Henderson: } [\text{H}^+] = \frac{24 \times \text{PaCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$\text{Εξίσωση Henderson-Hasselbach: } \text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$$

Υπάρχουν 4 πρωτοπαθείς διαταραχές της OBI, κάθε μία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από μεταβολές του pH και της  $[\text{HCO}_3^-]$  ή της  $\text{PaCO}_2$ :

- α. Μεταβολική οξέωση: Μείωση του pH και της  $[\text{HCO}_3^-]$  του πλάσματος.
- β. Μεταβολική αλκάλωση: Αύξηση του pH και της  $[\text{HCO}_3^-]$  πλάσματος.
- γ. Αναπνευστική οξέωση: Μείωση του pH και αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ .
- δ. Αναπνευστική αλκάλωση: Αύξηση του pH και μείωση της  $\text{PaCO}_2$  στο πλάσμα.

Ειδικές φυσιολογικές απαντήσεις εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα διαταραχών της OBI. Στο εξωκυττάριο υγρό (ΕΞΥ), αυτές οι απαντήσεις έχουν ως στόχο να επαναφέρουν την  $[\text{H}^+]$  του πλάσματος στο φυσιολογικό (όχι και σε απόλυτα

φυσιολογικές τιμές). Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να αξιολογείται η επίδραση των διαταραχών στο ενδοκυττάριο υγρό (ΕΔΥ). Παράλληλα, πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό και να αξιολογούνται τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα, προς την κατεύθυνση της διάγνωσης της διαταραχής της ΟΒΙ. Είναι δυνατόν βέβαια σε δεδομένο ασθενή να συνυπάρχουν περισσότερες της μιας διαταραχές της ΟΒΙ. Η χρησιμοποίηση των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων στη διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών είναι ανάλογη με την χρησιμοποίηση του ΗΚΓ/ματος στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όπως οι αλλαγές στο ΗΚΓ/μα δεν αποτελούν την αιτία του εμφράγματος, έτσι και οι μεταβολές του pH ή της  $[H^+]$ , δεν αποτελούν αυτές καθ' εαυτές την αιτία των ΟΒ διαταραχών, αλλά περιγράφουν την επίδραση στην εξίσωση της διάστασης του  $H_2O$  σε  $[H^+]$  και  $[OH^-]$ , των ανεξάρτητων εκείνων μεταβλητών που καθορίζουν την ΟΒΙ.

Στην παρούσα συγγραφή θα ασχοληθούμε με την μεταβολική οξέωση (ΜΟ) και ειδικότερα με τα εργαστηριακά ευρήματα, τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της ΜΟ γενικά και ειδικότερα σε κάθε μία από τις κύριες μορφές της (διαβητική κετοξέωση, γαλακτική οξέωση κ.ά). Θα προτάξουμε λίγα λόγια για την παθογένεια της ΜΟ.

## 2. Παθογένεια της ΜΟ

Ανάπτυξη ΜΟ μπορεί να επισυμβεί με δύο μηχανισμούς: α) Αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν το καθημερινό διαιτητικό φορτίο  $H^+$ , που ανέρχεται σε 50-100 mEq/24ωρο (1 mEq/KgΒΣ) και β) αυξημένη παραγωγή  $H^+$ , είτε λόγω προσθήκης μη πτητικών οξέων, είτε λόγω απώλειας  $HCO_3^-$ . Στη δεύτερη περίπτωση, η αύξηση της παραγωγής  $H^+$  οφείλεται στη στροφή της παρακάτω αντίδρασης προς τ' αριστερά:



Βασική διαφορά των δύο αυτών μηχανισμών είναι ότι στον πρώτο η ανάπτυξη της οξέωσης είναι βραδεία και προοδευτική, αφού καθημερινά ένα μόνο τμήμα από το διαιτητικό φορτίο των  $H^+$  κατακρατείται, ενώ στο δεύτερο η αύξηση της παραγωγής είναι οξεία και μαζική και υπερβαίνει τη νεφρική ικανότητα αντιρρόπησης, η δε επακολουθούσα ΜΟ είναι βαριά και πολλές φορές απειλητική για τη ζωή.

Στην προσέγγιση του αιτίου και στη διαφορική διάγνωση της ΜΟ βοηθά η εκτίμηση του ΧΑ. Το ΧΑ εκφράζει τη διαφορά μεταξύ των μετρούμενων στην

κλινική πράξη θετικών και αρνητικών ιόντων του πλάσματος, αφού συνήθως δεν προσδιορίζεται η συγκέντρωση στο αίμα της λευκωματίνης, των φωσφορικών, των θειικών και άλλων οργανικών ανιόντων (μη μετρούμενα ανιόντα, MMA), αλλά και του  $\text{Ca}^{2+}$ , του  $\text{Mg}^{2+}$ , των σφαιρινών και άλλων κατιόντων (μη μετρούμενα κατιόντα, MMK).

$$\text{XA} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2 \text{ mEq/L}$$

Όταν ένα οξύ (εκτός από HCl) αθροιστεί στον εξωκυττάριο χώρο, λόγω της μείωσης των  $\text{HCO}_3^-$  το XA αυξάνει. Αντίθετα, το XA δεν μεταβάλλεται όταν συμβαίνουν απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ , διότι στην περίπτωση αυτή, λόγω της προκαλούμενης υπογκαιμίας, κατακρατείται NaCl και αυξάνονται τα Cl<sup>-</sup> στο πλάσμα. Γενικά, οι MO που οφείλονται σε άθροιση οργανικών οξέων εμφανίζουν αυξημένο XA, ενώ οι MO που οφείλονται σε απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  ή σε μειωμένη αποβολή οξέων από τους νεφρούς χαρακτηρίζονται από φυσιολογικό XA.

Η αναμενόμενη σχέση στο XA και στη  $[\text{HCO}_3^-]$  είναι 1:1. Δηλαδή η αύξηση του XA είναι ίση με την πτώση της  $[\text{HCO}_3^-]$ . Το XA μεταβάλλεται με το pH, αλλά αυτές οι μεταβολές είναι της τάξης του 0,5 mEq/L για μεταβολή του pH κατά 0,1 μονάδα. Αύξηση του XA μπορεί να είναι η μόνη παράμετρος της MO που απαντά σε μικτή διαταραχή της OBI. Οι φυσιολογικές τιμές του XA κυμαίνονται μεταξύ 10-14 mEq/L όπως ήδη αναφέρθηκε και η κλινική σημασία του έγκειται στο γεγονός ότι διαχωρίζει τη MO σε δύο κατηγορίες, αυτή με φυσιολογικό XA και αυτή με αυξημένο XA (Πίνακας 3, 4).

1. Απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  από το πεπτικό σύστημα
  - Διάρροια
  - Αναρρόφηση περιεχομένου του λεπτού εντέρου και συρίγγια
  - Ουρητηροσιγμοειδοστομία
  - Χολεστυραμίνη
2. Απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς
  - Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου II)
  - Ακεταζολαμίδη
3. Αδυναμία απομάκρυνσης των οξέων (φορτίου  $\text{H}^+$ )
  - Μειωμένη παραγωγή  $\text{NH}_3$
  - Μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια
  - Υποαλδοστερονισμός
  - Μειωμένη έκκριση  $\text{H}^+$
  - Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου I)

**Πίνακας 3:** Μεταβολική οξέωση σε φυσιολογικό XA

	<b>Κατακρατούμενα ανιόντα</b>
Γαλακτική οξέωση	Γαλακτικό
Κετοξέωση	β-υδροξυβουτυρικό, ακετοξικό
Ουραιμική οξέωση	Θειικό, φωσφορικό, ουρικό, ιππουρικό
Δηλητηριάσεις	
- Σαλικυλικά	Κετονικά σώματα, γαλακτικό, σαλικυλικά
- Μεθανόλη	Μυρμηκικό
- Αιθυλενογλυκόλη	Γλυκολικό, οξαλικό
- Τολουένιο	Ιππουρικό
- Παραλδεϋδη	Οργανικά ανιόντα
Μαζική ραβδομύλωση	Οργανικά ανιόντα

**Πίνακας 4:** Μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ

Η αναγνώριση ότι η υπερπαραγωγή οργανικών οξέων αυξάνει το ΧΑ, όχι όμως και η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα ως διαγνωστικό μέσο. Έτσι με τον τρόπο αυτό διαχωρίζονται οι ΜΟ σε δύο μεγάλες ομάδες: α) Σ' αυτές με αυξημένο ΧΑ, στις περισσότερες από τις οποίες υπεύθυνο για την οξέωση είναι ένα οργανικό οξύ και β) σ' αυτές με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμικές), στις οποίες η απώλεια των  $\text{HCO}_3^-$  συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του  $\text{Cl}^-$  του ορού.

Η αύξηση του ΧΑ διαπιστώνεται πολύ συχνότερα απ' ότι η μείωσή του.

Η διαφορική διάγνωση της ΜΟ με αυξημένο ΧΑ στηρίζεται στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τα εργαστηριακά δεδομένα. Οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται αν έχουν διαβήτη, αν έχουν διαγνωσμένη ΧΝΑ ή αν έχουν λάβει κάποιο φάρμακο. Η φυσική εξέταση παρέχει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά στην επάρκεια της ιστικής αιμάτωσης, στη διαπίστωση χαρακτηριστικής απόπνοιας (λ.χ. οξόνης) και επίσης παρέχει πληροφορίες για το επίπεδο συνείδησης του ασθενή.

Στην κλινική πράξη, συνήθως, η ΜΟ που δεν συνοδεύεται από αυξημένο ΧΑ, οφείλεται σε απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  (άμεση ή έμμεση), όπως συμβαίνει σε εντερικά συρίγγια, έντονες διαρροϊκές κενώσεις, νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ), υποαλδοστερονισμό και πρώιμα στάδια ΧΝΑ. Γενικά, η ΜΟ που οφείλεται σε υπερπαραγωγή οργανικών οξέων σχετίζεται με αυξημένο ΧΑ, εξαιτίας της συσσώρευσης στον ορό διαφόρων μη μετρήσιμων ανιόντων. Η οξέωση όμως που οφείλεται σε εξωφρενική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  ή σε μειωμένη απομάκρυνση οξέων,

χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ΧΑ. Υπάρχουν ωστόσο αρκετές εξαιρέσεις, όπως λ.χ. η ουραιμική οξέωση, η οποία στα προχωρημένα στάδια σχετίζεται με αυξημένο ΧΑ (όχι λόγω υπερπαραγωγής, αλλά λόγω μειωμένης αποβολής των οξέων που παράγονται καθημερινά υπό φυσιολογικές συνθήκες).

Αυτό που πρέπει να τονιστεί είναι ότι κατά την εκτίμηση ΟΒ διαταραχής το αυξημένο ΧΑ υποδηλώνει πάντοτε την παρουσία γαλακτικής οξέωσης. Ο συνδυασμός δε οξυαιμίας και χαμηλού επιπέδου  $\text{HCO}_3^-$ , υποδηλώνει επίσης την παρουσία ΜΟ. Θεωρητικά βέβαια συνδυασμός αυξημένου ΧΑ με φυσιολογικά επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  δεν υπάρχει, ωστόσο στην πράξη μπορεί να συμβεί σε δύο περιπτώσεις: α) Όταν χορηγούνται  $\text{HCO}_3^-$  σε οξέωση με αυξημένο ΧΑ και τα  $\text{HCO}_3^-$  ξεπεράσουν τα φυσιολογικά επίπεδα (το αυξημένο ΧΑ παραμένει μέχρι να απομακρυνθεί το μη μετρήσιμο ανιόν) και β) όταν σε έδαφος ΜΟ με αυξημένο ΧΑ επιπροστίθεται ίσης έντασης μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ). Το pH αποκαθίσταται αλλά το αυξημένο ΧΑ παραμένει επειδή η αλκάλωση δεν συμβάλλει καθόλου στη μεταβολή των επιπέδων του υψηλού ΧΑ.

Απ' όσα αναφέρθηκαν παραπάνω φαίνεται ότι ο προσδιορισμός του ΧΑ έχει πολύ μεγάλη σημασία, διότι στην κλινική πράξη επιτρέπει την ταξινόμηση των αιτίων της ΜΟ σε δύο μεγάλες ομάδες, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η διαφορική της διάγνωση και να γίνεται εμφανής ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός της οξέωσης.

### 3. Εργαστηριακά ευρήματα μεταβολικών οξέωσεων

Το σύνδρομο «**μεταβολική οξέωση**», ασκεί σημαντικές τροποποιητικές δράσεις σε πολλά συστήματα αυτορρύθμισης του οργανισμού, όπως στους παράγοντες ηλεκτρολυτικής ισορροπίας ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), στις παραμέτρους ΟΒΙ (pH αίματος  $[\text{H}^+]$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH ούρων), στις ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές, στις αιματολογικές διαταραχές και τέλος στις αλλαγές του ΗΚΓ/ματος.

#### 3.1. Ηλεκτρολύτες ορού

Η ΜΟ συνοδεύεται από απελευθέρωση ιστικού  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Ειδικότερα η νεφρική διακίνηση και αποβολή  $\text{K}^+$ , μπορεί να φθάσει σε πολλά mEq/24ωρο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επίμονης παραγωγής κετοξέων.



### 3.1.1. Κάλιο ορού

Η ΜΟ μπορεί να συνδυάζεται από νορμο-, υπερ- ή υπο-καλιαιμία. Όσον αφορά στην υπερκαλιαιμία μέχρι σήμερα ήταν γνωστό ότι η ΜΟ προκαλούσε αναγκαστική απελευθέρωση  $K^+$  από τους ιστούς. Η υπερκαλιαιμία που συνοδεύει την ΜΟ, οφείλεται στην είσοδο  $H^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο (ανταλλαγή με  $K^+$  ή  $Na^+$ ).

Το γεγονός όμως ότι η υπερκαλιαιμία διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς με γαλακτική ή διαβητική οξέωση, φαίνεται να οφείλεται σε παράγοντες άλλους εκτός από την οξέωση (υπερώσμωση, μείωση δραστηριότητας ινσουλίνης, συνυπάρχουσα ραβδομυόλυση, νεφρική ανεπάρκεια ή χρήση φαρμάκων). Η υπερκαλιαιμία της κετοξέωσης οφείλεται στην ανεπάρκεια ινσουλίνης (η οποία επιβραδύνει την είσοδο του  $K^+$  στα κύτταρα) και στην υπεργλυκαιμία (η οποία έλκει τον διαλύτη  $H_2O$  μαζί με το διαλυμένο σ' αυτόν  $K^+$  προς τον εξωκυττάριο χώρο). Η ΜΟ που οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης (ALD) ή σε μειωμένη απάντηση των σωληναριακών κυττάρων στην δράση της (ΝΣΟ τύπου IV), χαρακτηρίζεται επίσης από αύξηση, τόσο του  $K^+$  του ορού, όσο και του ολικού  $K^+$  του οργανισμού, βέβαια λόγω έλλειψης δράσης της ορμόνης αυτής και όχι λόγω μετακίνησης του  $K^+$  από την επίδραση της οξέωσης. Μερικοί ασθενείς με ΜΟ μπορεί να εμφανίσουν υποκαλιαιμία, γεγονός που οφείλεται στην απώλεια υπερβολικών ποσοτήτων  $K^+$  από τον οργανισμό, όπως συμβαίνει στη ΝΣΟ τύπου I και II.

Σε ασθενείς με διαρροϊκό σύνδρομο και ΜΟ, οι απώλειες  $K^+$  με την γαστρεντερική οδό, συμβάλλουν επίσης στην πρόκληση της υποκαλιαιμίας. Σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια  $Na^+$  μπορεί να προκληθεί δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, οπότε και πάλι υπάρχει μεγαλύτερη απώλεια  $K^+$  (δια των νεφρών) και επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υποκαλιαιμίας (λόγω των απωλειών δια της γαστρεντερικής οδού).

Χαμηλά επίπεδα  $K^+$  στον ορό ίσως αποτελούν ένδειξη ήπιας ΟΒ διαταραχής. Όταν η ΜΟ και ΜΑ συνυπάρχουν, οι δύο διαταραχές επιτυγχάνουν τέτοια ισορροπία, ώστε οι τιμές pH,  $PaCO_2$  και  $HCO_3^-$  αίματος να είναι σχεδόν φυσιολογικές. Όμως η ΜΑ συνήθως σχετίζεται με υποκαλιαιμία, όπως και οι περισσότερες περιπτώσεις ΜΟ. Έτσι τα χαμηλά επίπεδα  $K^+$  του ορού επί παρουσίας φυσιολογικών παραμέτρων ΟΒΙ πρέπει να θέτουν την υπόνοια ταυτόχρονης ύπαρξης ΜΟ και ΜΑ.

### 3.1.2. Χλώριο ορού

Η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  του ορού έχει διαγνωστική αξία, διότι τα υψηλά του επίπεδα σχετίζονται μόνο με αφυδάτωση ή με κάποια οξεοβασική διαταραχή (ΜΟ ή αναπνευστική αλκάλωση). Η αναπνευστική αλκάλωση διαγιγνώσκεται εύκολα από το pH του αίματος. Η αφυδάτωση μπορεί να εκτιμηθεί από τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού. Εάν το  $\text{Na}^+$  του ορού δεν είναι αυξημένο, η υπερχλωραιμία μπορεί να οφείλεται σε αναπνευστική αλκάλωση ή ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ. Το  $\text{Cl}^-$  του ορού στη ΝΣΟ κυμαίνεται μεταξύ 110-120 mEq/L (υπερχλωραιμική ΜΟ).

### 3.1.3. Ασβέστιο ορού

Σχεδόν όλοι οι γνωστοί παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό του  $\text{Ca}^{2+}$  επηρεάζονται από την ΜΟ. Τα ρυθμιστικά συστήματα των οστών συμμετέχουν στη διαδικασία εξουδετέρωσης των οξέων, διαμέσου απελευθέρωσης κυρίως  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  στην οξεία οξέωση και  $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-}$  στη χρόνια. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η οξέωση ευαισθητοποιεί τα οστά στη δράση της PTH, με αποτέλεσμα τη λύση τους, ενώ παράλληλα δεν έχει καθοριστεί αν η έκκρισή της αυξάνεται στην οξέωση. Κατά κανόνα, στη χρόνια ΜΟ υπάρχει αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Ca}^{2+}$ . Τέλος, η ΜΟ είναι πιθανό να αναστέλλει τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού παραγωγής της  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  και τη συνολική μείωση της απορρόφησης του  $\text{Ca}^{2+}$  από το λεπτό έντερο.

## 3.2. Παράμετροι οξεοβασικής ισορροπίας

### 3.2.1. pH αίματος και συγκέντρωση $\text{H}^+$

Στη ΜΟ, η αύξηση της πυκνότητας των  $\text{H}^+$  στο αίμα δεν οφείλεται στην αύξηση του  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , αλλά είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής, ελαττωμένης αποβολής και περιορισμένης δέσμευσης των οργανικών ή ανόργανων οξέων από τα ρυθμιστικά διαλύματα. Δεν παρουσιάζουν οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΟ υψηλά επίπεδα  $\text{H}^+$  στο αίμα, διότι η συνύπαρξη αντιρροπιστικής αναπνευστικής αλκάλωσης μπορεί να μειώσει τα επίπεδά τους περίπου στα φυσιολογικά ή και πιο κάτω απ' αυτά.

### 3.2.2. Διπτανθρακικά αίματος

Χαμηλά επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα, υποδηλώνουν, είτε μία πρωτοπαθή ΜΟ ή μία αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης. Η μη επιπλεγμένη ΜΟ αναγνωρίζεται εύκολα από την παρουσία χαμηλού pH και χαμηλής συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα. Ωστόσο, η ύπαρξη φυσιολογικών ή και υψηλών επιπέδων,  $\text{HCO}_3^-$  δεν αποκλείει την ΜΟ.

### 3.2.3. Μερική πίεση $\text{O}_2$ αρτηριακού αίματος ( $\text{PaO}_2$ ) - Καμπύλη διάσπασης οξυαιμοσφαιρίνης

Η  $\text{PaO}_2$  συμβάλλει στην αναγνώριση της ύπαρξης ή μη αναερόβιας γλυκόλυσης (υποξαιμία), όπου παρατηρείται αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος, η οποία ωστόσο δεν παρατηρείται σε περιπτώσεις με  $\text{PaO}_2 > 40$  mmHg.

Η μεταφορά του  $\text{O}_2$  από την Hb μεταβάλλεται σε περιπτώσεις οξέωσης. Στην οξεία οξέωση η συγγένεια της Hb με το  $\text{O}_2$  μειώνεται, γεγονός που διευκολύνει την οξυγόνωση των ιστών (μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης του  $\text{O}_2$  από την Hb προς τα δεξιά). Ειδικότερα, η οξυαιμία προκαλεί αλλαγές στο μικροπεριβάλλον των ερυθροκυττάρων, ελαττώνοντας την συγγένεια αιμοσφαιρίνης (Hb)-οξυγόνου ( $\text{O}_2$ ), διευκολύνοντας αρχικά την ιστική παροχή (Bohr effect). Ωστόσο, αυξανόμενη οξυαιμία ελαττώνει την γλυκόλυση και σε περίοδο 12-36 ωρών, μειώνει τη συγκέντρωση του 2,3-διφωσφορογλυκερινικού οξέως (2,3-DPG) (το οποίο συμπεριφέρεται ως οξύ στο ερυθροκύτταρο), με αποτέλεσμα να ισοσκελίζεται η επίδραση της οξυαιμίας (κατάσταση ισορροπίας). Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η γρήγορη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ , σε ασθενείς με σταθεροποιημένη ή χρόνια ΜΟ, είναι δυνατό να προκαλέσει ιστική ισχαιμία, λόγω της ταχείας αύξησης της συγγένειας Hb- $\text{O}_2$ , ενώ τα ερυθροκύτταρα εξακολουθούν να έχουν χαμηλά επίπεδα 2,3-DPG.

### 3.2.4. Μερική πίεση $\text{CO}_2$ αρτηριακού αίματος ( $\text{PaCO}_2$ )

Στη ΜΟ που έχει σταθεροποιηθεί μετά από χρονικό διάστημα αρκετών ωρών, τα αναμενόμενα επίπεδα της  $\text{PaO}_2$  και των  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος είναι δεδομένα. Εμπειρικά, υπάρχει μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ της  $[\text{HCO}_3^-]$  στο αίμα και της  $\text{PaCO}_2$ . Όσο η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στον εξωκυττάριο χώρο μειώνεται,

μειώνεται και η  $\text{PaCO}_2$  (η  $\text{PaCO}_2$  μειώνεται κατά 1-1,2 mmHg από τα 40 mmHg, για κάθε μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mEq/L κάτω από τα 24 mEq/L). Η γνώση αυτή είναι πολύ χρήσιμη για την εκτίμηση της οξεοβασικής διαταραχής του ασθενή.

Υπερβολικά χαμηλά επίπεδα  $\text{PaCO}_2$  πρέπει να θέτουν σοβαρές υπόνοιες για ύπαρξη σήψης, ηπατικής νόσου, υποξαιμίας ή και άλλων αιτίων αναπνευστικής αλκάλωσης. Αντίθετα, αν τα επίπεδα της  $\text{PaCO}_2$  είναι σημαντικά υψηλότερα απ' αυτά που προβλέπονται σε ΜΟ, τότε υπάρχει μία αιτία που εμποδίζει τη φυσιολογική απάντηση του αναπνευστικού συστήματος στην οξέωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι συνυπάρχει αναπνευστική οξέωση.

### 3.3. pH ούρων - Αμμώνιο ούρων

Όταν η ΝΣΟ οφείλεται σε μείωση της παραγωγής  $\text{NH}_4^+$  η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  των ούρων είναι αυξημένη και άρα το pH τους χαμηλό (<5,3). Ωστόσο, όξινο pH ούρων διαπιστώνεται και σε ΝΣΟ τύπου II, όταν τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος είναι χαμηλότερα από τον ουδό επαναρρόφησής τους. Αντίθετα, αν η ΝΣΟ οφείλεται σε μειωμένη έκκριση  $\text{H}^+$  (ΝΣΟ IV), το pH των ούρων είναι αυξημένο (>5,3). Σημειώνεται ότι το pH των ούρων αποτελεί παράμετρο που συμβάλλει διαγνωστικά όταν δεν συνυπάρχει ουρολοίμωξη με μικρόβιο που διασπά την ουρία (μικρόβια που παράγουν ουρεάση), διότι τότε από την ουρία παράγεται  $\text{NH}_3$ , με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του pH ή και όταν δεν υπάρχει δηλητηρίαση με σαλικυλικά (αντιρροπιστική αποβολή  $\text{HCO}_3^-$ ) με στόχο τη μείωση του pH που αύξησε η αναπνευστική αλκάλωση της δηλητηρίασης.

Το pH λοιπόν των ούρων έχει μεγάλη σημασία στην εκτίμηση των ΟΒ διαταραχών. Έτσι η αντισταθμιστική λειτουργία των νεφρών στη ΜΟ, συνίσταται στην αυξημένη οξινοποίηση των ούρων. Αντίθετα στη ΝΣΟ τύπου II, το pH των ούρων είναι παράδοξα υψηλό, παρά την ύπαρξη οξυαιμίας, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$  που περιέχονται στα ούρα.

**Δοκιμασία φόρτισης με  $\text{HCO}_3^-$ :** Γίνεται για τη διάγνωση της εγγύς ΝΣΟ. Κατ' αυτή, μετά την λήψη δείγματος ούρων για προσδιορισμό του pH και των  $\text{NH}_4^+$  χορηγείται  $\text{NaHCO}_3$  (από το στόμα ή ΕΦ), σε δόση 0,5-1 mEq/KgΣΒ/ώρα, ενώ ταυτόχρονα ελέγχεται το pH των ούρων. Αν το pH αλκαλοποιηθεί και αυξηθεί η κλασματική απέκκριση των  $\text{HCO}_3^-$ , πριν τα επίπεδα των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος γίνουν φυσιολογικά, τότε ο ασθενής έχει μειωμένο νεφρικό ουδό επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  (ΝΣΟ τύπου II). Παράλληλα αν η κλασματική απέκκριση των  $\text{HCO}_3^-$  γίνει

μεγαλύτερη από 15%, ενώ τα επίπεδα των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα γίνονται φυσιολογικά, διαπιστώνεται και πάλι ΝΣΟ τύπου II. Αντίθετα, αν τα επίπεδα των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος γίνουν φυσιολογικά πριν τα ούρα γίνουν αλκαλικά, τότε ο ασθενής έχει φυσιολογικό νεφρικό ουδό επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  και άρα δεν πάσχει από ΝΣΟ τύπου II.

### **3.4. Ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές**

Σχετικά με τις μεταβολικές επιδράσεις η ΜΟ συνοδεύεται από αυξημένη ορμονική έκκριση (κατεχολαμινών, αλδοστερόνης, κορτικοτροπίνης), αλλά και καταβολικές διαταραχές, με αύξηση καταβολισμού ενδογενών πρωτεϊνών. Έτσι η ενεργοποίηση του ΣΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, γλυκογονόλυση, ενώ ο πρωτεϊνικός καταβολισμός μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή γλουταμίνης, το υπόστρωμα δηλαδή για το σχηματισμό αμμωνίου ( $\text{NH}_4^+$ ) στους νεφρούς. Επιπρόσθετα μπορεί να παρατηρηθεί υπερπαραγωγή ουρικού οξέος (λόγω υπερπαραγωγής οργανικών οξέων τα οποία ανταγωνίζονται την έκκριση του ουρικού στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια) και μείωση του ρυθμού παραγωγής της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

### **3.5. Άλλες διαταραχές**

Στη ΜΟ παρατηρείται αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να φθάσουν στη βαριά της μορφή τις 30.000-60.000 κ.κ.χ.

### **3.6. Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα**

Συχνά στην οξέωση υπάρχει υπερκαλιαιμία, οπότε το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ/μα) μπορεί να παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά της σημεία (οξυκόρυφα Τ, διεύρυνση του ORS συμπλέγματος κ.ά). Σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση μπορεί να υπάρχει υποκαλιαιμία, με τα συνοδά της ΗΚΓ/κά ευρήματα (χαμηλά και διευρυσμένα επάρματα Τ, αύξηση ύψους επάρματος Ρ, παράταση διαστήματος Q-T κ.ά). Επιπλέον μπορεί να παρουσιάζεται υπασβεστιαμία μαζί με υπερκαλιαιμία (έπαρμα U, παράταση διαστήματος Q-T, οξυκόρυφα Τ).

## 4. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΜΟ είναι συχνά δύσκολη, διότι σχετίζεται με μη ειδικά κλινικά σημεία, όπως αδυναμία, ταχύπνοια, εργώδη αναπνοή κ.ά. Μερικές φορές η κλινική εικόνα είναι δραματικότερη και μπορεί να περιλαμβάνει λήθαργο και κώμα. Η λήψη καλού ιστορικού έχει σημαντική αξία, αφού οι περισσότερες κλινικές καταστάσεις οδηγούν στη διάγνωση της ΟΒ διαταραχής που προκαλούν. Λ.χ. η ιστική υποξία και οι έντονες επιληπτικές κρίσεις σχετίζονται πάντοτε με γαλακτική οξέωση.

Η υποψία της ΜΟ επιβεβαιώνεται με ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις. Η απλούστερη και πιο χρήσιμη είναι ο προσδιορισμός στο αρτηριακό αίμα του pH, της  $\text{PaCO}_2$  και των  $\text{HCO}_3^-$ , όπως επίσης και των ηλεκτρολυτών του ορού, για την εκτίμηση του ΧΑ. Άλλες σημαντικές πληροφορίες παρέχονται από τον προσδιορισμό της ουρίας, κρεατινίνης, σακχάρου και οξόνης και από τη γενική εξέταση των ούρων. Ο προσδιορισμός του ΧΑ παρέχει πολύ μεγάλη βοήθεια για την ταξινόμηση της οξέωσης και κατευθύνει προς τη σωστή διάγνωση, αν και πρέπει να αποκλείονται αιτίες που αυξάνουν το ΧΑ και δεν σχετίζονται με ΜΟ. Όταν το ΧΑ είναι  $> 16 \text{ mEq/L}$  τίθεται υποψία ύπαρξης στο αίμα ενός μη πτητικού οξέος, όσο δε μεγαλύτερο είναι το ΧΑ, τόσο πιθανότερο γίνεται αυτό. Σε ειδικές περιπτώσεις χρειάζεται προσδιορισμός ειδικών παραμέτρων, όπως του γαλακτικού, του πυροσταφυλικού, του β-υδροξυβουτυρικού οξέος κ.ά.

Κάλιο ορού πολύ υψηλό βοηθά να τεθεί η διάγνωση της ΝΣΟ τύπου IV ή της λήψεως HCl, ενώ  $\text{K}^+$  ορού χαμηλό θέτει υπόνοιες απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  δια του εντέρου ή ΝΣΟ τύπου I ή II. Αντίστοιχα στη διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ βοηθά και η εκτίμηση του pH των ούρων, το οποίο όταν είναι υψηλότερο από 6,0 υποδηλώνει άπω ΝΣΟ ή σταθεροποιημένη κατάσταση εγγύς ΝΣΟ. Σε κάθε άλλο τύπο ΜΟ το pH των ούρων είναι κατώτερο από 6,0.

Ωστόσο σε κάθε ασθενή με ΜΟ πρέπει να απαντώνται τα παρακάτω ερωτήματα: α) Είναι η αναπνευστική αντιρρόπηση η αναμενόμενη για τον βαθμό της οξέωσης; β) Ποιό είναι το ΧΑ στο πλάσμα και ποιά τα επίπεδα  $\text{K}^+$  του ορού; γ) Είναι η νεφρική απάντηση η αναμενόμενη για τον βαθμό της οξέωσης;

### 4.1. Διερεύνηση-Διάγνωση ΜΟ

Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση της ΜΟ αποτελεί ο προσδιορισμός του ΧΑ. Το

ΧΑ ορίζεται ως η διαφορά των μη μετρούμενων κατιόντων από τα μη μετρούμενα ανιόντα και μπορεί να εκφραστεί και ως διαφορά των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των κύριων μετρούμενων ανιόντων ( $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ ) από το κύριο μετρούμενο κατιόν ( $\text{Na}^+$ ). Οι φυσιολογικές τιμές του κυμαίνονται μεταξύ 10-14 mEq/L και η κλινική σημασία του έγκειται στο γεγονός ότι διαχωρίζει τη ΜΟ σε δύο κατηγορίες, αυτή με αυξημένο κι αυτή με φυσιολογικό ΧΑ. Προκειμένου να γίνει η διάγνωση της διαταραχής της ΟΒΙ υπάρχουν δύο σημεία από τα οποία πρέπει να ξεκινήσουμε. Το πρώτο είναι η ερμηνεία των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, τα οποία θα οδηγήσουν στην κατάλληλη διάγνωση. Λ.χ. διαπίστωση οξυαιμίας με υψηλή  $\text{PaCO}_2$  και αύξηση της  $[\text{HCO}_3^-]$  σε ασθενή, ο οποίος δεν έχει χρόνιο πρόβλημα αερισμού δεν σημαίνει χρόνια αναπνευστική οξέωση. Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν περισσότερες από μία διαταραχές της ΟΒΙ. Το δεύτερο αφορά στα εργαστηριακά δεδομένα. Συνιστούμε την εξέταση και των 4 παραμέτρων των αερίων του αίματος που είναι το pH ή  $[\text{H}^+]$ , η  $\text{PaCO}_2$ , η  $[\text{HCO}_3^-]$  και το ΧΑ. Αρχίζουμε τη διαγνωστική προσέγγιση με την τιμή του pH.

#### 4.2. Οδηγίες για την εκτίμηση των διαταραχών της ΟΒΙ

1. Εκτίμηση του pH: Αλκαλαιμία - Οξυαιμία.
2. Εκτίμηση  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , BE: Αναπνευστική διαταραχή με μεταβολική αντιρρόπηση, μεταβολική διαταραχή με αναπνευστική αντιρρόπηση ή μικτή διαταραχή
3. Υπολογισμός οξείας ή χρόνιας διαταραχής βάσει των τύπων
4. Σε ΜΟ εκτίμηση του ΧΑ
5. Επανεκτίμηση του ιστορικού και της κλινικής εικόνας για το ενδεχόμενο μικτής διαταραχής.

##### 4.2.1. pH

Εάν το pH είναι μειωμένο ο ασθενής έχει οξέωση. Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν δύο δυνατικές αιτίες, μεταβολική και αναπνευστική οξέωση.

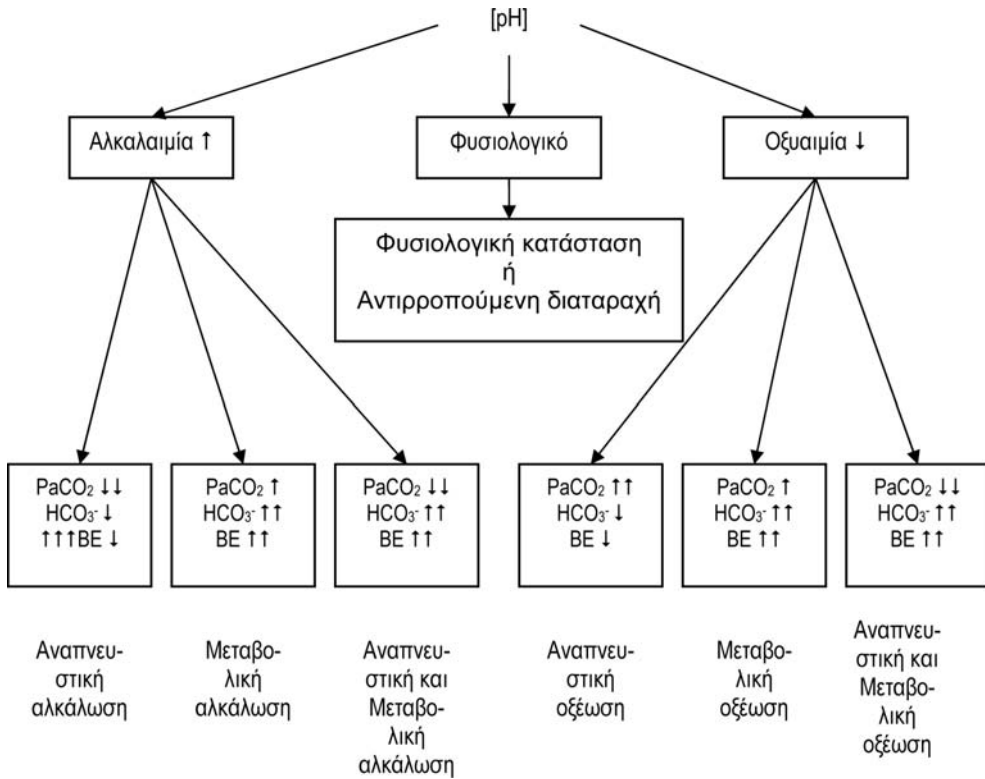
Η ΜΟ είναι αποτέλεσμα εξεργασίας, η οποία μειώνει τα  $\text{HCO}_3^-$  και το pH και αυξάνει τη  $[\text{H}^+]$ . Η αναμενόμενη αντιρρόπηση είναι χαμηλή  $\text{PaCO}_2$ .

Η αναπνευστική οξέωση χαρακτηρίζεται από αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και μείωση του pH. Η αναμενόμενη αντιρρόπηση είναι ελάχιστη σε οξεία και μεγάλη σε χρόνια



αναπνευστική οξέωση.

Φυσιολογικό pH σημαίνει είτε, ότι δεν υπάρχει διαταραχή της ΟΒΙ, είτε ότι υπάρχουν δύο διαταραχές, μία η οποία τείνει να αυξήσει το pH και η άλλη η οποία τείνει να το μειώσει.



Εικόνα 1: Εκτίμηση των διαταραχών της ΟΒΙ με βάση τις μεταβολές του pH

### 5. Χάσμα ωσμωλίων πλάσματος

Το χάσμα ωσμωλίων (ΧΩ) στο πλάσμα χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση αλκοόλης στο αίμα. Εκφράζει τη μετρούμενη ΩΠ μείον την υπολογιζόμενη  $(2x[Na^+] + [\gamma\text{λυκόζη}] \text{ mmol/L} + [\text{ουρία}] \text{ mmol/L})$ . Το ΧΩ είναι χρήσιμο στη διαπίστωση παρουσίας μη φορτισμένων μορίων στο πλάσμα. Η ΩΠ διαλύματος προσδιορίζεται από τη συγκέντρωση των διαλυμένων σωματιδίων στο  $H_2O$ . Ένα μόριο πρωτεΐνης, γλυκόζης ή  $Na^+$  συμβάλλουν εξίσου στην ΩΠ. Δεδομένου ότι ο αριθμός των ανιόντων και των κατιόντων πρέπει να είναι ίσος στο διάλυμα και οι  $[K^+, Ca^{2+}$  και  $Mg^{2+}]$  στο πλάσμα είναι χαμηλές και σχετικά σταθερές, η τιμή  $2x[Na^+]$  προσδιορίζει το άθροισμα της ΩΠ φυσιολογικών ανιόντων και κατιόντων του

πλάσματος. Η γλυκόζη και η ουρία είναι τα δύο κύρια μη ιονισμένα μόρια στο πλάσμα, των οποίων η συγκέντρωση είναι πιθανόν να μεταβάλλεται. Έτσι, η υπολογιζόμενη ΩΠ είναι:  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{γλυκόζη}] + [\text{ουρία}]$  (σε mmol/L). Η διαφορά μεταξύ μετρούμενης και υπολογιζόμενης ΩΠ είναι το ΧΩ. Μεγάλο ΧΩ στο πλάσμα δηλώνει την παρουσία μη μετρούμενων ουσιών. Δεδομένου ότι οι μη μετρούμενες ουσίες δεν έχουν φορτίο είναι πιθανόν η ουσία να είναι αλκοόλη.

## 6. Το αληθές φορτίο των ούρων

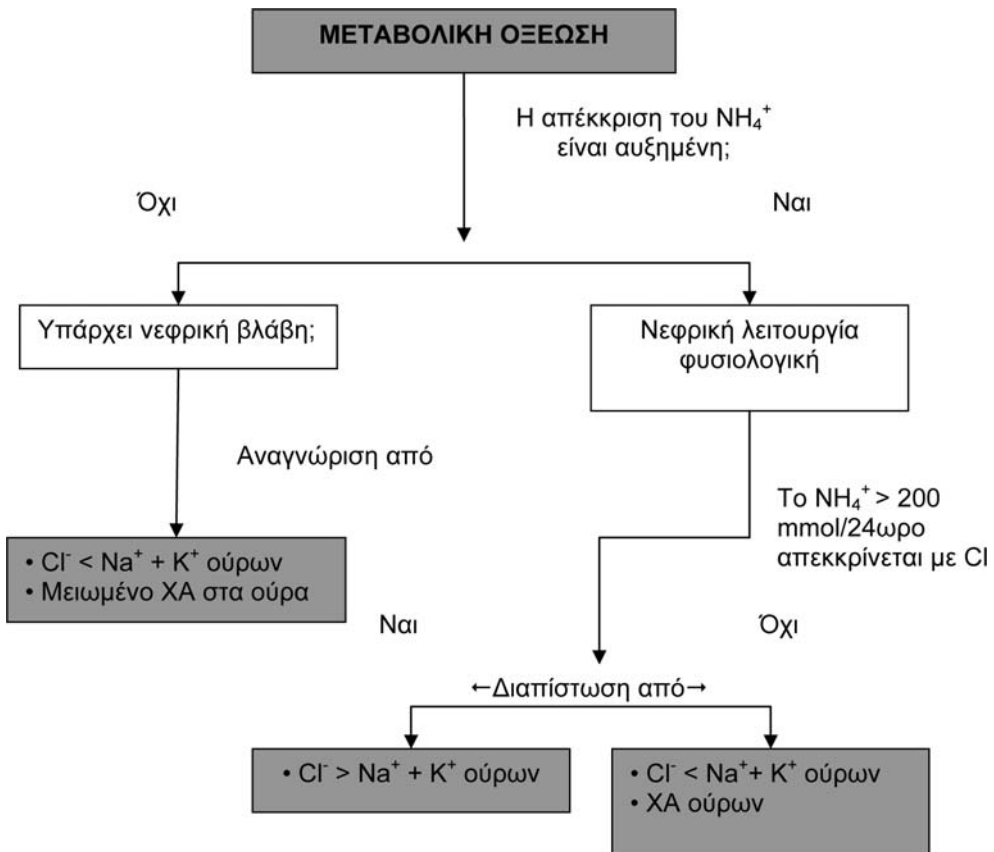
Το αληθές φορτίο των ούρων συνήθως χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση  $\text{NH}_4^+$  που απεκκρίνεται με  $\text{Cl}^-$  στα ούρα και αποκαλύπτει την απέκκριση ασυνήθων ανιόντων.

Τα περισσότερα εργαστήρια δεν μετρούν τη  $[\text{NH}_4^+]$  στα ούρα. Είναι χρήσιμο να υπάρχει ένας έμμεσος τρόπος υπολογισμού της συγκέντρωσής του. Σε φυσιολογικά ούρα τα κύρια κατιόντα είναι  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και το  $\text{NH}_4^+$  και τα κύρια ανιόντα είναι  $\text{Cl}^-$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Η αρχή είναι ότι το  $\text{NH}_4^+$  συνήθως απεκκρίνεται μαζί με  $\text{Cl}^-$ . Ως εκ τούτου αν το  $\text{NH}_4^+$  είναι αυξημένο στα ούρα θα υπάρχει μεγάλη ποσότητα  $\text{Cl}^-$ , μεγαλύτερη από τα κατιόντα  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  έτσι, ώστε το ηλεκτρικό κενό να καταλαμβάνεται από το  $\text{NH}_4^+$ .

Από την άλλη πλευρά αν το άθροισμα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  είναι μεγαλύτερο από τη  $[\text{Cl}^-]$ , τότε δεν θα υπάρχει ηλεκτρικό κενό για το  $\text{NH}_4^+$  εκτός κι αν υπάρχουν μεγάλες ποσότητες μη μετρούμενων ανιόντων στα ούρα. Έτσι, εάν

$$[\text{Cl}^-] > [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] = \text{Αυξημένη } [\text{NH}_4^+]$$

$[\text{Cl}^-] < [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] = \text{Είτε χαμηλή } [\text{NH}_4^+] \text{ ή απέκκριση } \text{NH}_4^+ \text{ με ανιόν εκτός του } \text{Cl}^-$  (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2:** Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης του ρυθμού απέκκρισης του  $\text{NH}_4^+$ . Οι δοκιμασίες γίνονται σε ασθενείς με ΜΟ. Οι τιμές  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα είναι  $>200 \text{ mmol}/24\omega\text{ρο}$  όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική και  $<40 \text{ mmol}/24\omega\text{ρο}$ , όταν ο νεφρός είναι η μόνη αιτία οξέωσης

## 7. Διαφορική διάγνωση

Ένα από τα διαφοροδιαγνωστικά σημεία της ΜΟ είναι η αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, με τη χαρακτηριστική αναπνοή Kussmaul (βαθείες και παρατεταμένες αναπνοές), σε αντίθεση με την αναπνευστική οξέωση όπου η αναπνοή συνήθως καταστέλλεται. Σε ασθενείς ωστόσο με χρόνια ΜΟ, ο υπεραερισμός των πνευμόνων ίσως είναι δύσκολο να διαπιστωθεί κλινικά. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των ποικίλης αιτιολογίας ΜΟ φαίνεται στον πίνακα 5.

ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ	Δ.Δ. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ
Υπερπαραγωγή οργανικών οξέων	Αυξημένο ΧΑ (μεγάλο) Ταχεία επιδείνωση οξέωσης
Νεφρική ανεπάρκεια	Αυξημένο ΧΑ Βραδεία επιδείνωση οξέωσης
Νεφροσωληναριακή οξέωση Εγγύς	Φυσιολογικό ΧΑ pH ούρων >7,0 όταν τα $\text{HCO}_3^-$ αίματος φθάνουν στα 25 mEq/L
Απω	Χαμηλή περιεκτικότητα ούρων σε $\text{NH}_4^+$ ( $\text{Cl}^-$ ούρων < $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ )
Γαστρεντερικές απώλειες	Φυσιολογικό ΧΑ Μπορεί να επιδεινωθεί η οξέωση γρήγορα Υψηλή περιεκτικότητα ούρων σε $\text{NH}_4^+$ ( $\text{Cl}^-$ ούρων > $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ )

**Πίνακας 5:** Διαφορική διάγνωση ΜΟ

Στη διαφορική διάγνωση των μεταβολικών οξεώσεων βοηθά και ο προσδιορισμός του δέλτα χάσματος, το οποίο δίδεται από τη σχέση:

Δέλτα χάσμα ασθενούς = ΧΑ - Φυσιολογικό ΧΑ

Όπως επίσης και το χάσμα  $\text{HCO}_3^-$ , που δίδεται από τη σχέση:

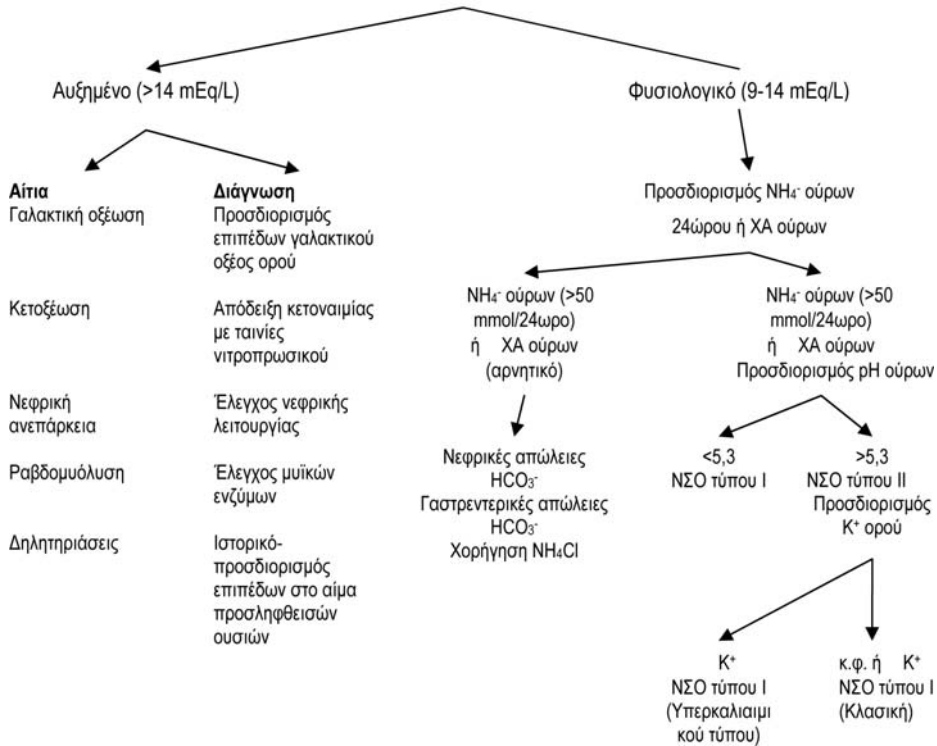
Χάσμα  $\text{HCO}_3^-$  = Δέλτα χάσμα - Δέλτα  $\text{HCO}_3^-$ ,

ενώ το Δέλτα  $\text{HCO}_3^-$  = Φυσιολογικά  $\text{HCO}_3^-$  -  $\text{HCO}_3^-$  ασθενούς.

Ειδικότερα στις περιπτώσεις όπου χάσμα  $\text{HCO}_3^- > +6$  mEq/L υπάρχει μικτή ΜΟ με ΜΑ (δηλαδή βελτιώνεται η διαφορά επειδή για κάποιον λόγο προστίθενται  $\text{HCO}_3^-$  στον οργανισμό), ενώ σε περιπτώσεις όπου χάσμα  $\text{HCO}_3^- < -6$  mEq/L υπάρχει οξέωση μαζί με υπερχλωραιμική ΜΟ (δηλαδή επιβαρύνεται η διαφορά επειδή για κάποιο ακόμη λόγο μειώνονται περισσότερο τα  $\text{HCO}_3^-$ ).

Ακόμη στη διαφορική διάγνωση βοηθά και το ΧΑ των ούρων, το οποίο όταν έχει αρνητικό φορτίο πρόκειται για μη νεφρικής αιτιολογίας ΜΟ. Δηλαδή για να είναι κατά τον υπολογισμό τα ούρα αρνητικά φορτισμένα, προφανώς περιέχουν περισσότερο  $\text{Cl}^-$ , άρα και περισσότερα  $\text{NH}_4^+$  (αρχή ηλεκτρικής ουδετερότητας). Έτσι προέκυψε η λέξη *NeGUTive*, δηλαδή «αρνητικό» που σημαίνει όταν υπάρχει στα ούρα αρνητικό φορτίο, η αιτία της οξέωσης είναι γαστρεντερική απώλεια (από εδώ έγινε η απώλεια των  $\text{HCO}_3^-$ ) (Πίνακες 6, 7).

### Προσδιορισμός χάσματος ανιόντων (XA) στον ορό



**Πίνακας 6:** Διαγνωστική προσπέλαση της  $\text{MO}^8$  (ΝΣΟ: Νεφροσωληναριακή οξέωση)

Εξέταση	Κύρια λειτουργία που ελέγχεται	Μειονεκτήματα
XA πλάσματος	Συσώρευση οξέων πλην $\text{HCl}$ και $\text{H}_2\text{CO}_3$	Διαφορετικές μετρήσεις εργαστηρίων Πιθανά λάθη. Πρέπει να είναι γνωστή η στάθμη της λευκωματίνης
Χάσμα ωσμωλίων πλάσματος	Παρουσία αλκοόλης στο πλάσμα	Η μέτρηση της ΩΠ μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα
Αληθές φορτίο ούρων	$[\text{NH}_4^+]$ στα ούρα	Η ερμηνεία περιπλέκεται από την έκκριση ανιόντων άλλων πλην $\text{Cl}^-$
Χάσμα ωσμωλίων στα ούρα	$[\text{NH}_4^+]$ στα ούρα	Αγνοεί την [ουρίας] ή [γλυκόζης]
$\text{PaCO}_2$ ούρων	Έκκριση $\text{H}^+$ στα άπω σωληνάκια	Μη ποσοτική

**Πίνακας 7:** Εξετάσεις για τη διάγνωση διαταραχών της OBI

Παρακάτω θα ασχοληθούμε με τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα και τη διαγνωστική προσπέλαση των κύριων αιτιών ΜΟ.

### 7.1. Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση (ΓΟ) είναι μία από τις συχνότερες μορφές ενδοноσοκομειακής ΜΟ στην καθημερινή κλινική πράξη. Η ταχεία υπερπαραγωγή και άθροιση στον εξωκυττάριο χώρο μεγάλων ποσοτήτων γαλακτικού οξέος που τη χαρακτηρίζει, η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και η σχετική αναποτελεσματικότητα της θεραπείας καθιστούν την πρόγνυσή της εξαιρετικά δυσμενή.

**Βιοχημεία:** Η φυσιολογική καθημερινή παραγωγή γαλακτικού οξέος ανέρχεται σε 15-20 mEq/KgΣΒ, με κύριες πηγές προέλευσης τους γραμμωτούς μυς, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τον εγκέφαλο, το δέρμα και το γαστρεντερικό βλεννογόνο.

**Αίτια γαλακτικής οξέωσης:** Η ταξινόμηση της γαλακτικής οξέωσης στους τύπους Α και Β βασίζεται σε κλινικά ευρήματα και αποτελεί το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της (Πίνακας 8).

**Τύπος Α:** Ο τύπος Α αναφέρεται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από κλινικά εμφανή διαταραχή της ιστικής οξυγόνωσης, με συχνά συνοδά ευρήματα την αρτηριακή υπόταση, τα σημεία μειωμένης ιστικής αιμάτωσης (κυάνωση, ψυχρά άκρα) και τον ελαττωμένο κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε  $O_2$ .

**Τύπος Β:** Χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη ΓΟ χωρίς την ύπαρξη κλινικά εμφανών ενδείξεων κυκλοφορικής ανεπάρκειας ή ιστικής υποξίας.

#### **Τύπος Α**

Shock\*

Καρδιακή ανακοπή, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια\*

Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια\*

Βαριά αναιμία

Δηλητηρίαση με CO

#### **Τύπος Β**

Σακχαρώδης διαβήτης\*

Σήψη\*

Νεφρική ανεπάρκεια\*

Νεοπλάσματα\*

Σπασμοί, υπερβολική μυϊκή άσκηση\*

Αλκάλωση\*

Φάρμακα – τοξίνες

- Διγουανίδια\*

- Σορβιτόλη

- Αιθυλική αλκοόλη
- Ισονιαζίδη
- Σαλικυλικά\*
- Κοκαΐνη
- Μεθανόλη
- Παρεντερική θρέψη
- Αιθυλενογλυκόλη
- Θεοφυλλίνη
- Κυανιούχα
- Στρεπτοζοτοκίνη
- Παρακεταμόλη
- Λακτουλόζη
- Νουκλεοσιδικά ανάλογα (ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη κ.α.)

Συγγενείς ενζυμικές διαταραχές – Διαταραχές νεογλυκογένεσης

Ανεπάρκεια γλυκοζο-6-φωσφατάσης (γλυκογονίαση τύπου Ι)

Ανεπάρκεια φρουκτοζο-1,6-διφωσφατάσης

Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης

Διαταραχές οξειδωσης πυροσταφυλικού

Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης

Διαταραχές οξειδωτικής φωσφορυλίωσης

Διάφορα

D-γαλακτική οξέωση

Υπογλυκαιμία

\* Συχνά αίτια

### **Πίνακας 8:** Αίτια γαλακτικής οξέωσης

**Κλινική εικόνα-Διάγνωση:** Η γαλακτική οξέωση είναι συχνή αιτία ΜΟ, που τις περισσότερες φορές απαντά σε ασθενείς με επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις. Η υποψία της διάγνωσης τίθεται σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Ασθενείς με ΓΟ παρουσιάζουν ξαφνικά αδιαθεσία, αδυναμία, ανορεξία, εμέτους και καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ο υπεραερισμός (αναπνοή Kussmaul), η ταχυκαρδία, η υπόταση και η κυκλοφορική αστάθεια είναι επίσης συχνές εκδηλώσεις της. Η απότομη εμφάνιση υπεραερισμού και υπότασης σε ηλικιωμένα άτομα με βαριά γενική κατάσταση, μυϊκή αδυναμία, ναυτία και λήθαργο, αποτελούν μερικές από τις πρώτες και σημαντικές εκδηλώσεις της ΓΟ. Η διάγνωση της ΓΟ μπορεί να γίνει μόνο από την διαπίστωση των αυξημένων επιπέδων γαλακτικού στο αίμα, όμως υπάρχουν παράλληλα πολλά βοηθητικά στοιχεία, που προκύπτουν από το ιστορικό (παρουσία κάποιας διαταραχής που μπορεί να προκαλέσει ΓΟ), την φυσική εξέταση και την ανταπόκριση του ασθενή στη θεραπεία, που συμβάλλουν επίσης προς την κατεύθυνση αυτή. Άλλα



εργαστηριακά ευρήματα που συμβάλλουν στη διάγνωση είναι το αυξημένο ΧΑ (πάνω από 20 mEq/L), η χαμηλή PaO<sub>2</sub>, ο μειωμένος κορεσμός της Hb σε O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>), η μερική πίεση του O<sub>2</sub> στις κεντρικές φλέβες (PvO<sub>2</sub>), ο κορεσμός του αίματος των κεντρικών φλεβών σε O<sub>2</sub> (PvO<sub>2</sub>) όπως και η καρδιακή παροχή. Η υποψία ενισχύεται όταν δεν διαπιστώνεται κετοναίμια και ουραιμία και όταν δεν υπάρχει ιστορικό λήψης οργανικών οξέων.

Η υποψία της ΓΟ τύπου A, τίθεται από τον υψηλό ρυθμό παραγωγής των H<sup>+</sup> και τεκμηριώνεται από τη διαπίστωση της υποξαιμίας (σοβαρή αναιμία ή κυάνωση) ή από την μικρή παροχή O<sub>2</sub> στους ιστούς. Στη ΓΟ τύπου B η διάγνωση τίθεται δυσκολότερα. Διαγνωστικά συμβάλλουν οι ενδείξεις προβλημάτων από το ήπαρ ή και από το ιστορικό χρήσης φαρμάκου που παρεμβαίνει στη λειτουργία του ήπατος.

**Άλλα εργαστηριακά ευρήματα:** Διαπιστώνεται πολλές φορές λευκοκυττάρωση και αύξηση της SGOT (πιθανά λόγω κακής αιματικής ροής στο ήπαρ). Υπάρχει συνήθως υπογλυκαιμία, υπερφωσφαταιμία (λόγω πιθανής απελευθέρωσης ανόργανου PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> από τα κύτταρα), υπερουριχαιμία (λόγω μειωμένης αποβολής του ουρικού, αφού υπάρχει ανταγωνισμός στην έκκρισή του με το γαλακτικό στα ουροφόρα σωληνάρια) και αύξηση ορισμένων αμινοξέων στο αίμα (αλανίνης, προλίνης, λευκίνης, λυσίνης).

## 7.2. Κετοξέωση

**Αίτια:** Τα συνηθέστερα αίτια κετοξέωσης φαίνονται στον πίνακα 9, με συχνότερο αίτιο τον αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).

Παρατεταμένη νηστεία  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Αλκοολισμός  
Δηλητηρίαση με σαλικυλικά  
Συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού/εκλυτικών αιτίων

**Πίνακας 9:** Αίτια κετοξέωσης

**Εργαστηριακά ευρήματα:** Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι αυξημένα μέχρι και 90.000 κ.κ.χ. Το Na<sup>+</sup> του ορού είναι συνήθως χαμηλό, το K<sup>+</sup> φυσιολογικό ή αυξημένο, το Cl<sup>-</sup> συνήθως είναι υψηλό, τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> χαμηλά και η αμυλάση του ορού

αυξημένη (μειωμένη κάθαρση). Τα επίπεδα της γλυκόζης όπως αναφέρθηκε είναι υψηλά, τόσο στα ούρα, όσο και στο αίμα, όπου υπάρχουν επίσης αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ουρία είναι αυξημένη (αυξημένος πρωτεϊνικός καταβολισμός και προνεφρική αξωθαιμία).

Στη διαβητική κετοξέωση υπάρχει αφυδάτωση. Ο βαθμός αύξησης της ΩΠ μπορεί να εκτιμηθεί με ωσμώμετρο ή να υπολογιστεί από τη σχέση:

Υπολογιζόμενη ΩΠ (mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O) = 2(Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) + Γλυκόζη: 18 + Ουρία: 6

Το ανώτερο φυσιολογικό όριο της ΩΠ, που υπολογίζεται από τη σχέση αυτή είναι περίπου 300 χιλιοστοωσμώλες ανά Kg (mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O). Άνοδος της τιμής άνω των 325 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O σημαίνει σημαντική αύξηση της ΩΠ.

**Διάγνωση:** Η διάγνωση της κετοξέωσης, αλλά και η διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφόρων μορφών της θα βασιστεί στο ιστορικό, την κλινική εικόνα και την εργαστηριακή απόδειξη του συνδυασμού σημαντικής κετοναιμίας-κετονουρίας με ΜΟ αυξημένου ΧΑ.

Τόσο στη διαβητική όσο και στην αλκοολική κετοξέωση συνυπάρχει συχνά και κάποιου βαθμού παραγωγή γαλακτικού οξέος, που σε ορισμένες περιπτώσεις (βαριά υπογκαιμία, σήψη, λήψη διγουανιδίων) είναι αρκετά σημαντική. Ακόμα, στην αλκοολική κετοξέωση και στο συνδυασμό διαβητικής και ΓΟ το β-υδροξυβουτυρικό οξύ αποτελεί το 90% και πλέον των κυκλοφορούντων ΚΣ (αντί του συνήθους 75% της «απλής» διαβητικής κετοξέωσης). Για την εξήγηση του φαινομένου είναι απαραίτητη η γνώση ότι το κλάσμα του ακετοξικού οξέος που δεν μετατράπηκε σε ακετόνη βρίσκεται σε ισορροπία με το β-υδροξυβουτυρικό οξύ μέσω της αντίδρασης:

Ακετοξικό + NADH + H<sup>+</sup> ⇌ β-υδροξυβουτυρικό + NAD<sup>+</sup>

Η αύξηση του λόγου NADH/NAD<sup>+</sup> στρέφει την αντίδραση προς την κατεύθυνση του β-υδροξυβουτυρικού. Στη ΓΟ, κατά την οποία η κυτταρική αναπνοή παραβιάσσεται, το παραγόμενο κατά την αναερόβια γλυκόζη NADH δεν μπορεί να οξειδωθεί, με αποτέλεσμα να αθροίζεται στο αίμα και να ευνοεί την αναγωγή του ακετοξικού σε β-υδροξυβουτυρικό.

Κάτι ανάλογο συμβαίνει και στην αλκοολική κετοξέωση, όπου η οξείδωση της αιθυλικής αλκοόλης σε οξικό οξύ συνοδεύεται από ταυτόχρονη παραγωγή NADH:



Αιθυλική αλκοόλη <—————> Ακεταλδεΐδη <—————> Οξικό οξύ

Η κλινική σημασία των ως άνω παρατηρήσεων έγκειται στο γεγονός ότι οι συνήθεις μέθοδοι προσδιορισμού των κετονικών σωμάτων (δισκία ή ταινίες

νιτροπρωσσικού  $\text{Na}^+$ : acetest, ketostix) αδυνατούν να ανιχνεύσουν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Η δυσκολία αυτή μπορεί να παρακαμφθεί με την προσθήκη λίγων σταγόνων  $\text{H}_2\text{O}_2$  σε δείγμα ούρων. Η επακολουθούσα μη ενζυμική μετατροπή του β-υδροξυβουτυρικού σε ακετοξικό οξύ θετικοποιεί την αντίδραση του νιτροπρωσσικού και αποκαλύπτει την κετονουρία. Η κετοξέωση πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την ΜΟ που οφείλεται στα σαλικυλικά, εξαιτίας της ομοιότητας των δύο καταστάσεων, όσον αφορά στην κλινική εικόνα (υπεργλυκαιμία και κετοξέωση).

### 7.3. Δηλητηριάσεις

Μεταβολική οξέωση (κατά κανόνα αυξημένου ΧΑ) μπορεί να συνοδεύει τη δηλητηρίαση από ένα μεγάλο αριθμό οργανικών, κυρίως, ουσιών. Οι κλινικά σημαντικότερες από τις ουσίες αυτές, ορισμένα χαρακτηριστικά τους, οι κλινικές διαταραχές που προκαλούν και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση περιγράφονται στον πίνακα 10.

Τοξική ουσία	Πηγή προέλευσης	Ελάχιστη θανατηφόρα δόση	Αθροζόμενα ανιόντα	Κλινική εικόνα
ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ	Ασπιρίνη και συναφή παράγωγα	10-30 g Θανατηφόρα συγκέντρωση στο πλάσμα > 100mg/dl	Κετονικά σώματα Γαλακτικό Σαλικυλικά	Αρχικά: Εμβόεις, ίλιγγος, ναυτία, έμετοι, διάρροιες Βαριά δηλητηρίαση: Διαταραχές επιπέδου συνείδησης, κόμα, μη μαρδιογενές πνευμονικό οίδημα, θάνατος Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας: Αρχικά: αναπνευστική αλκάλωση Τελικά: μεταβολική οξέωση
ΜΕΘΑΝΟΛΗ	Κρέμες προσώπου Γομπολίστιχες Οργανικοί διαλύτες Αντιμικτικά Υγρά φαρμακείων μηχανημάτων	50-100 ml Μικρότερες δόσεις: Μόνιμη τύφλωση	Μυρμηκικό	Αρχικά: αδυναμία, ναυτία, κεφαλαλγία, ίλιγγος, διαταραχής όρασης Τελικά: μόνιμη οφθαλμική βλάβη, τύφλωση, αναπνευστική ανεπάρκεια, κόμα, θάνατος
ΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗ	Αντιμικτικά Διαλύτες χρωμάτων Μελάνη	100 ml	Γλυκολικό Οξαλικό	Α Στάδιο: διαταραχή ΚΝΣ Β Στάδιο: καρδιοπνευμονικές επιπλοκές (ταχύπνοια, πνευμονικό οίδημα) Γ Στάδιο: οσφυαλγία, ΟΝΑ
ΠΑΡΑΛΔΕΪΔΗ	Σπανίως χρησιμοποιείται ως: Υπνωτικό Αντισπασμωδικό	Επικίνδυνη η χορήγησή της σε άτομα που έχουν καταναλώσει μεγάλη ποσότητα αλκοόλης	Οργανικά ανιόντα μη σαφώς καθορισθέντα: Οξικό Χλωροξικό β-υδροξυβουτυρικό	Ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος Λήθαργος Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
ΤΟΛΟΥΕΝΙΟ	Υγρά μετασχηματιστών Διάφορες κόλλες Αραιωτικά χρωμάτων		Ιππουρικό	Οξεία δηλητηρίαση: διαταραχές ΚΝΣ, αναπνευστική ανεπάρκεια, κοιλιακές αρρυθμίες Χρόνια δηλητηρίαση: ΚΝΣ: ευερεθιστότητα, αϋπνία, τρόμος, κεφαλαλγία, παρασθήσεις Ανορεξία, ναυτία Λιπώδης εκφύλιση ήπατος, νεφρών, καρδιάς

Πίνακας 10: Μεταβολική οξέωση από λήψη τοξικών ουσιών

## 8. Εξωγενής λήψη τοξινών ή δηλητηρίων

### 8.1. Μεθυλική αλκοόλη (μεθανόλη) - Παραλδεΰδη

Η μεθανόλη χρησιμοποιείται συχνά στη βιομηχανία και μπορεί να ληφθεί από τους αλκοολικούς ως υποκατάστατο της αιθυλικής αλκοόλης. Υποψιάζεται κανείς τη δηλητηρίαση από μεθανόλη σε ασθενείς με ΜΟ που έχουν αυξημένο ΧΑ.

Η ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και η κλινική σημειολογία εμφανίζεται συνήθως 12-36 ώρες μετά τη λήψη της μεθανόλης, αφού εξαρτώνται από τους μεταβολίτες της και κυρίως από το φορμικό οξύ. Πρώιμα εμφανίζονται αδυναμία, ναυτία, κεφαλόπονος και κώμα. Η συσσώρευση του φορμικού οξέος θεωρείται υπεύθυνη για την πρόκληση οπτικής θηλίδας, υπεραιμίας του αμφιβληστροειδούς και οιδήματος των οπτικών θηλών, όπως επίσης για την μείωση της οπτικής οξύτητας και την πρόκληση τύφλωσης. Στη βυθοσκόπηση διαπιστώνεται ανταύγεια του αμφιβληστροειδούς. Παρόμοιες κλινικές και ΟΒ διαταραχές προκαλούνται από τη δηλητηρίαση με φορμαλδεΰδη.

Η διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση της μεθανόλης. Υποπτεύεται κανείς τη δηλητηρίαση και έμμεσα από την ύπαρξη του ΩΧ.

### 8.2. Αιθυλενογλυκόλη

**Αιτιολογία-Παθογένεια:** Η αιθυλενογλυκόλη αποτελεί συστατικό των αντιψυκτικών, χρησιμοποιείται ευρέως, είναι σχετικά φθηνή, έχει ευχάριστη γεύση και πίνεται πολύ εύκολα από τους αυτόχειρες.

**Διάγνωση:** Βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση το ιστορικό λήψης του δηλητηρίου και η διαπίστωση της αιθυλενογλυκόλης στο αίμα. Η μαννιτόλη που πολλές φορές χρησιμοποιείται ως διουρητικό, δίνει συχνά λάθος θετικό αποτέλεσμα, κατά την ανίχνευση της αιθυλενογλυκόλης στο αίμα (με περιοδικό  $\text{Na}^+$  και αλδεΰδη του Schiff). Η διάγνωση ενισχύεται από τη διαπίστωση ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, η οποία εγκαθίσταται γρήγορα, από την ύπαρξη κρυστάλλων οξαλικού στα ούρα και την οξεία σκληνιάριακή νέκρωση (ΟΣΝ).

### 8.3. Υπερδοσολογία σαλικυλικών

**Παθογένεια:** Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μετατρέπεται στον οργανισμό

γρήγορα σε σαλικυλικό οξύ, που είναι πολύ ισχυρό και στο φυσιολογικό pH του αίματος διίσταται σχεδόν πλήρως σε ιόντα.

**Κλινική εικόνα:** Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν σημειολογία δηλητηρίασης με σαλικυλικά όταν τα επίπεδά τους στο αίμα ξεπεράσουν τα 40-50 mg/dl. Τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν ζάλη, ναυτία, εμέτους και διαρροϊκές κενώσεις. Οι ενήλικες ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν ιλίγγους, εμβοές στα αυτιά, διαταραχές της ακοής και θόλωση στην όραση. Συνυπάρχουν επιπλέον ανορεξία, εφιδρώσεις, ωχρότητα, κυάνωση, τετανία και μυϊκοί σπασμοί. Εμφανίζονται αιμωδίες στο πρόσωπο, τα χείλη και τα άκρα, λόγω του υπεραερισμού. Συνήθως, υπάρχει πυρετός και αιμορραγική διάθεση. Από το ΚΝΣ οι ασθενείς παρουσιάζουν διανοητική σύγχυση, απώλεια προσανατολισμού και παραλήρημα. Στη συνέχεια εμφανίζουν καταστολή του ΚΝΣ με λήθαργο, κώμα και τελικά καταλήγουν (πιθανά λόγω μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης στα εγκεφαλικά κύτταρα). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων των σαλικυλικών στο αίμα. Θανατηφόρος θεωρείται η δόση των 10-30 gr στους ενήλικες και τα 3 gr στα παιδιά.

**Εργαστηριακά ευρήματα:** Παρουσιάζεται συχνά υπεργλυκαιμία ή και υπογλυκαιμία. Τα λευκά αιμοσφαίρια συνήθως είναι αυξημένα. Υπάρχει ολιγουρία, με λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματουρία, κυλινδρουρία και ψευδώς θετικές αντιδράσεις ούρων για γλυκόζη και οξόνη.

**Διαφορική διάγνωση:** Ορισμένες φορές υπάρχει πρόβλημα διαφοροδιάγνωσης της δηλητηρίασης από σαλικυλικά με τη διαβητική κετοξέωση, λόγω του ότι και στις δύο περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει υπεργλυκαιμία, οξοαιμία, οξονουρία και γλυκοζουρία. Ωστόσο, το ιστορικό λήψης του φαρμάκου συμβάλλει τα μέγιστα στη σωστή διάγνωση, όπως επίσης και η αναζήτηση του σαλικυλικού στο αίμα.

## 9. Αυξημένη ενδογενής παραγωγή οξέων

### 9.1. Μαζική ραβδομύλυση

Η ραβδομύλυση αποτελεί σπάνια αιτία ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Ειδικότερα η ΜΟ είναι μέτριου βαθμού και εξαρτάται από το μέγεθος της ιστικής βλάβης και της σωληναριακής δυσλειτουργίας. Ο συνδυασμός σοβαρής ιστικής βλάβης από την οποία αποδίδονται στην κυκλοφορία αυξημένες ποσότητες πρωτεϊνών,  $\text{PO}_4^{3-}$  και

ουρικού οξέος (που αποτελούν ουσίες που κατά την αποδόμησή τους παρέχουν οξέα) και η επιβάρυνση της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας των νεφρών, ίσως εξηγούν τη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Η ραβδομύλωση χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) στον ορό, όπως και άλλων ενδοκυττάρων ενζύμων.

## 10. Αδυναμία απομάκρυνσης φυσιολογικού φορτίου οξέων

### 10.1. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

**Παθογένεια:** Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) διαπιστώνεται μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών, μείωση της αποβολής  $\text{Na}^+$  στα ούρα (εκτός σπανίων περιπτώσεων, όπου υπάρχει αυξημένη αποβολή  $\text{Na}^+$ ) και διαταραχή στο μεταβολισμό του  $\text{Ca}^{2+}$  (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και υπασβεστιαϊμία).

Η οξέωση της ΧΝΑ είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στην αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν τα ενδογενή οξέα, τα οποία συνεχίζουν να παράγονται κατά τον πρωτεϊνικό μεταβολισμό.

**Εργαστηριακά ευρήματα:** Στο αίμα διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος (συνήθως). Το μαγνήσιο είναι φυσιολογικό ή ελαφρά αυξημένο. Μερικές φορές υπάρχει υπερτριγλυκεριδαϊμία. Αιματολογικά διαπιστώνεται ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική αναιμία. Τα ούρα έχουν χαμηλό ΕΒ και συνήθως περιέχουν λεύκωμα, πυοσφαίρια και κυλίνδρους. Μπορεί επιπλέον να υπάρχουν εργαστηριακά ευρήματα δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (επασβεστώσεις μαλακών μορίων, κόκκινα μάτια, αποτιτανώσεις μέσου χιτώνα αρτηριών, ινώδης οστεΐτιδα ή υποπεριοστική απορρόφηση των οστών, οστεοδυστροφία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος κ.ά).

**Διάγνωση και διαφορική διάγνωση:** Η οξέωση της προχωρημένης ΧΝΑ χαρακτηρίζεται από αύξηση του ΧΑ, όμως είναι συχνή και η υπερχλωραιμική ΜΟ (με φυσιολογικό ΧΑ), ειδικά σε ασθενείς με ήπια ΧΝΑ.

Η διαφορική διάγνωση της μειωμένης νεφρικής παραγωγής  $\text{HCO}_3^-$  και της μειωμένης έκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών, γίνεται με βάση το pH των ούρων και την ποσότητα του  $\text{NH}_4^+$  που υπάρχει σ' αυτά. Οι ασθενείς με φυσιολογική παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  στα αθροιστικά σωληνάκια, έχουν χαμηλό pH ούρων (<5,3), ενώ ασθενείς με φυσιολογική έκκριση  $\text{H}^+$  στα αθροιστικά σωληνάκια,

έχουν pH ούρων >5,8.

Στη ΧΝΑ τα νεοσχηματιζόμενα  $\text{HCO}_3^-$  στους νεφρούς είναι μειωμένα λόγω: α) Μειωμένης ποσότητας  $\text{NH}_4^+$  που διατίθεται στα σωληναριακά υγρά και β) μειωμένης έκκρισης  $\text{H}^+$  στα αθροιστικά σωληνάρια. Επιδείνωση της έκκρισης  $\text{H}^+$  στα αθροιστικά σωληνάρια μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με: α) Διαταραχή στην αντλία της  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης, β) διαταραχή στην αύξηση του φορτίου της αντλίας αυτής, γ) περιορισμένη διαθέσιμη ποσότητα  $\text{NH}_4^+$  για εξουδετέρωση των  $\text{H}^+$  του αυλού των σωληναρίων και δ) μη φυσιολογική παλίνδρομη είσοδο  $\text{H}^+$  από τον αυλό στα σωληναριακά κύτταρα. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες ασθενών όπου παρατηρείται μειωμένη διάθεση  $\text{NH}_4^+$  (φλοιϊκή και μυελική). Στη φλοιϊκή για την μειωμένη αμμωνιογένεση ευθύνονται η υπερκαλιαιμία ή ο πολύ χαμηλός GRF και στη μυελική, η πυελονεφρίτιδα και η νεφροτοξικότητα από αναλγητικά. Εφ' όσον όμως παράγονται καθημερινά περίπου 70 mEq  $\text{H}^+$ , από τα οποία το 50 % εξουδετερώνεται από τα  $\text{HCO}_3^-$ , είναι προφανές ότι καθημερινά καταναλώνονται περίπου 35 mEq  $\text{HCO}_3^-$ .

Η οξέωση της ΟΝΑ εμφανίζεται ταχύτατα σε σήψη, ιστική νέκρωση ή όταν χρησιμοποιούνται κορτικοειδή, διότι στις περιπτώσεις αυτές αυξάνεται ο καταβολισμός των ενδογενών πρωτεϊνών (αύξηση παραγωγής οξέων). Όταν σε ΟΝΑ υπάρχουν έμετοι, η μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μικρότερη, αφού υπό τις συνθήκες αυτές υπάρχει απώλεια  $\text{H}^+$  και κέρδος  $\text{HCO}_3^-$ .

## 10.2. Νεφροσωληναριακή οξέωση

Η υπερχλωραιμική ΜΟ συνήθως προκαλείται από απώλειες  $\text{HCO}_3^-$  δια της γαστρεντερικής οδού ή εξαιτίας νεφρικής διαταραχής στην έκκριση των  $\text{H}^+$ . Αιτίες όπως η οξέωση αραίωσης και η εξωγενής φόρτιση με οξέα, συνήθως διαγιγνώσκονται εύκολα από το ιστορικό. Τόσο οι γαστρεντερικές απώλειες, όσο και ορισμένες σωληναριακές διαταραχές της οξινοποίησης των ούρων, χαρακτηρίζονται από περιορισμό του όγκου των εξωκυττάρων υγρών και διέγερση του άξονα ΡΑΑ, με αποτέλεσμα να συνοδεύονται από υποκαλιαιμία. Η συγκέντρωση λοιπόν των  $\text{K}^+$  του ορού διαχωρίζει τις διαταραχές αυτές αλλά και τις ΝΣΟ, σ' αυτές που συνοδεύονται από υπο- ή υπερ-καλιαιμία. Οι συχνότερες μορφές ΝΣΟ είναι οι υπερκαλιαιμικές που σχετίζονται είτε με ανεπάρκεια ALD (ΝΣΟ IV), είτε με αντίσταση στη δράση της.

Βέβαια πρέπει να τίθεται η υπόνοια ύπαρξης ΝΣΟ σε κάθε ασθενή με ΜΟ, στον



οποίο δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί η κατάσταση αυτή από εξωνεφρικά αίτια ή από σημαντικού βαθμού ΧΝΑ (ειδικά όταν το pH των ούρων παραμένει υψηλότερο από 5,5, ενώ υπάρχει συστηματική οξέωση). Το αρνητικό ΧΑ των ούρων [(Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-(Cl<sup>-</sup>)] φανερώνει επαρκή και αυξημένη νεφρική παραγωγή NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (πάνω από 80 mEq/L), γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει διαταραχή στα εγγύς σωληνάρια ή εξωνεφρική απώλεια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Αντίθετα, το θετικό ΧΑ των ούρων δείχνει μειωμένη παραγωγή NH<sub>4</sub><sup>+</sup> από τους νεφρούς και άρα την παρουσία μιας άπω ΝΣΟ. pH ούρων >5,5 επί παρουσίας υποκαλιαιμίας και εκδηλώσεις ΜΟ υποδηλώνουν με μεγάλη πιθανότητα παθολογική άπω έκκριση NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ή H<sup>+</sup>, ενώ παρουσία υπερκαλιαιμίας υποδηλώνει κατά κάποιον τρόπο ανεπάρκεια ALD.

### 1. Υποαλδοστερονισμός

Πρωτοπαθής

*N. Addison*

Επινεφριδεκτομή

Δευτεροπαθής (υπορρενιναιμικός)

Σακχαρώδης διαβήτης

Φάρμακο (NSADs, κυκλοσπορίνη)

Διάμεση νεφρίτιδα

Αποφρακτική νεφροπάθεια

Δρεπανοκυτταρική νόσος

### 2. Νεφρικά νοσήματα

Αποφρακτική νεφροπάθεια

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Διάσπαρτος ερυθματώδης λύκος

Νεφρική μεταμόσχευση

### 3. Φάρμακα

Αμιλορίδη

Σπειρονολακτόνη

Τριαμερένη

**Πίνακας 11:** Αιτίες ΝΣΟ τύπου IV (άπω υπερκαλιαιμική)

**Διάγνωση και διαφορική διάγνωση:** Η διάγνωση της ΝΣΟ τύπου IV είναι πολύ πιθανή στις περιπτώσεις μέτριου βαθμού οξέωσης και μέτριας υπερκαλιαιμίας (K<sup>+</sup> <5,5 mEq/L), εξαιρώντας τις περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, NSADs και α-MEA. Οι περισσότεροι απ' αυτούς έχουν μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (μείωση του GFR κατά 25-75%) και σακχαρώδη διαβήτη και πολλοί έχουν υπέρταση.

Στη ΝΣΟ τύπου IV τα διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά είναι η ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, τα χαμηλά επίπεδα NH<sub>4</sub><sup>+</sup> στα ούρα και το πολύ χαμηλό pH των ούρων (<5,3). Το τελευταίο οφείλεται στο ότι η έκκριση H<sup>+</sup> στα αθροιστικά

σωληνάρια είναι φυσιολογική, ενώ οι διαθέσιμες ποσότητες  $\text{NH}_4^+$  είναι μικρές για να συνδεθούν με τα ελεύθερα  $\text{H}^+$ . Η μέτρηση της ALD και της δραστηριότητας ρενίνης του πλάσματος (ΔΡΠ) συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στον πρωτοπαθή υποαλδοστερονισμό, στον υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό και στην αντίσταση των νεφρικών σωληναρίων στην ALD.

### 10.3. ΝΣΟ τύπου I ή υποκαλιαιμική άπω ΝΣΟ ή κλασική ΝΣΟ

**Ορισμός-Εισαγωγή:** Χαρακτηριστικό της άπω ΝΣΟ είναι η αδυναμία των σωληναρίων να δημιουργήσουν κλίση μεταξύ αίματος και σωληναριακού υγρού 1000:1 για την έκκριση  $\text{H}^+$ , λόγω επανεισόδου στο αίμα  $\text{H}^+$  που εκκρίθηκαν.

**Διάγνωση:** Η υποψία της διάγνωσης της ΝΣΟ τύπου I τίθεται σε κάθε ενήλικα ασθενή με ΜΟ που έχει  $\text{pH}$  ούρων  $>5,3$  και σε κάθε παιδί με  $\text{pH}$  ούρων  $>5,6$  (σχετικά αλκαλικά ούρα, παρά την οξυαιμία). Τονίζεται ότι σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία το  $\text{pH}$  των πρώτων πρωινών ούρων είναι  $<5,5$ , ειδικά αν συνυπάρχει οξυαιμία. Το υψηλό  $\text{pH}$  των ούρων κατά τη διάρκεια της οξυαιμίας θέτει τη σφραγίδα της παραπάνω διάγνωσης (όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης ή όταν δεν έχει ουρολοιμώξη από μικρόβια που διασπούν την ουρία). Στους ίδιους ασθενείς ωστόσο διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα, υποκαλιαιμία ή νορμοκαλιαιμία και φυσιολογικό ΧΑ. Η απλή ακτινογραφία κοιλίας, αποκαλύπτει συχνά την ύπαρξη νεφρασβέστωσης ή νεφρολιθίασης. Οι καταστάσεις αυτές διαφοροδιαγιγνώσκονται με βάση την «απάντησή τους» στη χορήγηση φορτίου  $\text{HCO}_3^-$ . Συμπεραίνεται ότι μόνο στη ΝΣΟ τύπου I, όσο αυξάνονται τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος αυξάνεται το  $\text{pH}$  των ούρων και η κλασματική απέκκριση των  $\text{HCO}_3^-$ .

Εάν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα είναι φυσιολογική (μη πλήρης μορφή) ή αν υπάρχει μέτρια μείωση, η διάγνωση τίθεται μετά από χορήγηση  $\text{NH}_4\text{Cl}$  σε δόση 0,1 gr/KgΣΒ μέσα σε 30-120 λεπτά. Αυτό σε φυσιολογικά άτομα αναμένεται να προκαλέσει μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος κατά 4-5 mEq/L μέσα σε 2 ώρες. Το  $\text{pH}$  των ούρων, που πρέπει να προσδιορίζεται ανά ώρα, αναμένεται φυσιολογικά να μειωθεί κάτω από 5,5. Η αδυναμία σημαντικής οξινοποίησης των ούρων, παρά την ύπαρξη σημαντικής οξυαιμίας, υποδηλώνει την ύπαρξη ΝΣΟ τύπου I. Σημειώνεται ότι η δοκιμασία με το  $\text{NH}_4\text{Cl}$  δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (μπορεί να δοθεί  $\text{CaCl}_2$  από το στόμα). Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει ΝΣΟ τύπου II, μετά από τη φόρτιση με  $\text{NH}_4\text{Cl}$  το  $\text{pH}$  των ούρων θα

είναι κατώτερο από 5,0, αφού η οξυαιμία διεγείρει τη μέγιστη οξινοποίηση των ούρων.

**Δοκιμασία φουροσεμίδης:** Πρόσφατα διαπιστώθηκε σε μερικές μορφές ιδιοπαθούς ΝΣΟ τύπου I η απουσία της  $H^+$ -ΑΤΡάσης στα εμβόλιμα (intercalated) κύτταρα. Η έκβαση λοιπόν της δοκιμασίας φουροσεμίδης υποδηλώνει, είτε τη διαταραχή της  $H^+$ -ΑΤΡάσης στα φλοιώδη αθροιστικά σωληναριακά κύτταρα ή μία διαταραχή στην επαναρρόφηση των  $Na^+$  στο ίδιο σωληναριακό τμήμα.

Έτσι η οξινοποίηση στα αθροιστικά σωληνάκια επιτυγχάνεται κυρίως με έκκριση  $H^+$  από την  $H^+$ -ΑΤΡάσης της ελεύθερης επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων. Η αντλία αυτή εντοπίζεται στα εμβόλιμα κύτταρα του φλοιού και του μυελού. Η έκκριση των  $H^+$  από τα εμβόλιμα κύτταρα των φλοιωδών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων επηρεάζεται έμμεσα από την επαναρρόφηση των  $Na^+$  από τα θεμέλια (principal) κύτταρα, αφού η απομάκρυνση των  $Na^+$  από τον σωληναριακό αυλό δημιουργεί στα σωληνάκια ένα αρνητικό δυναμικό, το οποίο διευκολύνει την καθαρή έκκριση  $H^+$ , ελαχιστοποιώντας την παθητική επανείσοδο των  $H^+$ . Κάθε μείωση της επαναρρόφησης των  $Na^+$  στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια μειώνει το βαθμό ηλεκτραρνητικότητας του αυλού (κατάσταση που ονομάζεται «διαταραχή που σχετίζεται με το δυναμικό») και προκαλείται μείωση της καθαρής έκκρισης  $H^+$  και αδυναμία μείωσης του pH των ούρων. Η χορήγηση φουροσεμίδης προσφέρει περισσότερο  $Na^+$  στα άπω τμήματα των σωληναρίων για επαναρρόφηση, οπότε ακολουθεί μία μείωση του pH του σωληναριακού υγρού. Στη ΝΣΟ τύπου I το πρόβλημα έγκειται σε μία διαταραχή της  $H^+$ -ΑΤΡάσης, τόσο στο φλοιό, όσο και στο μυελό. Οι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου I μάλλον δεν απαντούν φυσιολογικά στη χορήγηση φουροσεμίδης. Στην περίπτωση αυτή η διαταραχή της αντλίας  $H^+$ -ΑΤΡάσης (η βλάβη εντοπίζεται στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια) αναμένεται να οδηγήσει σε οξινοποίηση των ούρων, αφού στο μυελό η έκκριση των  $H^+$  είναι εξαρτώμενη από την επαναρρόφηση των  $Na^+$ . Αντίθετα, διαταραχή στην έκκριση των  $H^+$  στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια αναμένεται να προκαλέσει αδυναμία οξινοποίησης των ούρων μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης. Η οξινοποιητική απάντηση στη φουροσεμίδα μάλλον αμβλύνεται από την παρουσία διουρητικών τύπου αμιλοριδης, NSADs και από την υπογκαϊμία.

#### 10.4. Απώλειες διττανθρακικών δια των νεφρών

Νεφρικές διαταραχές μπορούν να ευθύνονται για απώλειες  $HCO_3^-$  ή και

κατακράτηση οξέων. Αυτές μπορούν να χωριστούν σε εγγύς και άπω ΝΣΟ. Άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως ο πρωτοπαθής και ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, η υποκαλιαιμία, η υποφωσφαταιμία και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D<sub>3</sub> μειώνουν την εγγύς επαναρρόφηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στους νεφρούς και σε μερικές περιπτώσεις προκαλούν ΜΟ.

Η νεφρική απώλεια των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με γλαύκωμα μετά από χορήγηση φαρμάκων, όπως είναι οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται ΜΟ νεφρικής αιτιολογίας φαίνονται στον πίνακα 12. Οι μηχανισμοί 1 και 2 είναι μέρος της παθοφυσιολογίας της άπω ΝΣΟ. Η μειωμένη παραγωγή NH<sub>4</sub><sup>+</sup> μπορεί να προκληθεί από υποαλδοστερονισμό (ανεπαρκής έκκριση ALD ή αντίσταση των σωληναριακών κυττάρων στη δράση της). Η οξεία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προκαλούν απόλυτη μείωση της έκκρισης οξέος, ενώ η εγγύς ΝΣΟ προκαλεί απώλεια σημαντικών ποσοτήτων HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στα ούρα.

1. Μειωμένη έκκριση H<sup>+</sup>
2. Φυσιολογική έκκριση H<sup>+</sup>, αλλά αυξημένη επαναρρόφηση οξέων
3. Μειωμένη παραγωγή NH<sub>4</sub><sup>+</sup>
4. Μειωμένη έκκριση οξέων, δευτεροπαθώς λόγω μειωμένης νεφρικής μάζας
5. Απώλεια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> δια των νεφρών

**Πίνακας 12:** Μηχανισμοί νεφρικής αιτιολογίας ΜΟ

#### 10.4.1. Εγγύς ΝΣΟ (τύπου II)

**Διάγνωση:** Η υποψία για τη διάγνωση της ΝΣΟ τύπου II τίθεται από την ύπαρξη υπερχλωραιμικής ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, από τα χαμηλά επίπεδα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο αίμα, από το φυσιολογικό ή μέτρια χαμηλό K<sup>+</sup> του ορού και από τα όξινα ούρα (φυσιολογικό pH ούρων), από τη στιγμή που θα σταθεροποιηθεί η κατάσταση. Το ΕΒ των ούρων είναι χαμηλό και συχνά υπάρχει υπερασβεστιουρία. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες ως προς τη διάγνωση, η χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> μπορεί να αποσαφηνίσει το πρόβλημα (ΕΦ έγχυση NaHCO<sub>3</sub> με ρυθμό έγχυσης 0,5-1 mEq/KgΣΒ/ώρα). Σε περίπτωση εγγύς ΝΣΟ, όταν τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του αίματος φθάσουν στα φυσιολογικά επίπεδα, το αρχικό pH των ούρων που ήταν όξινο (επειδή οι οξινοποιητικοί μηχανισμοί στα άπω σωληνάρια είναι φυσιολογικοί), αυξάνεται γρήγορα (έως >7,5). Η κλασματική απέκκριση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> φθάνει να είναι μεγαλύτερη από 15-20% και δίδεται από τη σχέση:

$$FE_{\text{HCO}_3^-} = \frac{U_{\text{HCO}_3^-}}{S_{\text{HCO}_3^-}} - \frac{U_{\text{cr}}}{S_{\text{cr}}}$$

όπου

$FE_{\text{HCO}_3^-}$  = κλασματική απέκκριση  $\text{HCO}_3^-$

$U_{\text{HCO}_3^-}$  =  $\text{HCO}_3^-$  ούρων

$S_{\text{HCO}_3^-}$  =  $\text{HCO}_3^-$  αίματος

$U_{\text{cr}}$  = κρεατινίνη ούρων και

$S_{\text{cr}}$  = κρεατινίνη ορού

Τέλος οι ασθενείς διερευνώνται για υποφωσφαταιμία, γλυκοζουρία, αμινοξουρία και ουρικοζουρία για αποκλεισμό του συνδρόμου Fanconi.

**Διαφορική διάγνωση:** Η διαφορική διάγνωση της εγγύς από την άπω ΝΣΟ γίνεται με τον προσδιορισμό του pH των ούρων [στην άπω ΝΣΟ αυτό είναι σταθερά υψηλό (>6,5)]. Τιμές κάτω των 6,0 την αποκλείουν και συνηγορούν υπέρ της εγγύς ΝΣΟ, ωστόσο αυτό δεν ισχύει όταν υπάρχει λοίμωξη από μικρόβια που διασπούν την ουρία. Επίσης και μετά από χορήγηση διαλύματος  $\text{NH}_4\text{Cl}$  από το στόμα (0,1 gr/KgΣΒ σε διάστημα 1 ώρας), μπορεί κανείς να διαφοροδιαγνώσει την εγγύς από την άπω ΝΣΟ, ώστε να επιτευχθεί μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος κατά 4-5 mEq/L μέσα στις επόμενες 5 ώρες. Αν το pH των ούρων παραμένει πάνω από 5,3 ο ασθενής έχει ατελή ΝΣΟ. Αν με τη δοκιμασία αυτή δεν μειωθεί το pH των ούρων σε επίπεδα κάτω από 5,3 αυτό αποτελεί ενδεικτικό στοιχείο υπέρ της άπω ΝΣΟ, όχι όμως και αποδεικτικό. Ωστόσο, η δοκιμασία φόρτισης με  $\text{NH}_4\text{Cl}$  δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με σημαντική οξέωση. Ο πίνακας 13 έχει τα επίπεδα του  $\text{K}^+$  στους διάφορους τύπους ΝΣΟ, στοιχεία που συμβάλλουν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση των καταστάσεων αυτών.

Τύπος ΝΣΟ	Σημείο βλάβης	$\text{K}^+$ ορού
I	Άπω	Μειωμένο
II	Εγγύς	Φυσιολογικό ή μειωμένο
III	Άπω/εγγύς	Φυσιολογικό
IV	Άπω	Αυξημένο

**Πίνακας 13:** Τύπος ΝΣΟ και επίπεδα  $\text{K}^+$  ορού

## 11. Συμπεράσματα

### 11.1. Οδηγίες για τη διάγνωση διαταραχών OBI

1. Διερευνούμε την κλινική εικόνα και τις εργαστηριακές δοκιμασίες της διαταραχής της OBI.
2. Ελέγχουμε τα εργαστηριακά δεδομένα με την προϋπόθεση ότι αυτά είναι αληθή. Υπάρχουν δύο τρόποι για να διαπιστωθούν εργαστηριακά σφάλματα. Ο πρώτος είναι να υπολογίσουμε το ΧΑ στο πλάσμα. Αν είναι πολύ χαμηλό ή αρνητικό υπάρχει πιθανότητα σφάλματος στην εκτίμηση των ηλεκτρολυτών εκτός εάν ο ασθενής έχει πολλαπλούν μυέλωμα ή υπολευκωματιναιμία. Ο δεύτερος τρόπος είναι να διερευνήσουμε τα εργαστηριακά αποτελέσματα τοποθετώντας τη  $[H^+]$ , την  $PaCO_2$  και την  $[HCO_3^-]$  στην εξίσωση Henderson. Αν υπάρχει ουσιαστικό σφάλμα μεγαλύτερο από 10%, μία απ' αυτές τις παραμέτρους δεν είναι αληθινή. Αν η διαφορά είναι μεγαλύτερη, η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί για να διαπιστωθεί το σφάλμα.
3. Υπολογίζουμε το ΧΑ στο πλάσμα. Αν είναι αυξημένο πάνω από 5 mEq/L από την αναμενόμενη τιμή, ο ασθενής έχει MO.
4. Συγκρίνουμε το μέγεθος της μείωσης της  $[HCO_3^-]$  με την αύξηση του ΧΑ στο πλάσμα. Αυτές οι μεταβολές πρέπει να έχουν το ίδιο μέγεθος. Αν η μεταβολή της  $[HCO_3^-]$  διαφέρει από τη μεταβολή του ΧΑ στο πλάσμα περισσότερο από 5 mEq/L, υπάρχει μικτή διαταραχή. Αύξηση του ΧΑ στο πλάσμα η οποία είναι μικρότερη από την πτώση της  $[HCO_3^-]$  δείχνει ότι μία παράμετρος της MO συμβάλλει στην απώλεια  $HCO_3^-$  ή στη ΝΣΟ. Η αύξηση του ΧΑ στο πλάσμα που είναι μεγαλύτερη από την πτώση της  $[HCO_3^-]$  σημαίνει ότι υπάρχει MA.
5. Σε MO ψάχνουμε για την αναμενόμενη μεταβολή στη  $PaCO_2$ . Αν η  $PaCO_2$  είναι σημαντικά μικρότερη, ο ασθενής έχει συνυπάρχουσα αναπνευστική αλκάλωση. Αν είναι μεγαλύτερη, έχει αναπνευστική οξέωση.
6. Σε διαταραχές της OBI πρέπει να διακρίνουμε αν είναι οξείες ή χρόνιες (πάνω από 3-4 ημέρες), δεδομένου ότι μπορεί να υπάρχουν σημαντικού βαθμού φυσιολογικές αντιρροπήσεις. Όταν το γαλακτικό οξύ διασπάται στο ΕΞΥ σε  $H^+$  και γαλακτικό ανιόν, τα  $H^+$  εξουδετερώνονται από τα  $HCO_3^-$  αφήνοντας πίσω το γαλακτικό ανιόν ως «δακτυλικό αποτύπωμα» του γαλακτικού οξέος το οποίο προστίθεται στο ΕΞΥ. Αυτές οι διαδικασίες φαίνονται στον πίνακα 14, στον οποίο οι τιμές των στοιχείων αντιστοιχούν σε τιμές πριν και μετά την προσθήκη 10 mmol γαλακτικού οξέος σε 1 L ΕΞΥ.

Ο ασθενής εμφανίζει φυσιολογικό ΧΑ πλάσματος 12 mEq/L (140-[103-25]). Τα  $H^+$  που συνοδεύουν τα 10 mmol γαλακτικού ανιόντος/L στο ΕΞΥ αντιδρούν με τα

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> με αποτέλεσμα τη μείωση της [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] στο πλάσμα σε 15 mmol/L και αύξηση του ΧΑ στα 22 mmol/L. Αυτές οι τιμές εκφράζουν αύξηση πάνω από το φυσιολογικό (12+10) και θέτουν το ερώτημα αν ο ασθενής έχει λόγο να μην έχει φυσιολογικό ΧΑ. Έτσι η αύξηση στο πλάσμα του ΧΑ αντανακλά ημιποσοτική διεργασία που είναι η παρουσία του ανιόντος του οργανικού οξέος. Αν στο παραπάνω παράδειγμα η αύξηση του ΧΑ ήταν η ίδια, δηλαδή 10 mmol/L αλλά η [γαλακτικού] στο πλάσμα ήταν μόνο 5 mmol/L, τότε η γαλακτική οξέωση δεν θα αποτελούσε τη μόνη αιτία ΜΟ. Ο ασθενής θα έπρεπε να είχε συσσώρευση κι άλλου οξέος και μη μετρούμενων ανιόντων.

Πλάσμα mEq/L	[Na <sup>+</sup> ]	[Cl <sup>-</sup> ]	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Χάσμα ανιόντων
Φυσιολογικά	140	103	25	12
+10 mmol/L γαλακτικού οξέος	140	103	15=25-10	22=12+10

**Πίνακας 14:** Προσδιορισμός του ΧΑ πριν και μετά την προσθήκη στο ΕΞΥ 10 mmol γαλακτικού οξέος

## 12. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ, Ζηρογιάννης ΠΝ. Κλινική-διαγνωστική προσέγγιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Στο: Κλινική Νεφρολογία. Π. Ζηρογιάννης, Α. Πιερίδης, Α. Διαμαντόπουλος, Αθήνα 2005.
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, University Studio Press, 2<sup>η</sup> Έκδοση, Θεσ/νίκη 2006; σελ. 471-534.
3. Liach F, Bover J. Renal Osteodystrophies – Metabolic Acidosis: In Brenner BM (ed) The Kidney 6<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2000: 2103-2186.
4. Kraut JA, Madias NA. Approach to the diagnosis of acid-base disorders. In: Massry and Glasscock, Textbook of Nephrology. 4<sup>th</sup> Edition, Eds Massry SG, Glasscock RJ, Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 436-443.
5. Oh MS. New perspective on acid-base balance. Semin Dialysis 2000; 13: 212-219.
6. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis 2001; 38: 703-727.
7. Mioni R, Gropuzzo M, Messa M, et al. Acid production and base balance in patients on chronic haemodialysis. Clin. Science 2001; 101: 329-337.
8. Cohen RM, Feidman GM, Fernandez PC. The balance of acid, base and charge in health and disease. Kidney Int 1997; 52: 287-293.



## Αντιρρόπηση μεταβολικών οξεώσεων

Γ. Μουστάκας,

Αν. Δ/ντής, Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Ε. Φράγκου,

Ειδικευόμενη, Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

### 1. Εισαγωγή

Η συγκέντρωση των  $H^+$  [ $H^+$ ] στον εξωκυττάριο χώρο διατηρείται σε στενά όρια, περί τα 40 nEq/L, παρά τη συνεχή προσθήκη οξέων και βάσεων που παράγονται από το μεταβολισμό και την τροφή. Η ρύθμιση της [ $H^+$ ] είναι απαραίτητη για την ομαλή κυτταρική λειτουργία, επειδή τα  $H^+$  λόγω του μικρού τους μεγέθους και του θετικού τους φορτίου τείνουν να ενώνονται με τις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες, επηρεάζοντας τη λειτουργία διαφόρων ενζυμικών συστημάτων. Το εύρος διακύμανσης της [ $H^+$ ] που είναι συμβατό με τη ζωή κυμαίνεται από 16-160 nEq/L και αντιστοιχεί σε pH 7,8-6,8. Επειδή η διατήρηση του pH (6,8-7,8) είναι απαραίτητη για τη ζωή, ο οργανισμός έχει αναπτύξει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που εμποδίζουν τις έντονες διακυμάνσεις του.

Η απάντηση του οργανισμού στη ΜΟ, στην αύξηση δηλαδή της [ $H^+$ ], περιλαμβάνει 3 διαφορετικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς:

α) Τη χημική εξουδετέρωση των [ $H^+$ ] από τα ρυθμιστικά συστήματα (PΣ), του εξωκυττάριου χώρου, του ενδοκυττάριου χώρου και των οστών

β) την αναπνευστική αντιρρόπηση, τη ρύθμιση δηλαδή της  $PaCO_2$  μεταβάλλοντας την αποβολή του  $CO_2$  από τους πνεύμονες και

γ) τη νεφρική έκκριση των  $H^+$  και την αποκατάσταση της [ $HCO_3^-$ ] του πλάσματος.

Οι δύο πρώτες διεργασίες αποσκοπούν στην άμεση προστασία του οργανισμού από την αύξηση της [ $H^+$ ], έως ότου οι νεφροί αποβάλλουν την περίσσεια των  $H^+$  και αποκαταστήσουν την οξύτητα του αίματος.

Τα οξέα διακρίνονται σε πτητικά και μη πτητικά. Η διάκρισή τους είναι απαραίτητη, γιατί η παραγωγή και η απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό γίνεται με διαφορετικούς μηχανισμούς. Κάθε μέρα παράγονται από το μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπών περί τα 15.000 mmol  $CO_2$ , που μολονότι δεν είναι οξύ συνδέεται με  $H_2O$  και σχηματίζεται  $H_2CO_3$ . Αν το  $CO_2$  δεν

αποβαλλόταν από τους πνεύμονες, θα προέκυπτε σταδιακά οξέωση από την κατακράτηση του ενδογενώς παραγομένου  $\text{CO}_2$  ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ ). Τα μη πτητικά οξέα, αντίθετα, προέρχονται κυρίως από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Τα αμινοξέα μεθειονίνη και κυστεΐνη λ.χ. που περιέχουν θειικές ομάδες μεταβολιζόμενα παράγουν  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ενώ από την υδρόλυση των φωσφορικών της τροφής ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) παράγονται  $\text{HPO}_4^{2-}$  ( $\text{R-H}_2\text{PO}_4^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ROH} + 0,8\text{HPO}_4^{2-} / 0,2\text{H}_2\text{PO}_4^- + 1,8\text{H}^+$ ). Τα  $\text{H}^+$  αρχικά εξουδετερώνονται από τα  $\text{HCO}_3^-$  και τα ενδοκυττάρια  $\text{P}_\Sigma$ , ενώ μεταγενέστερα η οξεοβασική ισορροπία αποκαθίσταται πλήρως με την απέκκριση των  $\text{H}^+$  από τους νεφρούς. Καθημερινά παράγονται 50-100 mEq  $\text{H}^+$  ( $\sim 1$  mEq/KgΣΒ) τα οποία απομακρύνονται με τα ούρα.

## 2. Ρυθμιστικά συστήματα

Τα  $\text{P}_\Sigma$  αποτελούν ένα σημαντικό ομοιοστατικό μηχανισμό επειδή έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν ή να απελευθερώνουν  $\text{H}^+$ , εμποδίζοντας έτσι τις μεγάλες διακυμάνσεις του pH. Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας στην είσοδο  $\text{H}^+$  ή βάσεων στον εξωκυττάριο χώρο. Τα  $\text{P}_\Sigma$  αποτελούνται από ασθενή οξέα (απελευθερώνουν  $\text{H}^+$ ) με τα ιονισμένα άλατά τους (προσλαμβάνουν  $\text{H}^+$ ). Το πιο σημαντικό  $\text{P}_\Sigma$  του εξωκυττάριου χώρου είναι το  $\text{H}_2\text{CO}_3$ :



Άλας      Ασθενές  
οξύ

Τα φωσφορικά είναι ένα άλλο δραστικό  $\text{P}_\Sigma$ :  $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Όταν προστίθενται  $\text{H}^+$ , η αντίδραση μετατοπίζεται προς τα δεξιά και παράγονται  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Αντίστοιχα, όταν μειώνονται τα  $\text{H}^+$  του εξωκυττάριου χώρου, η αντίδραση μετατοπίζεται προς τ' αριστερά, γιατί απελευθερώνονται  $\text{H}^+$  από το  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Το HCl, αντίθετα, δεν είναι  $\text{P}_\Sigma$  επειδή είναι ισχυρό οξύ και στο pH του οργανισμού βρίσκεται σε πλήρη διάσταση, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να δεσμεύει  $\text{H}^+$ .

Η σημασία των  $\text{P}_\Sigma$  στην ομοίωση του οργανισμού είναι μεγάλη. Σ' ένα διάλυμα λ.χ. που περιέχει 10 mmol  $\text{HPO}_4^{2-}$  και 10 mmol  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ανά λίτρο, η  $[\text{H}^+]$  είναι:  $[\text{H}^+] = \text{p}K_a \times \text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-} = 160 \times 10 / 10 = 160$  nmol/L, που αντιστοιχεί σε pH 6,8 (η  $\text{p}K_a$  της αντίδρασης αυτής είναι  $1,6 \times 10^{-7}$  mmol/L ή 160 nmol/L). Αν στο διάλυμα αυτό προστεθούν 2 mmol HCl, τα εισερχόμενα  $\text{H}^+$  θα συνδεθούν με τα  $\text{HPO}_4^{2-}$ :  $\text{HCl} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{NaCl} + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Αν υποθέσουμε ότι όλα τα  $\text{H}^+$  ενώνονται

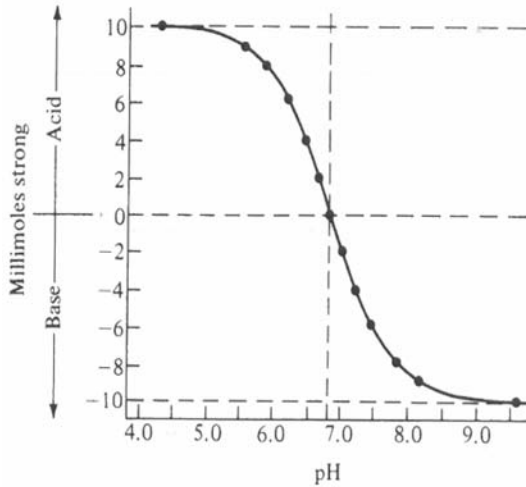
με  $\text{HPO}_4^{2-}$ , τότε η  $[\text{HPO}_4^{2-}]$  θα μειωθεί σε 8 mmol/L, ενώ η  $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  θα αυξηθεί σε 12 mmol/L. Η νέα  $[\text{H}^+]$  θα αυξηθεί σε 240 nmol/L ( $\text{pH}=6,62$ ), όπως προκύπτει από την εξίσωση  $[\text{H}^+]=160 \times 12/8=240$  nmol/L. Η προσθήκη, λοιπόν, 2 mmol/L ή 2.000.000 nmol/L  $\text{H}^+$  έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των  $\text{H}^+$  μόνο κατά 80 nmol/L, δηλαδή το 99,99% των πλεοναζόντων  $\text{H}^+$  εξουδετερώνονται από τα  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Αν στο διάλυμα δεν υπήρχε ΡΣ η  $[\text{H}^+]$  θα ήταν 2.000.000 nmol/L, ( $\text{pH}$  2,70).

Σ' ένα πειραματικό πρότυπο χορηγήθηκε  $\text{HCl}$  σε σκύλους που είχαν υποστεί νεφρεκτομή για να αποφευχθεί η νεφρική έκκριση  $\text{H}^+$ . Σε κάθε σκύλο (μέσο ΣΒ = 18,9 Kg) χορηγήθηκαν 180 mmol  $\text{HCl}$ . Η χορήγηση της ποσότητας αυτής σε 11,3 L απεσταγμένου  $\text{H}_2\text{O}$  ( $60\% \times 18,9=11,3$ ) θα οδηγούσε σε  $[\text{H}^+]$  ίση με 16 mmol/L ( $\text{pH}=1,8$ ), ενώ στους σκύλους προκαλεί  $[\text{H}^+]$  86 nmol/L ( $\text{pH}=7,07$ ). Η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται με: α) Τα εξωκυττάρια  $\text{HCO}_3^-$  που ενώνονται με την περίσσεια  $\text{H}^+$ , με αποτέλεσμα τη μείωση της  $[\text{HCO}_3^-]$  του πλάσματος από 24 σε 7 mmol/L και β) την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού που μειώνει την  $\text{PaCO}_2$  από 40 σε 25 mmHg. Αποδεικνύεται λοιπόν η μεγάλη σημασία των ΡΣ στον περιορισμό της αύξησης της  $[\text{H}^+]$  και στη διατήρηση του  $\text{pH}$  εντός συμβατών με τη ζωή ορίων (Πίνακας 1).

Βάρος (Kg)	18,9
$\text{HCl}$ (mmol)	180
Τελικό αρτηριακό $\text{pH}$	7,07
% εξουδετέρωση από:	
Εξωκυττάρια $\text{HCO}_3^-$	43
Ενδοκυττάρια ΡΣ	57
-Ανταλλαγή με $\text{Na}^+$	36
-Ανταλλαγή με $\text{K}^+$	15
-Είσοδος $\text{Cl}^-$	6

**Πίνακας 1:** Δεδομένα μετά από έγχυση  $\text{HCl}$  σε νεφρεκτομηθέντες σκύλους

Η μεταβολή του  $\text{pH}$  μετά από προσθήκη οξέος ή βάσεως σ' ένα διάλυμα παρίσταται ως καμπύλη του ΡΣ (για τα φωσφορικά, Εικόνα 1). Η καμπύλη αυτή, μολονότι είναι σιγμοειδής, γίνεται γραμμική σε  $\text{pH}$  5,8–7,8. Το ΡΣ, λοιπόν, είναι δραστικότερο όταν το  $\text{pH}$  του διαλύματος είναι  $\pm 1$  μονάδα  $\text{pH}$  από της  $\text{pKa}$  του, η οποία στην προκειμένη περίπτωση είναι 6,8.



**Εικόνα 1:** Καμπύλη τιτλοποίησης 1 L διαλύματος αποτελούμενου από 20 mmol/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Αρχικά, η  $[\text{HPO}_4^-]$  ισούται με την  $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  ίση με 10 mmol/L και η  $[\text{H}^+] = 160 \text{ nmol/L}$  ( $\text{pH} = 6,8$ ). Τα διαφορετικά σημεία αντιπροσωπεύουν την επίδραση της προσθήκης ισχυρού οξέος ή βάσης στο pH του διαλύματος.

Τα ΡΣ υπάρχουν στον εξωκυττάριο, στον ενδοκυττάριο χώρο και στα οστά. Η δραστηρότητά τους εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους και από την  $\text{pKa}$  τους (Εικόνα 1), σε σχέση με το pH του οργανισμού.

## 2.1. Ρυθμιστικά συστήματα εξωκυττάριου χώρου

Το σπουδαιότερο ΡΣ του εξωκυττάριου χώρου είναι το σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ . Οι πρωτεΐνες του πλάσματος επίσης δρουν ως ΡΣ ( $\text{H}^+ + \text{Pr}^- \rightleftharpoons \text{HPr}$ ), αλλά, όπως και τα φωσφορικά του εξωκυτταρίου χώρου, δεν είναι τόσο σημαντικά, επειδή η συγκέντρωσή τους είναι πολύ μικρότερη αυτής των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος (φωσφόρος πλάσματος = 1 mmol/L, έναντι 24 mmol/L των  $\text{HCO}_3^-$ ).

### 2.1.1. Ρυθμιστικό σύστημα ανθρακικού οξέος ( $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ )

Το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  διίσταται σε:  $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . Το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  είναι ασθενές οξύ και παρέχει λίγα  $\text{H}^+$ , ενώ το  $\text{HCO}_3^-$  αντιδρά ως ισχυρή βάση (δέχεται  $\text{H}^+$ ), συνήθως υπό τη μορφή  $\text{NaHCO}_3$ . Η  $\text{pKa}$  της αντίδρασης αυτής είναι 3,57. Επειδή, όπως αναφέρθηκε, η μέγιστη δραστηρότητα των ΡΣ εμφανίζεται σε  $\text{pH} \pm 1$  μονάδα από η

ρκα του, που για το συγκεκριμένο ΡΣ απέχει πολύ από το φυσιολογικό pH (3,7 από 7,4), το ΡΣ αυτό θα μπορούσε να μη θεωρηθεί αρκετά δραστικό. Το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  όμως σχηματίζεται από το  $\text{CO}_2$ :



Από την εξίσωση των Henderson – Hasselbach:

$$\text{pH} = 6,10 + \log[\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{PaCO}_2, \text{ προκύπτει } \text{pKa} = 6,1.$$

Μολονότι η ρκα του συστήματος  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  απέχει 1,3 μονάδες από το φυσιολογικό pH, θεωρείται το πιο σημαντικό του οργανισμού, γιατί:

α) Η  $\text{PaCO}_2$  ρυθμίζεται αυτόνομα με αλλαγές του κυψελιδικού αερισμού. Στη μεταβολική οξέωση (ΜΟ) η αύξηση του αερισμού μειώνει την  $\text{PaCO}_2$ , αυξάνοντας έτσι πολύ τη δραστικότητα του ΡΣ

β) το  $\text{CO}_2$  διαχέεται ελεύθερα, ως αέριο, διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, επιδρώντας στο ενδοκυττάριο pH

γ) υπάρχει στον οργανισμό σε μεγάλες ποσότητες, σε σχέση με τα άλλα ΡΣ

δ) είναι το μοναδικό ΡΣ που ρυθμίζεται ταυτόχρονα και ανεξάρτητα από τους πνεύμονες ( $\text{CO}_2$ ) και τους νεφρούς με την αποβολή  $\text{H}^+$  ( $\text{HCO}_3^-$ ). Η συνολική ποσότητα των  $\text{HCO}_3^-$  του οργανισμού υπολογίζεται από τον τύπο:  $24 \times \text{Kg}\Sigma\text{B} \times 0,6$ . Σε  $\Sigma\text{B}$  70 Kg λ.χ. τα  $\text{HCO}_3^-$  υπολογίζονται σε 1080. Καθημερινά όμως παράγονται  $\text{H}^+$  (1 mEq  $\text{H}^+/\text{Kg}\Sigma\text{B}$ ), δηλαδή 70 mEq  $\text{H}^+$ , τα οποία για να εξουδετερωθούν χρειάζονται αντίστοιχη ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$ , η οποία αν δεν αναπαραγόταν, σε σύντομο χρονικό διάστημα ( $1080:70=14$  ημέρες) θα καταλάωνε τα  $\text{HCO}_3^-$  του οργανισμού. Παράλληλα, λοιπόν, με την κατανάλωση συμβαίνει και ανανέωση των  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς.

Όταν προστεθεί ένα όξινο φορτίο στον εξωκυττάριο χώρο τότε:



Αν λ.χ. εισέλθει στον εξωκυττάριο χώρο  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , προερχόμενο από το μεταβολισμό των αμινοξέων μεθειονίνη και κυστίνη, η περίσσεια των  $\text{H}^+$  θα εξουδετερωθεί από τα  $\text{HCO}_3^-$ , σύμφωνα με την αντίδραση:



Έτσι αποφεύγεται η μεγάλη αύξηση των εξωκυττάριων  $\text{H}^+$ . Η περίσσεια των  $\text{H}^+$  πρέπει να αποβληθεί από τους νεφρούς, για να αποφευχθεί η εξάλειψη των  $\text{HCO}_3^-$  και των άλλων ΡΣ και η επιδείνωση της ΜΟ.

### 2.1.2. Ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών ( $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ )

Στο ΡΣ των φωσφορικών, το  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  είναι ασθενές οξύ και η  $\text{HPO}_4^{2-}$  βάση, γιατί παρέχουν και προσλαμβάνουν  $\text{H}^+$ , αντίστοιχα. Μολονότι η  $pK_a$  του συστήματος των φωσφορικών είναι ιδανική ( $pK_a=6,8$ ), η σημασία του ως ΡΣ του εξωκυττάριου χώρου είναι περιορισμένη, λόγω της μικρής πυκνότητάς τους (1 mmol/L). Στον ενδοκυττάριο χώρο και στα ούρα, όμως, αποτελούν σημαντικό ΡΣ. Τα οξέα εξουδετερώνονται κατά την αντίδραση:  $\text{HCl} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{NaCl} + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

Το  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  που παράγεται είναι ασθενές οξύ, με αποτέλεσμα να παρατηρείται πολύ μικρότερη μεταβολή του pH, παρά την προσθήκη ισχυρού οξέος. Στο διήθημα των ουροφόρων σωληναρίων, τα φωσφορικά αποκτούν μεγάλη σημασία επειδή αυξάνει η συγκέντρωσή τους από τη μεγάλη απορρόφηση του  $\text{H}_2\text{O}$ , με αποτέλεσμα τη σημαντική συμβολή τους στην απέκκριση της περίσσειας των  $\text{H}^+$  που παράγονται καθημερινά (τιτλοποιήσιμη οξύτητα).

### 2.2. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα

Τα  $\text{H}^+$  εισέρχονται επίσης στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου εξουδετερώνονται από τα ρυθμιστικά του συστήματα και απ' αυτά των οστών, όπως τις πρωτεΐνες, την αιμοσφαιρίνη (Hb), τα ανόργανα και οργανικά φωσφορικά και τα ανθρακικά άλατα των οστών. Το 60% της ποσότητας ενός οξέος που εισέρχεται στον οργανισμό εξουδετερώνεται από τα οστά και τα ενδοκυττάρια ΡΣ, με το ποσοστό να αυξάνεται σε σοβαρή ΜΟ, λόγω της μείωσης των εξωκυττάριων  $\text{HCO}_3^-$ .

Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν 3 ΡΣ:

- α) Την Hb, που είναι το σημαντικότερο ( $\text{H}^+ + \text{Hb}^- \rightarrow \text{HHb}$ )
- β) τα διττανθρακικά και
- γ) τα φωσφορικά

Η οξυαιμοσφαιρίνη με το άλας της με  $\text{K}^+$  ( $\text{KHbO}_2/\text{HHbO}_2$ ,  $pK_a=6,7$ ) και η αναθείσα Hb ( $\text{HHb}/\text{KHb}$ ,  $pK_a=7,9$ ) συμπεριφέρονται ως οξέα σε φυσιολογικό pH, όμως η οξυαιμοσφαιρίνη είναι ισχυρότερο γιατί έχει χαμηλότερη  $pK_a$ . Κατά την απόδοση λοιπόν του  $\text{O}_2$  στους ιστούς, η Hb μετατρέπεται σε ασθενέστερο οξύ και συνδέεται πιο εύκολα με τα  $\text{H}^+$ .

Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αμινοξέα που διαθέτουν καρβοξυλικές (όξιμες) και αμινικές (βασικές) μονάδες, με αποτέλεσμα να συμπεριφέρονται άλλοτε ως οξέα και άλλοτε ως βάσεις, ανάλογα με το pH του οργανισμού, δηλαδή σε όξινο

περιβάλλον προσλαμβάνουν  $H^+$  και σε αλκαλικό αποδίδουν  $H^+$ : ( $H^+ + Pr \rightleftharpoons HPr$ ). Αποτελούν σημαντικό ΡΣ για τον ενδοκυττάριο χώρο, όπου ενώνονται με το  $CO_2$  που διαχέεται ελεύθερα από τον εξωκυττάριο και αποτελούν τα 3/4 της ενδοκυττάριας ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού. Στον εξωκυττάριο χώρο, όμως, δεν εξασκούν σημαντική επίδραση, γιατί βρίσκονται σε πολύ μικρές ποσότητες (η συγκέντρωση της λευκωματίνης λ.χ. η οποία είναι η μεγαλύτερη από τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι μόνο 3,5-4,5 gr/dl, σχετικά μικρή δηλαδή για να εξασκήσει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του οργανισμού).

Τα ΡΣ των οστών συμμετέχουν σημαντικά στην οξεοβασική ισορροπία. Τα  $H^+$  προσλαμβάνονται από τα οστά μετά από ανταλλαγή τους με  $Na^+$  και  $K^+$  ή κυρίως μετά από τη διάσπαση του μεταλλικού συστατικού τους, που προάγεται από την πτώση των  $HCO_3^-$  του πλάσματος. Στον εξωκυττάριο χώρο απελευθερώνονται διάφορα ΡΣ, όπως  $NaHCO_3$  και  $KHCO_3$  στα αρχικά στάδια και  $CaCO_3$  με  $CaHPO_4$  μεταγενέστερα. Υπολογίζεται ότι τα οστά εξουδετερώνουν το 40% της ποσότητας του οξέος που αθροίζεται απότομα, ενώ σε χρόνια ΜΟ, όπως στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), το ποσοστό αυτό είναι σαφώς υψηλότερο.

### 3. Αναπνευστική αντιρρόπηση

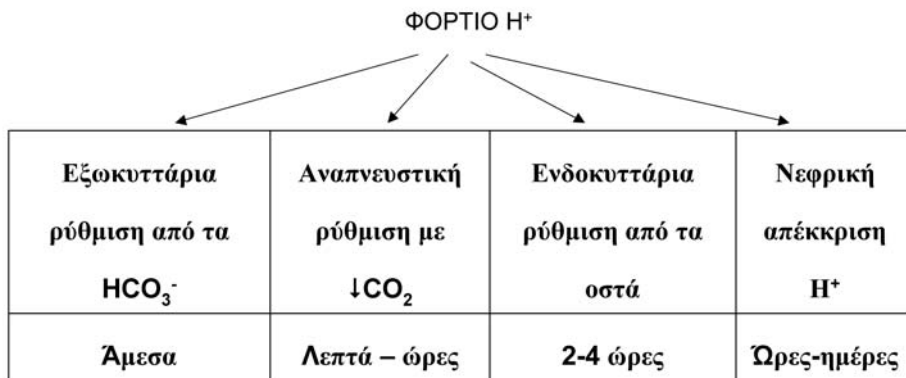
Η ΜΟ διεγείρει τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς που ελέγχουν την αναπνοή, αυξάνοντας έτσι τον κυψελιδικό αερισμό που μειώνει την  $PaCO_2$  και τείνει να επαναφέρει το pH στα φυσιολογικά του όρια. Η αναπνευστική αντιρρόπηση δεν είναι συνήθως πλήρης, ειδικά όταν το έλλειμμα της βάσης είναι μεγαλύτερο από 6 mEq/L. Η αύξηση του αερισμού ξεκινά μετά από μερικά λεπτά και μεγιστοποιείται σε 12-24 ώρες, εφ' όσον παραμένει η οξέωση. Ο υπεραερισμός της ΜΟ χαρακτηρίζεται από αύξηση κυρίως του βάθους των αναπνοών και όχι τόσο της συχνότητάς τους (αναπνοή Kussmaul). Ο αερισμός στη ΜΟ μπορεί να αυξηθεί από τα 5 L/λεπτό, που είναι η φυσιολογική τιμή, στα 30 L/λεπτό, όταν το pH μειωθεί από 7,4 σε 7,0. Είναι γνωστό ότι για κάθε mEq/L μείωσης των  $HCO_3^-$  του πλάσματος μειώνεται η  $PaCO_2$  κατά 1,2 mmHg, έως τα 10 mmHg που αποτελεί και την ελάχιστη τιμή της  $PaCO_2$ . Αν μειθούν τα  $HCO_3^-$  λ.χ. σε 9 mEq/L, η κατά 15 mEq/L μείωση αυτή ( $24-9=15$ ) αντιστοιχεί σε μείωση της  $PaCO_2$  στα 22 mmHg [ $40-(15 \times 1,2)$ ]. Έτσι, σε αμιγή ΜΟ με  $HCO_3^-$  9 mEq/L, η «φυσιολογική»  $PaCO_2$  είναι 22 mmHg και όχι 40 mmHg. Αν βρεθούν τιμές  $PaCO_2$  διαφορετικές από τις αναμενόμενες για το βαθμό της ΜΟ τότε πρόκειται για μικτή



διαταραχή, όπως θα συνέβαινε στο παραπάνω παράδειγμα αν η  $\text{PaCO}_2$  ήταν 40 mmHg (μικτή μεταβολική και αναπνευστική οξέωση, όπως παρατηρείται στις χρόνιες πνευμονοπάθειες).

Η αναπνευστική αντιρρόπηση κατέχει κεντρικό ρόλο στην ομοίωση του οργανισμού. Στη διαβητική κετοξέωση λ.χ. η παραγωγή κετοξέων αντιρροπείται μερικώς από τα εξωκυττάρια  $\text{P}\Sigma$ , με κόστος τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Αν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  μειωθεί στα 6 mEq/L και η  $\text{PaCO}_2$  παραμείνει στα 40 mmHg, τότε το pH θα ισούται με 6,8 ( $\text{pH}=6,1+\log 6/0,03 \times 40=6,8$ ). Αν όμως η  $\text{PaCO}_2$  μειωθεί στα 15 mmHg, τότε το νέο pH θα ισούται με 7,22, διατηρώντας το σε αποδεκτά για τη ζωή επίπεδα ( $\text{pH}=6,1+\log 6/0,03 \times 15=7,22$ ).

Η ευνοϊκή επίδραση της αναπνευστικής αντιρρόπησης διαρκεί μερικές ημέρες μόνο, επειδή η συνεχιζόμενη μείωση της  $\text{PaCO}_2$  ελαττώνει την επαναρρόφιση των  $\text{HCO}_3^-$ , με συνέπεια την απώλειά τους στα ούρα, άρα και τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Τελικά, μετά από μερικές μέρες, το pH στη χρόνια ΜΟ είναι το ίδιο μ' αυτό που θα υπήρχε από την αρχή χωρίς καμία αντιρρόπηση από το αναπνευστικό, αφού η μείωση της  $\text{PaCO}_2$  εξουδετερώνεται από την παράλληλη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  (Πίνακας 2). Οι περισσότερες ΜΟ όμως είναι οξείες (κετοξέωση, γαλακτική, δηλητηριάσεις), οπότε η αντιρρόπηση από το αναπνευστικό αναδεικνύεται σε κεντρικό αντιρροπιστικό μηχανισμό.



*Εικόνα 4: Χρονική αλληλουχία της αντιρρόπησης σε μεταβολική οξέωση*

#### 4. Νεφρική αντιρρόπηση

Καθημερινά παράγονται με το ενδογενή μεταβολισμό και την τροφή 50-100

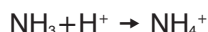
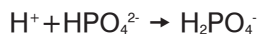
mEq H<sup>+</sup>, τα οποία πρέπει να αποβληθούν με τα ούρα για να διατηρηθεί η οξεοβασική ισορροπία. Η νεφρική αντιρρόπηση περιλαμβάνει δύο βασικούς μηχανισμούς: α) Στην επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και β) την απέκκριση των παραγόμενων με το μεταβολισμό H<sup>+</sup>.

Η απώλεια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ισοδυναμεί με προσθήκη H<sup>+</sup> στον οργανισμό, γιατί και τα δύο προέρχονται από τη διάσταση του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Η απώλεια λοιπόν των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> θα οδηγούσε σε αύξηση των H<sup>+</sup> και σε μείωση της συγκέντρωσης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος. Σε GFR 125 ml/min διηθούνται καθημερινά και επαναροφώνται σχεδόν στο σύνολό τους 4300 mEq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (180Lx24mEq/L=4300 mEq). Το 90% της επαναρρόφησης γίνεται στα εγγύς σωληνάκια και το υπόλοιπο στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στα άπω σωληνάκια.

Τα H<sup>+</sup> που παράγονται με την τροφή εκκρίνονται από τα σωληναρικά κύτταρα στον αυλό των σωληναρίων, όπου ενώνονται:

α) Με τα ΡΣ, όπως είναι κυρίως τα φωσφορικά και σε πολύ μικρότερο βαθμό η κρεατινίνη και το ουρικό (τιτλοποιήσιμη οξύτητα) ή

β) με την NH<sub>3</sub> που παράγεται από τα σωληναρικά κύτταρα από την απαμίνωση της γλουταμίνης, σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



Καθημερινά 10-40 mEq H<sup>+</sup> απεκκρίνονται ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα και 30-60 mEq ως NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι καθοριστικοί, διότι η ποσότητα των ελεύθερων H<sup>+</sup> που μπορεί να απεκκριθεί είναι ασήμαντη. Σε pH ούρων 4,5 λ.χ. η συγκέντρωση των ελεύθερων H<sup>+</sup> είναι μικρότερη από 0,05 mEq/L.

Σε επιμένουσα ΜΟ, οι νεφροί αντιδρούν αυξάνοντας την αποβολή H<sup>+</sup> διαμέσου της αυξημένης παραγωγής και έκκρισης NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Σε σοβαρή ΜΟ η έκκριση NH<sub>4</sub><sup>+</sup> μπορεί να αυξηθεί έως τα 250 mEq/24ωρο. Η απέκκριση H<sup>+</sup> μέσω της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, αντίθετα, δε μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, επειδή η ποσότητα των διηθούμενων HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> είναι σχετικά σταθερή. Εξαίρεση αποτελεί η διαβητική κετοξέωση, όπου τα διηθούμενα κετονικά ανιόντα (κυρίως το β-υδροξυβουτυρικό) δρουν ως ΡΣ των ούρων, αυξάνοντας έτσι την τιτλοποιήσιμη οξύτητα έως και 50 mEq/24ωρο. Η μέγιστη ημερήσια αποβολή H<sup>+</sup> σε σοβαρή ΜΟ ανέρχεται συνολικά στα 500 mEq.

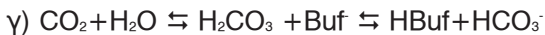
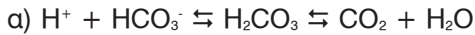
## 5. Αλληλεπίδραση των ΡΣ στην αντιρρόπηση της μεταβολικής οξέωσης

Η μεταβολή της  $[H^+]$  επηρεάζει όλα τα ΡΣ:

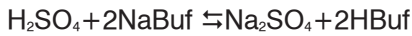
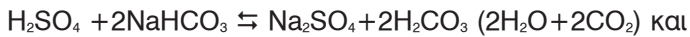
$$[H^+] = K_{a1} \times 0,03 \text{ PaCO}_2 / [HCO_3^-] = K_{a2} \times [H_2PO_4] / [HPO_4^{2-}] = K_{a3} \times [HA] / [A^-]$$

Μελετώντας λοιπόν τη μεταβολή ενός ΡΣ μπορούμε να εκτιμήσουμε και τ' άλλα ΡΣ.

Οι αλληλεπιδράσεις των ΡΣ για την εξουδετέρωση των  $H^+$  παρίστανται στις παρακάτω αντιδράσεις:

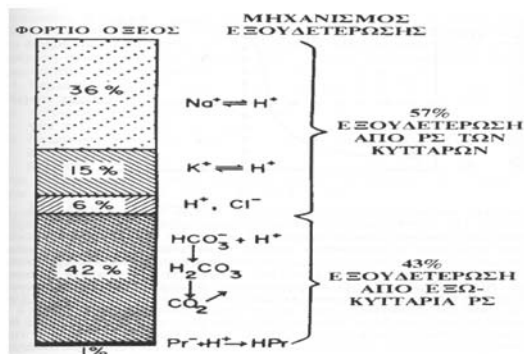


Για την αδρανοποίηση του  $H_2SO_4$  λ.χ. συμβαίνει:



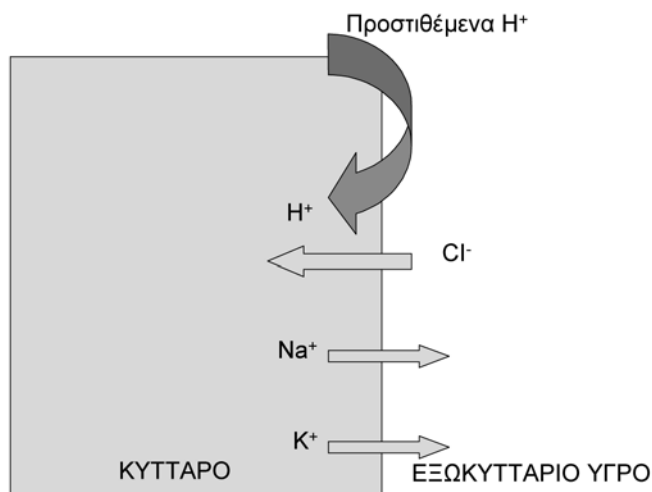
Τα ΡΣ που καταναλώθηκαν αναγεννώνται και νέα  $HCO_3^-$  παράγονται κατά την απέκκριση  $H^+$  από τους νεφρούς υπό τη μορφή τιτλοποιήσιμης οξύτητας και  $NH_4^+$ . Το 40% των φυσιολογικά παραγομένων με την τροφή  $H^+$  αδρανοποιούνται από το ΡΣ των ( $HCO_3^-/H_2CO_3$ ) του εξωκυττάριου και το υπόλοιπο 60% από τα μη διττανθρακικά ΡΣ του ενδοκυττάριου χώρου. Η ποσοστιαία συμμετοχή των ανθρακικών και μη ανθρακικών ΡΣ εξαρτάται από τη στάθμη των  $HCO_3^-$  του πλάσματος. Σε σοβαρή ΜΟ, όπου μειώνεται σημαντικά η στάθμη των  $HCO_3^-$  του πλάσματος αυξάνεται κατά πολύ ο ρόλος των μη ανθρακικών ΡΣ, επειδή τα κύτταρα και τα οστά μπορούν να διαθέσουν τεράστιες ποσότητες ΡΣ.

Στη ΜΟ, τα  $H^+$  που εισέρχονται στον εξωκυττάριο χώρο, είτε παραμένουν σ' αυτόν είτε εισέρχονται ενδοκυττάρια. Στον εξωκυττάριο εξουδετερώνονται κυρίως από τα  $HCO_3^-$  και σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα φωσφορικά και τις πρωτεΐνες του πλάσματος (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Μηχανισμός ρύθμισης ισχυρού οξέος μετά από έγχυση σε σκύλο

Τα  $H^+$  που εισέρχονται στα κύτταρα για λόγους ηλεκτρικής ουδετερότητας, είτε ακολουθούνται από  $Cl^-$  (όπως συμβαίνει στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου ρυθμίζονται από την Hb), είτε συνοδεύονται από έξοδο  $Na^+$  και  $K^+$  από τα κύτταρα και τα οστά στον εξωκυττάριο χώρο (Εικόνα 3). Η ανταλλαγή  $K^+$  με  $H^+$  μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνη υπερκαλιαιμία, αφού σε σοβαρή ΜΟ, ειδικά μετά από διάρροιες ή στη ΧΝΝ, είναι συχνή η άνοδος του  $K^+$  έως στα 6-7 mEq/L, ενώ η αντίστοιχη άνοδος του  $Na^+$ , παρ' ότι είναι 2πλάσια σε ποσότητα δεν δημιουργεί πρόβλημα, λόγω της υψηλής  $[Na^+]$ , που είναι περί τα 140 mEq/L.



**Εικόνα 3:** Επίδραση της χορήγησης  $HCl$  στα εξωκυττάρια  $Na^+$ ,  $K^+$  και  $Cl^-$ . Η είσοδος του  $H^+$  ενδοκυττάρια, είτε συνοδεύεται από είσοδο  $Cl^-$ , είτε ακολουθείται από έξοδο ενδοκυττάρια  $Na^+$  και  $K^+$  στον εξωκυττάριο χώρο. Το αντίθετο συμβαίνει όταν τα  $H^+$  αφαιρούνται από τον εξωκυττάριο χώρο.

Η αντιρρόπηση στην αύξηση της  $[H^+]$  εμφανίζεται μετά από συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Τα εξωκυττάρια ΡΣ δρουν άμεσα, τα μεσοκυττάρια μετά από 15 λεπτά τα οποία είναι απαραίτητα για την είσοδο των  $H^+$  στο διάμεσο χώρο και τα ενδοκυττάρια ΡΣ μετά από 2-4 ώρες. Η αναπνευστική αντιρρόπηση αρχίζει μετά από αρκετά λεπτά, ενώ η νεφρική την πρώτη μέρα και ολοκληρώνεται σε 5-6 μέρες (Εικόνα 4).

## 6. Βιβλιογραφία

1. Madias N, Schwarz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during chronic HCl acidosis in the dog. *J Clin Invest* 1977; 60: 1393.
2. Rose BD, Post TW. Regulation of acid-base balance. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. Eds: Rose BD, Post TW, McGraw-Hill, 2001; 325.
3. Owen OE, Licht JE, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981; 30: 510.
4. Magner PO, Robinson L, Halperin RM. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 220.
5. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991; 39: 9.
6. Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniogenesis in early stage of metabolic acidosis in man. *J Clin Invest* 1982; 69: 24.
8. Μαυροματίδης Κ. Γενικό μέρος-Οξεοβασική ισορροπία. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006, 425.
9. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777.
10. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, et al. Metabolic acidosis in advanced renal failure: Differences between diabetic and nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 892.
11. Ζηρογιάννης Π, Φατούρου Α, Τριανταφύλλης Γ. Σχέσεις νερού ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Η ρύθμιση του ισοζυγίου οξέων και βάσεων. Στο: Κλινική Νεφρολογία. Ζηρογιάννης ΠΝ, Πιερίδης ΑΜ, Διαμαντόπουλος ΑΑ, Τεχνόραμα 2005; 774.
12. Cohen RN, Felfman GM, Fernandez PC. The balance of acid, base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52 : 287.

## Θεραπεία μεταβολικής οξέωσης

Ε. Φράγκου,

Ειδικευόμενη Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Ν. Αφεντάκης,

Αν. Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) έχει ως στόχο την αντιμετώπιση της υποκείμενης διαταραχής καθώς και τη διόρθωση της οξέωσης με χορήγηση αλκαλοποιητικών διαλυμάτων.

Η θεραπεία της ΜΟ μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή που την προκάλεσε και γι' αυτό η θεραπεία της οξέωσης στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), στις νεφροσωληναριακές οξεώσεις (ΝΣΟ), στη γαλακτική οξέωση και στην κετοξέωση θα περιγραφούν ξεχωριστά (1,2).

### 1. Γενικές αρχές θεραπείας της οξέωσης

Ο στόχος της θεραπείας της ΜΟ είναι η διόρθωση του εξωκυττάρου pH. Η φυσιολογική νεφρική απάντηση στη διαταραχή αυτή είναι η αύξηση της απώλειας οξέος, κυρίως ως αμμώνιο ( $\text{NH}_4^+$ ). Έτσι, η χορήγηση αλκαλικών διαλυμάτων μπορεί να μην είναι απαραίτητη εάν η οξέωση δεν είναι σοβαρή ( $\text{pH} > 7,2$ ), εάν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και αν η υποκείμενη διαταραχή είναι υπό έλεγχο ή αναστρέψιμη.

### 2. Αλκαλοποιητικά διαλύματα

Το αλκαλοποιητικό διάλυμα που συνήθως χρησιμοποιείται είναι το  $\text{NaHCO}_3$ , το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια (ΕΦ) και από του στόματος (ros). Εναλλακτική ros θεραπεία είναι ο συνδυασμός κιτρικού  $\text{Na}^+$ , κιτρικού  $\text{K}^+$  και κιτρικού οξέος (Citrolithin), που αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στις ΝΣΟ. Σπανιότερα, χρησιμοποιείται το ανθρακικό  $\text{Na}^+$  ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (Carbicarb) στη γαλακτική οξέωση και το γαλακτικό  $\text{Na}^+$ .

Ο αρχικός θεραπευτικός στόχος στους ασθενείς με βαριά οξέωση είναι η αύξηση του pH στο 7,2 ώστε η συσταλτικότητα και η απάντηση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες να βελτιωθεί και η πιθανότητα αρρυθμογένεσης να μειωθεί (3).

Ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της οξέωσης, η ταχεία διόρθωση του pH σε

επίπεδα  $>7,2-7,25$  όχι μόνο δεν είναι απαραίτητη αλλά είναι και επικίνδυνη, αφού προκαλεί παράδοση οξέωση του ΕΝΥ και επιδείνωση των νευρολογικών διαταραχών, μετατοπίζει την καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά μειώνοντας την απόδοση οξυγόνου στους ιστούς, προκαλεί είσοδο του  $K^+$  στα κύτταρα και υποκαλιαιμία και μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω υπερφόρτωσης όγκου.

Το συνολικό έλλειμμα  $HCO_3^-$  υπολογίζεται από τον τύπο:

Συνολικό Έλλειμμα  $HCO_3^- = (24 - HCO_3^- \text{ ορού}) \times Kg \Sigma B \times 0,6$  (άνδρες) ή  $\times 0,5$  (γυναίκες) όπου 0,5 ή 0,6 του  $\Sigma B$  αντιστοιχεί στον όγκο κατανομής των  $HCO_3^-$  στον οργανισμό. Ο όγκος κατανομής αντανακλά την ολική ρυθμιστική χωρητικότητα, που περιλαμβάνει εξωκυττάρια  $HCO_3^-$ , ενδοκυττάριας πρωτεΐνες και ανθρακικό ασβέστιο των οστών (4,5). Στη βαριά οξέωση, ο εξωκυττάριας χώρος έχει σχεδόν «εκπλυθεί» από τα  $HCO_3^-$  και η εξουδετέρωση των  $H^+$  γίνεται κυρίως από τα ενδοκυττάρια και τα οστικά ρυθμιστικά διαλύματα, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής  $HCO_3^-$  στον οργανισμό να είναι 0,7 του  $\Sigma B$  αντί 0,5 ή 0,6 του  $\Sigma B$ . Ο όγκος κατανομής  $HCO_3^-$  είναι 70% όταν η  $[HCO_3^-] < 10$  mEq/L και 100% όταν η  $[HCO_3^-] < 5$  mEq/L.

Ο τύπος αυτός ισχύει μόνο σε σταθερές καταστάσεις. Εάν ο ασθενής έχει συνεχή παραγωγή οξέος (λ.χ. γαλακτική οξέωση) ή συνεχή απώλεια  $HCO_3^-$  (λ.χ. διάρροιες), οι ανάγκες του οργανισμού σε  $HCO_3^-$  αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου. Σε επίτευξη του στόχου (δηλαδή  $pH=7,2$ ) και εφόσον η υποκείμενη διαταραχή υποχώρησε, τότε η περαιτέρω χορήγηση  $HCO_3^-$  δεν είναι απαραίτητη. Η νεφρική απέκκριση της περίσσειας των  $H^+$  με τη συνοδό ανασύνθεση  $HCO_3^-$  από τους νεφρούς θα συμπληρώσει και θα ολοκληρώσει τη μεταβολική αντιρρόπιση.

### 3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Η ΜΟ και η θεραπεία της συνοδεύονται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε διαβητική κετοξέωση, σε διάρροιες και σε ΝΣΟ το ισοζύγιο  $K^+$  μπορεί να είναι αρνητικό και συνεπώς κατά τη διόρθωση της υποκείμενης διαταραχής απαραίτητη είναι η παρακολούθηση του  $K^+$  ορού και η υποκατάσταση του ελλείμματός του.

Σε γρήγορη διόρθωση της ουραιμικής οξέωσης, παρατηρείται αύξηση της δέσμευσης του  $Ca^{++}$  στα λευκώματα του αίματος, μείωση των επιπέδων  $Ca^{++}$  και πιθανά τετανία, με αποτέλεσμα η χορήγηση γλυκονικού  $Ca^{++}$  να είναι επιβεβλημένη.



## 4. Ειδικές θεραπείες

### 4.1. Θεραπεία γαλακτικής οξέωσης

Η γαλακτική οξέωση είναι μία από τις συχνότερες μορφές ενδοσσοκομειακής οξέωσης. Η πρόγνυσή της είναι εξαιρετικά δυσμενής λόγω της ταχείας υπερπαραγωγής και άθροισης μεγάλων ποσοτήτων γαλακτικού οξέος, της βαρύτητας της υποκείμενης διαταραχής και της σχετικής αναποτελεσματικότητας της θεραπείας της.

Η θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνει τη διόρθωση του υποκείμενου νοσήματος, που αποτελεί και το σημαντικότερο βήμα, τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ , τρομεθαμίνης (THAM), ανθρακικού νατρίου (Carbicarb), διχλωροξικού (DCA), κυανού του μεθυλενίου, αγγειοσυσπαστικών και σε σπάνιες περιπτώσεις την αιμοκάθαρση.

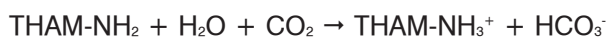
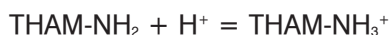
Πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της ΜΟ είναι η **θεραπεία της υποκείμενης διαταραχής**. Αφαιρώντας το ερέθισμα της παραγωγής γαλακτικού οξέος με τη θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος παρέχεται η δυνατότητα στα ρυθμιστικά συστήματα να προάγουν το μεταβολισμό του συσσωρευμένου γαλακτικού, την αναγέννηση  $\text{HCO}_3^-$  και τη διόρθωση της οξέωσης (6).

Άρα, η **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$**  ενδείκνυται μόνο στην αρχική οξεία φάση της οξέωσης. Η σοβαρή οξέωση προκαλεί ιστική υποάρδευση, αφού μειώνει την καρδιακή συσταλτικότητα λόγω μείωσης του ενδοκυττάρου pH του καρδιακού κυττάρου και η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ , σ' αυτή την περίπτωση, αυξάνει το εξωκυττάριο pH τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, βελτιώνοντας την ιστική οξυγόνωση (7). Ωστόσο, η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  μπορεί να προκαλέσει μόνο παροδική αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, γιατί το  $\text{NaHCO}_3$  δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα της περίσσειας  $\text{H}^+$ , δημιουργώντας  $\text{CO}_2$ . Λόγω της συνυπάρχουσας διαταραχής και της μειωμένης λειτουργικότητας των πνευμόνων, η περίσσεια  $\text{CO}_2$  συσσωρεύεται στο φλεβικό σύστημα προκαλώντας ιστική υπερκαπνία, ενδοκυττάρια οξέωση και συνεπώς διαταραχή του μεταβολισμού του γαλακτικού στο ήπαρ και μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα, με επιδείνωση της γαλακτικής οξέωσης. Συμπερασματικά, ένδειξη για χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  αποτελεί το αρτηριακό  $\text{pH} < 7,10-7,15$  με στόχο την επίτευξη  $\text{pH} > 7,2$  (8).

Εναλλακτικό αλκαλοποιητικό διάλυμα είναι το **Carbicarb**, που αποτελεί ισομοριακό μείγμα  $\text{NaHCO}_3$  και  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Το ανθρακικό τμήμα του Carbicarb

αναγεννά  $\text{HCO}_3^-$  από το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  μέσω της αντίδρασης  $\text{CO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons 2\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα την αποφυγή της υπερκαπνίας και της ενδοκυττάριας οξέωσης (9). Παρόλα αυτά, πειραματικά δεν έχει αποδειχθεί μείωση του μυοκαρδιακού pH, λόγω της συνεχούς παραγωγής  $\text{CO}_2$  από την υποκείμενη διαταραχή. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες στο συγκεκριμένο θέμα.

Η **τρομεθαμίνη (THAM)** είναι μία αδρανής αμινο-αλκοόλη, που δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα εξουδετερώνοντας οξέα και  $\text{CO}_2$  με την παρακάτω αντίδραση:



Λόγω της απέκκρισής της από τους νεφρούς, η THAM δεν είναι αποτελεσματική στους ανουρικούς ασθενείς. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Παρόλα αυτά, το φάρμακο έχει χορηγηθεί σε σήψη, υπερκαπνία, διαβητική κετοξέωση και ΝΣΟ. Αναφερόμενες παρενέργειες είναι η υπερκαλιαιμία, η υπογλυκαιμία και η καταστολή της αναπνοής λόγω της ταχείας αύξησης του pH και μείωσης του  $\text{CO}_2$  στο ENY (10).

Το **διχλωροξικό (DCA)** ενεργοποιεί τη δραστικότητα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, με αποτέλεσμα την οξειδωση του πυροσταφυλικού σε  $\text{H}_2\text{O}$  και  $\text{CO}_2$  και όχι σε γαλακτικό. Βελτιώνει το pH των ηπατικών κυττάρων, αυξάνει την πρόσληψη γαλακτικού από το ήπαρ και αυξάνει την καρδιακή συσταλτικότητα. Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η παράλυση μελών, ο καταρράκτης και η αυξημένη έκκριση οξαλικού στα ούρα. Δεν παρατηρείται καμία βελτίωση στην αιμοδυναμική κατάσταση και στην επιβίωση στον άνθρωπο (11).

Το **κυανούν του μεθυλενίου** είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας που αποκαθιστά τα επίπεδα  $\text{NAD}^+$  στα κύτταρα. Οξειδώνει ένα μόριο γαλακτικού σε πυροσταφυλικό. Χορηγείται εφάπαξ σε δόση 1-5 mg/KgΣΒ. Η κλινική εφαρμογή του είναι δύσκολη και τα αποτελέσματά του αμφίβολα.

Σε περιπτώσεις συγγενούς ανεπάρκειας των ενζυμικών συστημάτων μεταβολισμού του πυροσταφυλικού (πυροσταφυλική αφυδρογονάση και καρβοξυλάση) και σε γαλακτική οξέωση από νουκλεοσιδικά ανάλογα χορηγείται **θειαμίνη**, με ικανοποιητικά αποτελέσματα (12).

Σε σπάνιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται η αιμοκάθαρση με διάλυμα  $\text{NaHCO}_3$ , η οποία απομακρύνει ταυτόχρονα υγρά και γαλακτικό (13,14).

## 4.2. Θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης

Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση ινσουλίνης και την αποκατάσταση του ισοζυγίου  $H_2O$  και ηλεκτρολυτών, την άρση της υποκείμενης διαταραχής και την αποφυγή των επιπλοκών (15).

Η **ινσουλίνη** μειώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα (κυρίως μειώνοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ), μειώνει την παραγωγή και αυξάνει τον μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων (16). Αρχικά, χορηγείται δόση εφόδου με ινσουλίνη ταχείας δράσης 15-20 IU ΕΦ και στη συνέχεια συνεχής ΕΦ έγχυση με ρυθμό 7 IU/ώρα. Υψηλότερες δόσεις, όπως 50-100 IU/2ωρο, δεν προκαλούν μεγαλύτερο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα, λόγω του κορεσμού των υποδοχέων της ινσουλίνης. Διακοπή της χορήγησης της ινσουλίνης γίνεται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι  $<250$  mg/dl για την αποφυγή του εγκεφαλικού οιδήματος και όταν το χάσμα ανιόντων (XA) γίνει φυσιολογικό, γεγονός που υποδηλώνει διόρθωση της κετοξέωσης. Παρόλα αυτά, η κετοναίμια και η κετονουρία μπορεί να ανιχνεύεται για  $>36$  ώρες λόγω της καθυστερημένης απομάκρυνσης της ακετόνης και κριτήριο επιτυχούς αντιμετώπισης είναι η άνοδος του pH και των  $HCO_3^-$  στο αίμα (17,18).

Η προκαλούμενη από την υπεργλυκαιμία ωσμωτική διούρηση οδηγεί σε απώλεια  $H_2O$ ,  $Na^+$  και  $K^+$ . Στόχος της θεραπείας είναι η **αποκατάσταση του ισοζυγίου του όγκου και των ηλεκτρολυτών** χωρίς την πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος από τη μείωση της ωσμωτικότητας στο πλάσμα. Η διόρθωση του όγκου γίνεται με ισότονο διάλυμα  $NaCl$ , ώστε να διορθωθεί ταχύτερα η ωσμωτικότητα στο πλάσμα και να μειωθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης, τόσο από αραιώση, όσο και από αύξηση της διούρησης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερνατριάμια, υποκαλιαιμία και υποφωσφαταιμία) που μπορεί να προκληθούν με τη διόρθωση της οξέωσης (19,20).

Η ινσουλίνη προάγει το μεταβολισμό των κετοξέων και την αναγέννηση  $HCO_3^-$  οδηγώντας σε μερική διόρθωση της οξέωσης, αφού η απώλεια κετοξέων στα ούρα ισοδυναμεί με απώλεια  $HCO_3^-$ . Οι ενδείξεις για **θεραπεία με  $NaHCO_3$**  δεν είναι σαφείς, γιατί η χορήγηση αλκάλειος:

- α) Οδηγεί σε ταχεία αύξηση του  $CO_2$  οδηγώντας σε παράδοξη οξέωση του ENY
- β) καθυστερεί το ρυθμό διόρθωσης της κετοξέωσης και
- γ) οδηγεί σε όψιμη μεταβολική αλκάλωση.

Ορισμένες όμως κατηγορίες ασθενών θα ωφεληθούν από τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ , όπως ασθενείς με σοβαρή οξέωση ( $\text{pH} < 7,1$ ), όπου η μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα και η αγγειοδιαστολή επιδεινώνουν την ιστική αιμάτωση, ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπερκαλιαιμία και ασθενείς με σχετικά φυσιολογικό ΧΑ, όπου τα κετοξέα δεν είναι επαρκή για την αναγέννηση  $\text{HCO}_3^-$  (21).

#### 4.3. Θεραπεία αλκοολικής οξέωσης και οξέωσης παρατεταμένης νηστείας

Η αλκοολική οξέωση και η οξέωση προκαλούμενη από παρατεταμένη νηστεία διορθώνεται αυτόματα με τη **διόρθωση της υποκείμενης διαταραχής**, αφού ο μεταβολισμός των κετοανιόντων οδηγεί στην αναγέννηση  $\text{HCO}_3^-$ . Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη **χορήγηση διαλύματος  $\text{NaCl}$  και γλυκόζης**. Το διάλυμα γλυκόζης θα προκαλέσει αύξηση της ινσουλίνης και μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης, ενώ το διάλυμα  $\text{NaCl}$  θα διορθώσει το έλλειμμα όγκου (22). Στους αλκοολικούς, προηγείται της ενυδάτωσης με διάλυμα γλυκόζης η **χορήγηση θειαμίνης** σε δόση 100 mg ΕΦ ή ενδομυικά, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εγκεφαλοπάθειας Wernicke ή το σύνδρομο Korsakoff. **Χορήγηση φωσφόρου** γίνεται μόνο σε σοβαρού βαθμού υποφωσφαταιμία για την αποφυγή καρδιακής δυσλειτουργίας (23).

#### 4.4. Θεραπεία οξέωσης προκαλούμενης από σαλικυλικά

Η θεραπεία υπερδοσολογίας σαλικυλικών συνίσταται καταρχήν στη γρήγορη εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς, την **εξασφάλιση των αεραγωγών, τη σταθεροποίηση της αναπνοής και του κυκλοφορικού συστήματος**. Ακολουθεί η απομάκρυνση της ουσίας από το πεπτικό και η έναρξη ειδικής θεραπείας.

Η διασωλήνωση δεν συνιστάται. Η ασπιρίνη δρα στα αναπνευστικό κέντρο αυξάνοντας το ρυθμό των αναπνοών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ταχύπνοιας. Η προκαλούμενη αναπνευστική αλκάλωση «παγιδεύει» τα σαλικυλικά ανιόντα στο αίμα και δεν επιτρέπει τη διέλευσή τους στο ΕΝΥ. Όταν όμως η διασωλήνωση είναι απαραίτητη λόγω πρωτοπαθούς αναπνευστικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διατήρηση υψηλού ρυθμού αναπνοών και διατήρησης του  $\text{pH}$  μεταξύ 7,5 και 7,59. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής δεν μπορεί να διατηρήσει τον υψηλό ρυθμό αναπνοών που απαιτείται και

διαταράσσεται η δυνατότητα του ασθενούς για διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Η διασωλήνωση γίνεται μόνο σε ασθενείς με υποαερισμό (24).

**Οξυγόνο** χορηγείται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Η ύπαρξη οξείας αναπνευστικής βλάβης συνεπάγεται τεράστιες ανάγκες σε οξυγόνο.

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά οδηγεί σε υπόταση λόγω περιφερικής αγγειοδιαστολής. Επιθετική **χορήγηση υγρών** είναι απαραίτητη, εκτός εάν συνυπάρχει εγκεφαλικό ή πνευμονικό οίδημα. Ασθενείς υποτασικοί που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση υγρών τίθενται σε **αγγειοσυσπαστική αγωγή** (25).

**Ο ενεργός άνθρακας** απορροφά δραστικά τα σαλικυλικά. Η αρχική δόση είναι 1 gr/KgΣΒ μέχρι 50 gr pos. Στη συνέχεια, χορηγούνται 25 gr κάθε 2 ώρες για 3 δόσεις ή 50 gr pos κάθε 4 ώρες για 2 δόσεις (26).

Παρά τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, η τοξικότητα από σαλικυλικά μπορεί να προκαλέσει μείωση της γλυκόζης στο ENY. Σε ασθενείς με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης χορηγούνται 100 ml **διαλύματος γλυκόζης 50%** ανεξάρτητα από την τιμή της γλυκόζης στο πλάσμα (27).

Βασικό βήμα στην αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από σαλικυλικά είναι η **αλκαλοποίηση με NaHCO<sub>3</sub>**. Η αλκαλαιμία λόγω αναπνευστικής αλκάλωσης δεν αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση NaHCO<sub>3</sub>. Αποτελεί συχνό φαινόμενο οι ασθενείς να προσέρχονται με pH μεταξύ 7,50-7,55. Χορηγείται NaHCO<sub>3</sub> και γίνεται μέτρηση αερίων αίματος ανά 2 ώρες, ώστε να αποφευχθεί η σοβαρή αλκαλαιμία (pH>7,6). Το επιθυμητό pH των ούρων είναι 7,5-8,0, παρά το ότι είναι δύσκολο να επιτευχθεί στον ασθενή με δηλητηρίαση από σαλικυλικά (28).

Η χορήγηση της ακεταζολαμίδης δεν χρησιμοποιείται, γιατί, παρά την αύξηση της απέκκρισης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στα ούρα, προκαλεί πτώση του αρτηριακού pH και συνεπώς μετακίνηση σαλικυλικών στον εγκέφαλο.

Ενδείξεις για **αιμοκάθαρση** είναι η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, το εγκεφαλικό και πνευμονικό οίδημα, η νεφρική ανεπάρκεια, η κατακράτηση υγρών που δεν επιτρέπει τη χορήγηση NaHCO<sub>3</sub>, η συγκέντρωση σαλικυλικών στο πλάσμα >100 mg/dl και η επιδείνωση της κλινικής εικόνας παρά τη θεραπεία (29).

#### 4.5. Θεραπεία δηλητηρίασης από μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη

Στη δηλητηρίαση από μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη οι θεραπευτικές παρεμβάσεις πρέπει να γίνονται άμεσα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι αυξημένων συγκεντρώσεων των ουσιών αυτών στο πλάσμα και η αντιμετώπιση

βασίζεται μόνο στην κλινική συμπτωματολογία.

Η θεραπεία περιλαμβάνει:

α) Την **εξασφάλιση των αεραγωγών**, τη **σταθεροποίηση της αναπνοής και του κυκλοφορικού συστήματος**

β) τη **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$**  για να διορθωθεί η οξέωση και να αποφευχθεί η είσοδος των ουσιών αυτών στους ιστούς προτίμησης

γ) τη **χορήγηση φομεπιζόλης** για την αναστολή τη αλκοολικής αφυδρογονάσης (εναλλακτικό της φομεπιζόλης είναι η αιθανόλη)

δ) την **αιμοκάθαρση**, όταν τα επίπεδα των ουσιών στο αίμα είναι τοξικά, όταν υπάρχει σοβαρή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και όταν υπάρχει αποδεδειγμένη βλάβη στους ιστούς καθήλωσης των εν λόγω ουσιών

ε) τη **χορήγηση φυλλικού οξέος, θειαμίνης και πυριδοξίνης** για τη απομάκρυνση των ουσιών αυτών από μη τοξικές μεταβολικές οδούς (30).

Η μεθανόλη μεταβολίζεται σε μυρμηκικό και η αιθυλενογλυκόλη σε γλυκολικό και οξαλικό. Η οξέωση προκαλεί οξειδωση των ουσιών αυτών, με αποτέλεσμα να εισέρχονται στους ιστούς προτίμησης και να επαναροφώνται από τους νεφρούς. Το γεγονός αυτό αναστέλλεται με τη **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$** , που προκαλεί αναγωγή των ουσιών αυτών. Η αρχική δόση  $\text{NaHCO}_3$  είναι 1-2 mEq/KgΣΒ ΕΦ όταν το pH είναι <7,3. Ακολουθεί έγχυση 132 mEq  $\text{NaHCO}_3$  σε 1 L διαλύματος γλυκόζης 5% σε ρυθμό έγχυσης 250 ml/ώρα στους ενήλικες. Ο στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση του pH >7,35.

Όταν υπάρχει μεγάλη υποψία δηλητηρίασης σε συνδυασμό με ωσμωτικό χάσμα ή οξέωση ή επίπεδα μεθανόλης ή αιθανόλης >20 mg/dl, η **αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης** με τη χορήγηση φομεπιζόλης πρέπει να αρχίζει άμεσα. Η αρχική δόση εφόδου της φομεπιζόλης είναι 15 mg/KgΣΒ ΕΦ και στη συνέχεια χορηγούνται 10 mg/KgΣΒ/12ωρο (31). Σε έλλειψη φομεπιζόλης συνιστάται **θεραπεία με αιθανόλη**. Η αιθανόλη είναι δύσκολη στη δοσολογία της και τα επιθυμητά επίπεδά της είναι δύσκολο να επιτευχθούν. Η αρχική δόση εφόδου είναι 800 mg/KgΣΒ, ώστε να δημιουργηθεί σε διάλυμα γλυκόζης 5% η αναλογία 10%. Στη συνέχεια χορηγούνται 80-160 mg/KgΣΒ/ώρα σύμφωνα με τα επίπεδα αιθανόλης στον ορό. Σε χορήγηση αναστολέα της αλκοολικής αφυδρογονάσης στους ασθενείς με δηλητηρίαση με μεθανόλη συγχρηγείται φυλλικό οξύ (50 mg ΕΦ κάθε 6 ώρες), ενώ στους ασθενείς με δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη χορηγείται θειαμίνη 100 mg ΕΦ και πυριδοξίνη 50 mg ΕΦ (32).

Η **αιμοκάθαρση** αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για την ταχεία απομάκρυνση

τόσο της ίδιας της αλκοόλης όσο και των μεταβολιτών της. Ενδείξεις για αιμοκάθαρση είναι η ΜΟ ανεξάρτητα από τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, τα επίπεδα αλκοόλης  $>50$  mg/dl με εξαίρεση το  $\text{pH}<7,3$  και η ύπαρξη βλάβης στους ιστούς προτίμησης (διαταραχές όρασης, νεφρική ανεπάρκεια). Στην αιμοκάθαρση χρησιμοποιούνται φίλτρα με μεγάλη επιφάνεια, ρυθμός αιματικής ροής  $>300$  ml/min και διάλυμα  $\text{NaHCO}_3$ . Η αιμοκάθαρση θα συνεχιστεί μέχρι την επίτευξη φυσιολογικού  $\text{pH}$  και μέχρι η συγκέντρωση αλκοόλης να είναι  $<25$  mg/dl ή 5 mmol/L (33).

#### 4.6. Θεραπεία μεταβολικής οξέωσης στη χρόνια νεφρική νόσο

Στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) η ΜΟ είναι ήπια ( $\text{pH}>7,25$ ) και οι ασθενείς ασυμπτωματικοί. Η **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$**  συνήθως δεν εφαρμόζεται. Οι κίνδυνοι υπερφόρτωσης όγκου, υπέρτασης και τετανίας αποτελούν τους λόγους για τους οποίους αποφεύγεται η χορήγησή τους. Η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  είναι καλά ανεκτή στους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κατακράτηση  $\text{Na}^+$  ή κίνδυνο υπέρτασης (34). Ανεύρεση  $\text{pH}<7,3$  θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση επιπρόσθετων μηχανισμών οξέωσης (διάρροιες, υπερκαλιαιμία). Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί περιορίζουν τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  στους ασθενείς με βαριά ΜΟ ( $\text{pH}<7,2$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$   $<10-12$  mEq/L), με επίμονη υπερκαλιαιμία, καθώς και στα παιδιά, στα οποία η οξέωση καθυστερεί την ανάπτυξη. Παρόλα αυτά, υπάρχουν 3 λόγοι για τους οποίους η θεραπεία της ήπιας ΜΟ είναι επιθυμητή:

α) Το οστούν συμπεριφέρεται ως ρυθμιστικό σύστημα απελευθερώνοντας ασβέστιο και φωσφόρο στην περίσσεια  $\text{H}^+$ . Διορθώνοντας την οξέωση μειώνεται ο βαθμός του αρνητικού ισοζυγίου του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της οστεοπενίας και της ανάπτυξης νεφρικής οστεοδυστροφίας (35, 36)

β) η ουραιμική οξέωση επιδρά δυσμενώς στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών των μυών και συμβάλλει στη μείωση της μυϊκής μάζας και στη μυϊκή αδυναμία των νεφροπαθών (37)

γ) η αντιρροπιστική αύξηση της παραγωγής της  $\text{NH}_3$  ανά νεφρώνα οδηγεί σε τοπική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και σε διαμεσοσωληναριακή βλάβη (38).

Ο στόχος της θεραπείας με  $\text{NaHCO}_3$  είναι η διατήρηση της  $[\text{HCO}_3^-]>22$  mEq/L. Εάν χορηγηθούν  $\text{NaHCO}_3$ , η δόση είναι 0,5-1 mEq/KgΣΒ/24ωρο. Εναλλακτική



μέθοδος για τη διόρθωση της ΜΟ στον ασθενή υπό αιμοκάθαρση αποτελεί η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο διάλυμα. Επίπεδα μέχρι και 42 mEq/L μπορεί να είναι απαραίτητα (39).

#### **4.7. Θεραπεία μεταβολικής οξέωσης στο διαρροϊκό σύνδρομο και στην ουρητηροσιγμοειδοστομία**

Η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με διάρροια και ΜΟ βασίζεται στη σοβαρότητα των διαταραχών αυτών. Η **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$**  δεν κρίνεται σκόπιμη στη μέτρια μείωση τους, εάν το διαρροϊκό σύνδρομο είναι ελεγχόμενο και η νεφρική λειτουργία φυσιολογική. Όταν η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  είναι απαραίτητη, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στους ασθενείς με υποκαλιαιμία, γιατί με την αύξηση του pH το  $\text{K}^+$  θα εισέλθει εντός του κυττάρου και θα επιδεινωθεί η υποκαλιαιμία. Στην περίπτωση αυτή, των  $\text{NaHCO}_3$  προηγείται η **χορήγηση  $\text{KCl}$**  (40).

Η ΜΟ που προκαλείται από την ουρητηροσιγμοειδοστομία αντιμετωπίζεται με τη **χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  ή κιτρικού  $\text{Na}^+$**  (41).

#### **4.8. Θεραπεία νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ) τύπου I**

Στη διαταραχή αυτή παρατηρείται αδυναμία οξινοποίησης των ούρων, που οδηγεί στη μερική αποβολή του ημερήσιου φορτίου οξέος.

Η διόρθωση της οξέωσης επιτρέπει τη φυσιολογική ανάπτυξη του πάσχοντος και μειώνει τη δημιουργία νεφρολιθίασης (42,43) και νεφρασβέστωσης, μειώνει τις απώλειες ασβεστίου και άρα τον κίνδυνο οστεοπενίας και μειώνει τις απώλειες  $\text{K}^+$  και άρα την υποκαλιαιμία.

Ο στόχος της **θεραπείας με  $\text{NaHCO}_3$**  είναι η επίτευξη φυσιολογικής συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$ , δηλαδή 22-24 mEq/L. Χορηγείται  $\text{NaHCO}_3$  ή **κιτρικό  $\text{Na}^+$**  με δόση 1-2 mEq/KgΣΒ στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά χορηγούνται 4-6 mEq/KgΣΒ σε διαιρημένες δόσεις.

Το **κιτρικό  $\text{K}^+$**  και το κιτρικό  $\text{Na}^+$  ενδείκνυνται στην εμμένουσα υποκαλιαιμία και στη νεφρολιθίαση (44).

Στην υπερκαλαϊμική μορφή της ΝΣΟ τύπου I τα άλατα  $\text{K}^+$  πρέπει να αποφεύγονται. Σ' αυτή την περίπτωση, η θεραπεία περιλαμβάνει **δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε  $\text{Na}^+$  και χαμηλής σε  $\text{K}^+$**  σε συνδυασμό με **θειαζιδικό ή**

## διουρητικό της αγκύλης.

### 4.9. Θεραπεία νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου II

Η θεραπεία της ΝΣΟ τύπου II είναι δυσκολότερη απ' αυτή της τύπου I, γιατί εξαιτίας της μειωμένης επαναροφητικής ικανότητας των εγγύς σωληναρίων στα  $\text{HCO}_3^-$ , αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους στο αίμα αυξάνεται και η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ . Για να αποφευχθεί η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  χορηγούνται 10-15 mEq  $\text{NaHCO}_3/\text{KgSB}$ . Η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  οδηγεί σε απώλεια  $\text{K}^+$ , γιατί αυξάνει τη ροή  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στα άπω σωληνάκια. Ένα μέρος της θεραπείας με  $\text{HCO}_3^-$  πρέπει να χορηγείται ως κιτρικό  $\text{K}^+$ .

Εάν τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι αναποτελεσματικά, τότε χορηγείται θειαζιδικό διουρητικό. Η προκαλούμενη απώλεια όγκου οδηγεί σε αύξηση της επαναρόφησης  $\text{Na}^+$  και άρα  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς σωληνάκια (45).

## 5. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 628-633.
2. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis 2001; 38: 703.
3. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Engl J Med 1998; 338: 26.
4. Adroque HJ, Brensilver J, Cohen JJ, Madias NE. Influence of steady-state alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. J Clin Invest 1983; 71: 867.
5. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role of body buffers. Kidney Int 1989; 36: 747.
6. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: The case for its continued use. Ann Intern Med 1987; 106: 615.
7. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. Am J Physiol 1990; 258: C967.
8. Stacpoole PW. Lactic acidosis: The case against bicarbonate therapy. Ann Intern Med 1986; 105: 276.
9. Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acido-

- sis: Effects of sodium bicarbonate and Carbicarb. *Am J Physiol* 1990; 258: H1835.
10. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191.
  11. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled trial of dichloroacetate for the treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564.
  12. Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 733-735.
  13. Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, et al. Bicarbonate haemodialysis: An adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated with metformin. *Intensive Care Med* 1987; 13: 383.
  14. Heaney D, Majid A, Junor B, et al. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046.
  15. Barrer EJ, DeFronzo RA. Diabetic ketoacidosis: Diagnosis and treatment. *Hosp Pract (Off Ed)* 1984; 19(4): 89.
  16. Narins RG, Jones ER, Stom MC, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 1982; 72: 496.
  17. Page MM, Alberti KG, Greenwood R, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose insulin infusion. *Br Med J* 1974; 2: 687.
  18. Sulway MJ, Malins JM. Acetone in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1970; 2: 736.
  19. Androque HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme fluid deficit. *JAMA* 1989; 262: 2108.
  20. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399.
  21. Morrias LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836.
  22. Levy LJ, Duga J, Girgis M, Gordon EE. Ketoacidosis associated with alcoholism in nondiabetic subjects. *Ann Intern Med* 1973; 78: 213.
  23. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis. The role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med* 1978; 138: 67.
  24. Greenberg MI, Hendrickson RG, Hofman M. Deleterious effects of endotracheal intubation in salicylate poisoning. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 583.

25. Leatherman JW, Schmitz PG. Fever, hyperdynamic shock, and multiple-system organ failure. A pseudo-sepsis syndrome associated with chronic salicylate intoxication. *Chest* 1991; 100: 1391.
26. Barone JA, Raia JJ, Huang YC. Evaluation of the effects of multiple-dose activated charcoal on the absorption of orally administered salicylate in a simulated toxic ingestion model. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 34.
27. Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. *J Clin Invest* 1970; 49: 2139.
28. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 1.
29. Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 1988; 33: 735.
30. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309.
31. Batistella M. Fomepizole as an antidote for ethylene glycol poisoning. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1085.
32. 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.
33. Youssef GM, Hirsch DJ. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 509.
34. Husted FC, Nolph KD, Maher JF.  $\text{NaHCO}_3$  and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1975; 56: 414.
35. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36: 1112.
36. Graham NA, Hoenich NA, Tarbit M, et al. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627.
37. Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991; 40: 779.
38. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and comple-

ment component C<sub>3</sub>. J Clin Invest 1985; 76: 667.

39. Oettinger CW, Oliver JC. Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with a high bicarbonate dialysate. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1804.

40. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. N Engl J Med 1995; 332: 725.

41. Mudy AR. Metabolic complications of urinary diversion. Lancet 1999; 353: 1813.

42. Coe FL, Parks JH. Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. Ann Intern Med 1980; 93: 60.

43. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. N Engl J Med 1982; 307: 217.

44. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC. Prevention of renal calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. J Urol 1985; 134: 20.

45. Donckerwolcke RA, van Stekelenberg J, Tiddens HA. Therapy of bicarbonate-losing renal tubular acidosis. Arch Dis Child 1970; 45: 774.

## Συντμήσεις

ANP	Νατριουρητικό πεπτίδιο
ARDS	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων
ATP	Αδενοσιντριφωσφορικό οξύ
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane factor
DCA	Διχρωροξικά
2,3-DPG	2,3-Διφωσφορο-γλυκερινικό οξύ
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Hb	Αιμοσφαιρίνη
MIA	Malnutrition inflammation atherosclerosis
NAD <sup>+</sup>	Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
NSADs	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
PaCO <sub>2</sub>	Μερική πίεση CO <sub>2</sub>
PaO <sub>2</sub>	Μερική πίεση O <sub>2</sub>
pKa	Σταθερά διαστάσεως
Pos	Από το στόμα
Posm	Ωσμωτική πίεση πλάσματος
PTH	Παραθορμόνη
THAM	Τρομεθαμίνη
UxA	Χάσμα ανιόντων ούρων
VA	Κυψελιδικός αερισμός
VCO <sub>2</sub>	Συνολική παραγωγή CO <sub>2</sub>
AΘΓ	Αιθυλενογλυκόλη
AK	Αιμοκάθαρση
α-MEA	Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό σύστημα
ΓΟ	Γαλακτική οξέωση
ΔHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Δέλτα διττανθρακικών
ΔΚΟ	Διαβητική κετοξέωση
ΔΡΠ	Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος
ΔΧΑ	Δέλτα χάσματος ανιόντων

## Συντμήσεις

---

ΕΔΥ	Ενδοκυττάριο υγρό
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΕΝΧ	Ενδοκυττάριος χώρος
ΕΞΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΞΧ	Εξωκυττάριος χώρος
ΕΦ	Ενδοφλέβια
ΚΑ	Καρβονική ανυδράση
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
ΟΒ	Οξεοβασική
ΟΒΙ	Οξεοβασική ισορροπία
ΡΑΑ	Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΡΣ	Ρυθμιστικά συστήματα
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΚΛ	Σαλικυλικά
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΥΥΣ	Υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό σύνδρομο
ΧΑ	Χάσμα ανιόντων
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΑ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΧΩ	Χάσμα ωσμωλίων
ΩΧ	Ωσμωτικό χάσμα



## Ευχαριστίες

---

Η Οργανωτική Επιτροπή του 1<sup>ου</sup> Σεμιναρίου "Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας - Μεταβολική οξέωση", ευχαριστεί θερμά τις παρακάτω εταιρείες για την οικονομική τους υποστήριξη και συμμετοχή ως χορηγοί στο Σεμινάριο:

**ARITI A.E.**

**DEMO S.A.**

**DIOPHAR A.E.**

**GENZYME ΕΛΛΑΣ Ε.Π.Ε**

**ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.**

**HOSPAL HELLAS - a Gambro group company**

**LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

**MEDICAL PRODUCTS LTD**

**MEDISPES AEBE**

**NEPHROTECH A.E.**

**ΟΜΙΚΡΟΝ ΜΕΝΤΙΚΑΛ Α.Ε.**

**ROCHE HELLAS A.E.**

**VERMA DRUGS ABE**

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
"Υγρών Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας"

1<sup>ο</sup> Σεμινάριο  
"Εισαγωγικές έννοιες οξεοβασικής ισορροπίας - Μεταβολική Οξέωση"

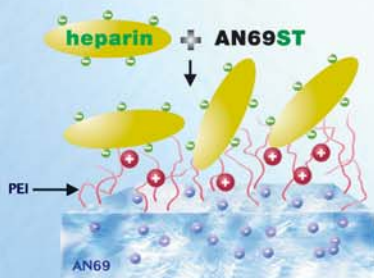
28 - 29 Σεπτεμβρίου 2007  
Πνευματικό Κέντρο Δήμου Πτολεμαΐδας

Advancing therapies

# High bleeding risk patient and **AN69ST** membrane

AN69 surface treatment allows significant binding of heparin during hemodialyzer priming.

This binding is carried out via ionic bonds between the free negative charges of the heparin molecules and the free positive charges of the biopolymer grafted onto the AN69 membrane.



## BINDING HEPARIN ONTO AN69ST

Simply prime the extracorporeal circuit with heparinized saline solution (5000 IU/l), resulting in approximately 1000 IU/m<sup>2</sup> of heparin being adsorbed onto the AN69ST membrane.

This allows patient systemic heparinization to be reduced or even eliminated.

Treating patients at risk for bleeding has always been a major concern; the clinical status of these specific patients requires adapted procedures - frequent rinsing, regional anticoagulation, predilution...

- which heavily affect the workload of the Dialysis Unit.

We propose a different therapeutic approach by using the AN69ST membrane, without patient systemic heparinization. This means:

- a simplified procedure
- reduction in nursing staff workload
- improved patient comfort
- an effective dialysis session, as measured by Diascan.

Other patients can also benefit from reduced heparin dose administration. Heparin side-effects such as hyperlipidemia, osteoporosis... could then be decreased in the short-, mid- and long-term.

## REDUCE SYSTEMIC HEPARINIZATION

### Effective bleeding or risk of bleeding

- Patients presenting with:
  - Cerebral vascular accident
  - Gastrointestinal disease
  - Pericarditis
- Pre/post surgery patients
- Others...

AN69ST offers the possibility to perform heparin-free or heparin-less hemodialysis, as demonstrated by recent clinical studies.

#### Heparin-less hemodialysis

S. Lavaud et al., Nephrol. Dial. Transplant (2003) 18 : 2097-2104.

#### Heparin-free hemodialysis

E. Canivet, J. Chanard et al., J. Am. Soc. Nephrol. 14,728A, ASN Congress, Nov. 12-17, 2003, San Diego, CA, USA.  
W. Arkouche et al., J. Am. Soc. Nephrol. 12,261A, ASN/ISN Congress, Oct. 10-14, 2001, San Francisco, CA, USA.  
C. Tielemans et al., J. Am. Soc. Nephrol. 12,277-278A, 2001/ASN/ISN Congress, Oct. 10-14, 2001, San Francisco, CA, USA.

**HOSPAL**

HOSPAL HELLAS – a Gambro group company  
Οδός Μετόχι – Θέση Λιαγκέριζα – 194 00 – ΚΟΡΩΠΙ – Τ.Θ. 361  
Τηλ. 210 6621360 – Fax. 210 6621361

ΕΜΠΟΡΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ  
ΑΡΤΛΑΙΦ Α.Ε. Τηλ. 210 6621365 – Fax. 210 6621363  
Email: hospal.hellas@hospal.com  
www.hospal.com – www.an69st.com



Με το βλέμμα στο μέλλον

## Για έλεγχο του φωσφόρου χωρίς εναπόθεση μετάλλων

**Περιήληψη του προϊόντος Renagel® 800mg** επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία. **Δραστική ουσία:** sevelamer. Υπόκειται σε ιατρική συνταγή. **Σύνθεση:** Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg sevelamer. Κάθε δισκίο περιέχει επίσης πυρίτιον, κολλοειδές άνυδρο και στεατικό οξύ. Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει υπρομελλόζη και διακετυλικά μονογλυκερίδια. Η μελάνη της εκτύπωσης περιέχει μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη και υπρομελλόζη. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Renagel® ενδείκνυται για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Το Renagel® πρέπει να χρησιμοποιείται εντός του πλαισίου μίας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει συμπληρώματα ασβεστίου, 1,25 – διυδροξύ Βιταμίνη D3 ή ένα από τα ανάλογά της, για τον έλεγχο της εξέλιξης της νεφρικής οστεοδυστροφίας. **Αντενδείξεις:** Υποφωσφαταιμία ή απόφραξη του εντέρου. Υπερεισθησία στο sevelamer ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος. **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε μία μελέτη παράλληλου σχεδιασμού που περιελάβε 202 ασθενείς με διάρκεια θεραπείας 52 εβδομάδες, οι συχνότερα εμφανιζόμενες (≥5% των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το Renagel®, αφορούσαν όλες στην κατηγορία του οργανικού συστήματος των γαστρεντερικών διαταραχών. Τα δεδομένα που σχετίζονται δυνητικώς ή πιθανώς με το Renagel® από τη μελέτη αυτή και από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 384 ασθενείς, κατατάσσονται με βάση τη συχνότητά τους ως ακολούθως. **Γαστρεντερικές διαταραχές:** (Πολύ συχνές) ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία και (συχνές) μετεωρισμός. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** (Πολύ συχνές) κεφαλαλγία. **Αγγειακές διαταραχές:** (Πολύ συχνές) υπόταση, υπέρταση. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** (Πολύ συχνές) άλγος. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** (Πολύ συχνές) κνησμός και (συχνές) εξάνθημα. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** (Συχνές) φαρυγγίτιδα. Το ποσοστό αναφοράς ταξινομείται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο 5ου Σταδίου και δεν αποδίδονται απαραίτητα στο Renagel®. **Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:** Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, κατά την αγωγή με το Renagel® έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ασθενών με εντερική απόφραξη και ειλεό/υποειλεό. **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:** Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Ολλανδία. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** 1<sup>η</sup> Ιουνίου 2007.

### Παραπομπές

1. Renagel® Περιήληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, εγκεκριμένη την 1<sup>η</sup> Ιουνίου 2007 από την Ευρωπαϊκή Ένωση.
2. Data on file, Genzyme Corp.

genzyme  
Renal

Genzyme Ελλάς Ε.Π.Ε.  
Λεωφ. Βουλιαγμένης 599  
164 52, Αργυρούπολη, Αθήνα  
www.genzyme.com  
Τηλ: 210 - 9949270, 80, 90  
Fax: 210 - 9944062

Renagel®  
(sevelamer)  
Right from the start™