

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

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Πως εξελίσσεται η επιδείνωση της ΧΝΝ
3. Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας φυσιολογικά
4. Παθογένεια της οξέωσης
5. Κλινική εικόνα
6. Θεραπεία
7. Συμπέρασμα
8. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

Υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ του ελαττωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της ελαττωμένης συγκέντρωσης διττανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ) στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της απώλειας νεφρών και της επηρεασμένης αμμωνιογένεσης, κατάσταση γνωστή ως μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση εγκαθίσταται λόγω της ελαττωμένης ικανότητας των νεφρών να συνθέσουν αμμωνία ( $\text{NH}_3$ ) και να εκκρίνουν ιόντα  $\text{H}^+$ .

Είναι γνωστό ότι όταν ένας ασθενής εμφανισθεί με ΧΝΝ, το πρωτοπαθές αίτιο δεν είναι πάντοτε σαφές. Αυτό που έχει όμως πραγματική σημασία παθοφυσιολογικά είναι η διαδικασία της συνεχούς εξέλιξης της ΧΝΝ.

Η ΧΝΝ εξελίσσεται **διαμέσου** της υπερτροφίας των νεφρών που περιλαμβάνει ένα κύκλο κυτταρικής διαφοροποίησης, φλεγμονής, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αυξημένων μεταβολικών αναγκών, ιστικής υποξίας και οξέωσης.

**Η αδυναμία** αποβολής ικανής ποσότητας  $\text{NH}_4^+$  οδηγεί στην κατακράτηση ιόντων  $\text{H}^+$  και την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης.

Ο ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ ενισχύεται από μία σειρά πειραματικών μελετών όπου υπονοείται ο απευθείας ρόλος της μεταβολικής οξέωσης **στη** νεφρική βλάβη **διαμέσου** μιας σειράς μηχανισμών.

Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  είναι μία θεραπευτική επιλογή εύκολη, οικονομική και χωρίς σοβαρές παρενέργειες.

## 1. Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) επηρεάζει το 10-16% του πληθυσμού Παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που τη στιγμή της διάγνωσης έχουν σοβαρού βαθμού **έκπτωση της** νεφρικής λειτουργίας και σημαντική λευκωματουρία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ **καταλήγουν** πριν φθάσουν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχοντας αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με την σοβαρότητα της ΧΝΝ<sup>1,2</sup>. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από μεταanalύσεις μελετών από το *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, που κατέδειξαν ότι χαμηλός eGFR και πρωτεϊνουρία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιδείνωσης της ΧΝΝ και κατάληξης σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου υπό θεραπεία υποκατάστασης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>3</sup>.

Παράλληλα, υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ του ελαττωμένου **υπολογιζόμενου** ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) και της ελαττωμένης συγκέντρωσης διττανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ) στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της απώλειας νεφρών και της επηρεασμένης αμμωνιογένεσης, κατάσταση γνωστή ως μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση εγκαθίσταται **εξαιτίας** της ελαττωμένης ικανότητας των νεφρών να συνθέσουν αμμωνία ( $\text{NH}_3$ ) και να εκκρίνουν ιόντα  $\text{H}^+$ . Η παραπάνω διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας έχει δυσμενείς συνέπειες στη σύνθεση των πρωτεϊνών, τον οστικό και **το** μυϊκό μεταβολισμό **διαμέσου** αρνητικού ισοζυγίου αζώτου και οδηγεί σε **υποθρεψία**, απώλεια μυϊκής μάζας και μυϊκή αδυναμία. Με **μία** σειρά πολύπλοκων μηχανισμών όπου εμπλέκονται πολλά βιολογικά μονοπάτια, η περίσσεια οξέος επηρεάζει **το** μεταβολισμό της βιταμίνης D και οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων τύπων νεφρικής οστικής νόσου.

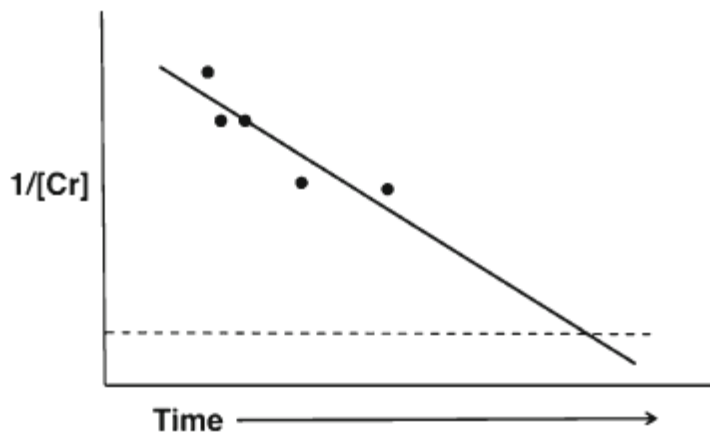
## 2. Πως εξελίσσεται η επιδείνωση της ΧΝΝ

**Φάσεις και κλινική πράξη** Η ΧΝΝ **εξελίσσεται** μέσω 3 φάσεων: α) μία αρχική «εισβολή» ενός «τοξικού» παράγοντα προκαλεί, β) την ενεργοποίηση μηχανισμών «επιδιόρθωσης» της βλάβης που δημιουργείται, οι οποίοι μηχανισμοί πολλές φορές όχι μόνο δεν βοηθούν αλλά προκαλούν και περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Όσο περισσότεροι νεφρώνες χάνονται γ) οι υπόλοιποι αντιδρούν στην επηρεασμένη συνολικά νεφρική λειτουργία με αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας τους, οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν καθοριστικές για την επιβίωση των εναπομειναντων νεφρώνων. Οι τρεις παραπάνω φάσεις μπορεί να καλύπτουν η μία την άλλη χρονικά κατά διαστήματα, οι μηχανισμοί τους όμως είναι απόλυτα διακριτοί. Είναι γνωστό ότι όταν ένας ασθενής εμφανιστεί με ΧΝΝ, το πρωτοπαθές αίτιο δεν είναι **πάντοτε** σαφές. Αυτό που έχει όμως πραγματική σημασία παθοφυσιολογικά είναι η διαδικασία της συνεχούς εξέλιξης της ΧΝΝ<sup>4</sup>.

Ανοίγοντας μία παρένθεση, για να συνδέσουμε **τη** φυσιολογία με **τη** σύγχρονη κλινική πράξη και παρατήρηση είναι σωστό να τονιστεί ότι μέχρι σήμερα υπάρχει περιορισμένος αριθμός προοπτικών μελετών παρατήρησης ειδικά **σχεδιασμένων** ώστε να εστιάζουν **στη** φυσική εξέλιξη της ΧΝΝ<sup>5</sup>. Πέραν του περιορισμένου αριθμού τους, παρουσιάζουν αισθητές διαφορές στα κριτήρια ένταξης των ασθενών, στις πληροφορίες που συλλέγονται και στον τρόπο που αξιολογούνται τα όποια αποτελέσματα. Οι κύριοι στόχοι των διαφόρων μελετών μπορούν να συνοψιστούν **στη** σχέση ΧΝΝ με την καρδιαγγειακή νόσο, στην περιγραφή εξέλιξης της ΧΝΝ, στην αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου και **στο** ρόλο της οστικής νόσου σε στάδια ΧΝΝ πριν την ένταξη σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης<sup>2,5</sup>.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες με εστίαση σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΧΝΝ, ως αποτέλεσμα του ρυθμού επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας με ή χωρίς λευκωματουρία<sup>2,5</sup>. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στο στάδιο της ΧΝΝ. Υπάρχει όμως μία βασική διαφορά, ενώ το στάδιο της ΧΝΝ από μόνο του ορίζει ένα βαθμό κινδύνου, μεγαλύτερη προγνωστική αξία φαίνεται να έχει ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με την παρουσία ή όχι λευκωματουρίας<sup>6</sup>.

Μελετητές έχουν παρατηρήσει ότι ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι μάλλον γραμμικός (linear) (Εικ. 1). Η παρατήρηση αυτή στην πράξη σημαίνει ότι υπάρχει ένα βιολογικό μονοπάτι διαμέσου του οποίου η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι αναπόφευκτη.



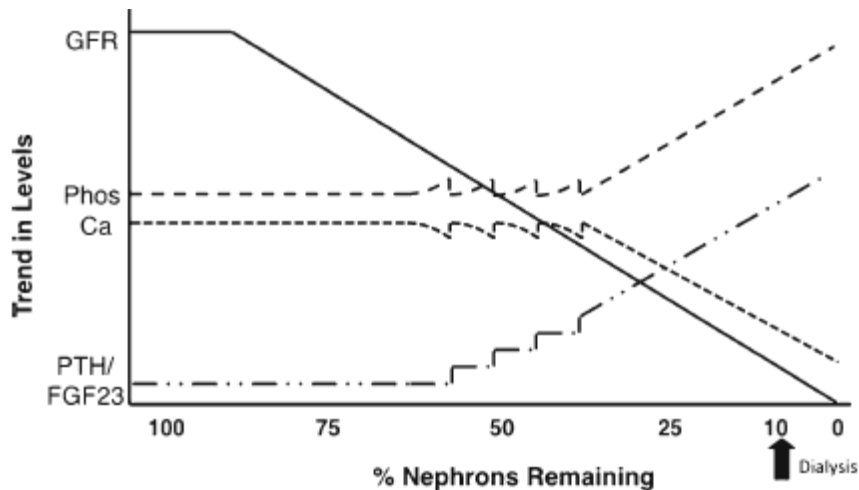
**Εικόνα 1:** Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας έχει γραμμικό χαρακτήρα καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται (δεδομένα από το άρθρο Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;29:193-202)

Όλα μάλιστα τα γεγονότα τα οποία επηρεάζουν ή εμπλέκονται στο μονοπάτι αυτό αναπαραγάγουν τον ίδιο φαύλο κύκλο της νεφρικής ανεπάρκειας. Η απάντηση στη νεφρική επιδείνωση διαμέσου υπερδιήθησης και υπερτροφίας των υπόλοιπων λειτουργώντων νεφρών οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η πολυπλοκότητα της νεφρικής λειτουργίας υποστηρίζει τη θεωρία ότι καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται διάφορες δυνάμεις, εντός και εκτός νεφρού, με αντίρροπες δράσεις επηρεάζουν το ρυθμό επιδείνωσης. Η βασική αρχή είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, δηλαδή καθώς τμήμα του νεφρικού ιστού χάνει τη λειτουργικότητά του, ορμονικοί μηχανισμοί «φορτώνουν» με περισσότερο έργο τον υπόλοιπο νεφρικό ιστό. Σε επίπεδο του κάθε μεμονωμένου νεφρώνα η στενή ανατομική σχέση μεταξύ σπειραματικού και σωληναριακού αγγειακού δικτύου, υποστηρίζει τη διατήρηση της σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας μέσω της οποίας η διήθηση και η επαναρρόφηση συνδέονται άρρηκτα, παρατήρηση η οποία θα μας χρειαστεί αργότερα.

**Απώλεια νεφρών στην παθογένεση της ουραιμίας** Μία απλή και κατατοπιστική εικόνα (Εικ. 2) για το πώς η επιδίωξη για διατήρηση αυτής της ισορροπίας οδηγεί στην εγκατάσταση της ουραιμικής συνδρομής έχει προταθεί από τους Bricker και συν.<sup>7,8</sup>. Μετά από ένα διάστημα, οι νεφρώνες από το νεφρό που συνεχίζουν να λειτουργούν, αφού έχουν υπερτραφεί, αδυνατούν να «υποκαταστήσουν» περαιτέρω την απώλεια νεφρών και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης προοδευτικά αρχίζει να μειώνεται. Σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο,

τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) και τα ελαττωμένα ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ενεργοποιούν την αύξηση της παραθορμόνης (PTH), η οποία με τη σειρά της επαναφέρει τα επίπεδα  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{PO}_4^{3-}$  εντός φυσιολογικών ορίων. Αυτό βέβαια ισχύει μέχρι να εξαντληθεί η ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν  $\text{PO}_4^{3-}$ , γιατί μετά το  $\text{PO}_4^{3-}$  και η PTH παραμένουν υψηλά και το  $\text{Ca}^{2+}$  χαμηλά. Το αξιοσημείωτο είναι ότι η «λειτουργούσα» νεφρική μάζα προσοδευτικά δεν μπορεί να υλοποιήσει την ομοιόσταση του οργανισμού, αλλά τα ορμονικά σήματα συνεχίζουν να εκπέμπονται με αρνητικές συνέπειες όμως τόσο για το νεφρό, όσο και για όλο τον οργανισμό.



**Εικόνα 2:** Μετά από ένα διάστημα, οι νεφρώνες από το νεφρό που συνεχίζουν να λειτουργούν, αφού έχουν υπερτραφεί, αδυνατούν να «υποκαταστήσουν» περαιτέρω την απώλεια νεφρώνων και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης προσοδευτικά αρχίζει να μειώνεται. Αυτό έχει ως συνέπεια την διαταραχή του ισοζυγίου των επιπέδων  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  και PTH. (δεδομένα από το άρθρο Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". N Engl J Med 1972; 286:1093–1099).

**Δομικές αλλαγές** Έχει αναφερθεί ότι η απώλεια νεφρώνων είναι αποτέλεσμα της αρχικής «εισβολής» ενός «τοξικού» παράγοντα. Αυτός ο παράγοντας μπορεί να στοχεύσει, είτε στο σπείραμα, είτε στο σωληνάριο. Η σπειραματική βλάβη μπορεί να αρχίσει και να εξελιχθεί στη βάση φλεγμονής, θρομβογένεσης, πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας του ποδοκυττάρου, αγγειακής βλάβης ή και συνδυασμού όλων των παραπάνω παραγόντων, όπως συμβαίνει στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς ο παραπάνω «τραυματισμός» μπορεί να προκαλέσει απώλεια νεφρώνων. Μία πιθανή θεωρία θέλει την απώλεια του ποδοκυττάρου να οδηγεί στην απογύμνωση του σπειράματος από τριχοειδή, τη δημιουργία συμφύσεων του ενδοθηλίου με την κάψα του Bowman, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει την έξοδο των πρωτεϊνών του πλάσματος στον περισπειραματικό χώρο, με τελικό αποτέλεσμα την φλεγμονή και την ινωδογένεση.

Εναλλακτικά η βλάβη μπορεί να αρχίσει από το σωληνάριο ή το διάμεσο χώρο. Τραυματισμός των σωληναριακών κυττάρων ισχαιμικής, τοξικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας σε βαθμό που δε μπορούν να αναγεννηθούν είναι το πιο συνηθισμένο σενάριο. Σ' αυτή την περίπτωση τα σπειράματα συνιστούν μεταβατικές μορφές μέχρι την πλήρη απώλεια των νεφρώνων?

**Υπερτροφία των νεφρώνων ως παράγοντας επιδείνωσης της ΧΝΝ** Σ' αυτό το «παιχνίδι» εξελισσόμενης απώλειας νεφρώνων, οι υπόλοιποι λειτουργούντες νεφρώνες πρέπει για να

ανταποκρίθουν στο έργο τους, είτε να αυξήσουν την δραστηριότητα τους, είτε τη μάζα τους. Σε πειραματική μοντέλα με ετερόπλευρη νεφρεκτομή η υπερδιήθηση των λειτουργόντων σπειραμάτων αρχίζει μέσα σε ώρες. Βασικός μεσολαβητής της παραπάνω διαδικασίας είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το οποίο ρυθμίζει τόσο την αιμοδυναμική του φαινομένου, όσο και την αντιδραστική κυτταρική υπερτροφία και υπερπλασία. Η αυξημένη σπειραματική διήθηση πρωτεϊνών του πλάσματος οδηγεί σε διαμεσοσωληναριακή βλάβη. Μία σειρά από εξηγήσεις έχουν δοθεί για το παραπάνω φαινόμενο, συμπεριλαμβανομένης και της **ύπαρξης** στην περιοχή βιολογικά δραστικών ουσιών που προκαλούν φλεγμονή και οξειδωση. Σε κάθε περίπτωση, είτε πρόκειται για σπειραματική, είτε για σωληναριακή βλάβη η ΧΝΝ εξελίσσεται **διαμέσου** της υπερτροφίας των νεφρώνων που περιλαμβάνει ένα κύκλο κυτταρικής διαφοροποίησης, φλεγμονής, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αυξημένων μεταβολικών αναγκών, ιστικής υποξίας και οξέωσης. Όλες οι παραπάνω απαντήσεις στην απώλεια λειτουργικών νεφρώνων συμβάλλουν η καθεμία με τον τρόπο της στην εξέλιξη της ΧΝΝ<sup>10</sup>.

### 3. Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας φυσιολογικά

Στο φυσιολογικό άνθρωπο η καθημερινή παραγωγή και κατανάλωση οξέων και βάσεων πρέπει να είναι σε ισορροπία με την **έκκρισή** τους, ώστε να επιτυγχάνεται μία αυστηρή ρύθμιση της οξύτητας των βιολογικών υγρών. Ο μέσος άνθρωπος παράγει περίπου 1 mEq μη πτητικά οξέα ανά **kg σωματικού** βάρους σώματος την ημέρα. Ένας από τους βασικούς ρόλους του νεφρού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, αποβάλλοντας την ίδια ποσότητα οξέος με **αυτή** που παράγεται σε περιοχές του οργανισμού εκτός νεφρού. Οι νεφροί το κατορθώνουν αυτό «διεκδικώντας-ανακτώντας» την ποσότητα των **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** που φιλτράρεται από **τη** μία, και από την άλλη αναπαράγοντας βάσεις με την αποβολή αμμωνίου και **πιπλοποιησίων** οξέων<sup>4</sup>.

### 4. Παθογένεια της οξέωσης

**Εισαγωγή-Επιδημιολογία** Μία σημαντική λειτουργία του νεφρού είναι η αμμωνιογένεση. Η αμμωνία παράγεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο από γλουταμίνη σε υψηλό ποσοστό. Η μισή περίπου ποσότητα της νεφρικής παραγωγής NH<sub>3</sub> απομακρύνεται **διαμέσου** των νεφρικών φλεβών, ενώ η υπόλοιπη μέσω της διούρησης.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στα πρώτα στάδια της νόσου και με αυξημένο στα πιο προχωρημένα<sup>11</sup>. Ο μηχανισμός είναι η επηρεασμένη νεφρική παραγωγή **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** με ταυτόχρονη ελαττωμένη απορρόφηση τους στην πρώτη περίπτωση, χωρίς, στη δεύτερη και κατακράτηση ιόντων H<sup>+</sup> και στις δύο<sup>12</sup>. Η αποβολή αμμωνίου (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) αρχίζει να ελαττώνεται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) πέσει κάτω από 40-50 ml/min.

Ο Widmer και συν.<sup>13</sup> μελέτησαν το παραπάνω φαινόμενο ήδη από το 1979, όπου έχοντας δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών με διαφορετικό βαθμό επηρεασμού της νεφρικής λειτουργίας τους συνέκριναν με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αρχόμενη νεφρική βλάβη.

Οι ασθενείς με ήπια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είχαν σημαντικά ελαττωμένα ποσά **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** σε σχέση με τους υπόλοιπους. Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι η πτώση του CO<sub>2</sub> ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την άνοδο στην τιμή της κρεατινίνης (Cr) και συσχετιζόταν με αύξηση των μη μετρήσιμων ανιόντων ιδιαίτερα στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο. Τα επίπεδα του χλωρίου (Cl<sup>-</sup>) παρέμειναν σταθερά.

Ο Hakim και συν.<sup>14</sup> παρατήρησαν μικτές διαταραχές μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό και αυξημένο χάσμα ανιόντων ήδη από τα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. Διαφορές στη δίαιτα ή στην απορρόφηση οργανικών ή ανόργανων ανιόντων μπορεί να ευθύνεται για το χαμηλό χάσμα ανιόντων στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Το χάσμα ανιόντων μπορεί να επηρεαστεί από τη συγκέντρωση κατιόντων όπως  $Ca^{2+}$ , μαγνήσιο ( $Mg^{2+}$ ) και παραπρωτείνες<sup>15</sup>. Η ΧΝΝ με σοβαρή διαμεσοσωληναριακή βλάβη συνήθως συνοδεύεται με σοβαρή οξέωση από τα πρώτα στάδια της νόσου<sup>16</sup>.

**Μηχανισμός βλάβης** Η ελαττωμένη νεφρική μάζα είναι το αίτιο της μεταβολικής οξέωσης αφού οι εναπομείναντες λειτουργικοί νεφρώνες αδυνατούν να απομακρύνουν το καθημερινό φορτίο οξέος με την αμμωνιογένεση. Η νεφρική σωληναριακή παραγωγή  $NH_4^+$  ενεργοποιείται από την ενδοκυττάρια οξέωση. Όταν το συστηματικό φορτίο οξέος είναι ήπια αυξημένο, η ισορροπία αποκαθίσταται με αύξηση στην παραγωγή  $NH_4^+$ .

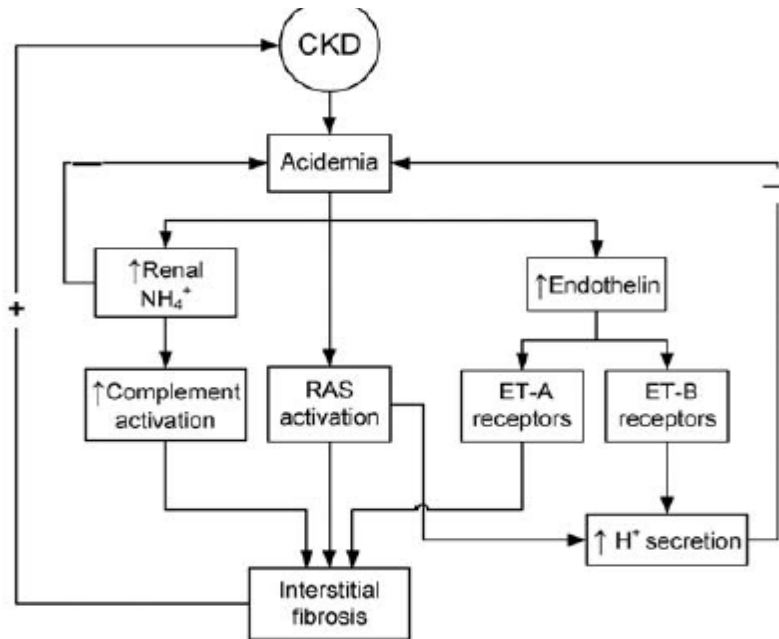
Αποτυχία στην ικανότητα αποβολής ικανής ποσότητας  $NH_4^+$  οδηγεί στην κατακράτηση ιόντων  $H^+$  και τη ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Ελαττωματική αποβολή  $NH_4^+$  (εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο) ή ιόντων  $H^+$  (άπω εσπειραμένο σωληνάριο, **εμβόλιμα κύτταρα τύπου α**) μεταφράζεται σε νεφρική σωληναριακή οξέωση.

Παράλληλα η υπερκαλιαιμία προκαλεί ενδοκυττάρια αλκάλωση και τα ιόντα  $H^+$  ανταγωνίζονται το  $K^+$  στην αντλία  **$Na^+-2Cl^-K^+$**  που βρίσκεται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ελατώνοντας την εκροή  $NH_4^+$  στο αθροιστικό σωληνάριο. Όπως τονίστηκε αρχικά η αμμωνιογένεση από κάθε νεφρώνα αυξάνεται ως **αντιροσπιτική** ενέργεια της ελάτωσης του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων. Η παραγωγή  $NH_4^+$  ανά νεφρώνα αυξάνεται αλλά η συνολική αμμωνιογένεση ελαττώνεται. Η ελαττωμένη αποβολή  $NH_4^+$  στα ούρα αντικατοπτρίζει την ελαττωμένη πρόσληψη γλουταμίνης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και την ελαττωμένη μετέπειτα παραγωγή  $NH_4^+$  και  $HCO_3^-$  από **α-κετογλουταρικό**<sup>17</sup>. Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης είναι η απώλεια  $HCO_3^-$  **εξαιτίας** ελαττωμένης απορρόφησης, με την απομάκρυνση των  $HCO_3^-$  σε ουραιμικούς ασθενείς να είναι μεταξύ 4,25 και 17,65%, ο υπορενιναϊμικός υποαλδοστερονισμός<sup>18</sup> και η επηρεασμένη **οξινοποίηση** των ούρων στον άπω νεφρώνα<sup>19</sup>.

**Σχέση της οξέωσης με την εξέλιξη της ΧΝΝ** Είναι κοινή γνώση ότι διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στην εξέλιξη της ΧΝΝ και ιδιαίτερα στην αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης **στη** ΧΝΝ μπορεί να έχει ρόλο στην επιδείνωση της λευκωματουρίας, **τη** βαρύτητα της διαμεσοσωληναριακής βλάβης και τελικά και την ίδια την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>20</sup>. Σε μελέτη 80 ασθενών με ΧΝΝ σταδίου IV οι οποίοι έγιναν αντικείμενο παρακολούθησης για **2 έτη** αυτοί με επίπεδα  $HCO_3^-$  15-20 mEq/L παρουσίασαν πιο απότομη επιδείνωση του GFR σε σχέση με αυτούς που είχαν  $HCO_3^-$  πάνω από 20 mEq/L<sup>21</sup>. Σε άλλη μεγάλη μελέτη παρατήρησης 5422 ασθενών που επισκέπτονταν εξωτερικά νεφρολογικά ιατρεία, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν αρχόμενα στάδια ΧΝΝ, αυτοί με επίπεδα  $HCO_3^-$  κάτω από 22 mEq/L εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>22</sup>. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των παραπάνω και άλλων μελετών, στην πραγματικότητα μιλάμε για μία *post hoc* **ανάλυση** ασθενών ενταγμένων στην The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, η οποία αρχικά σχεδιάστηκε για να μελετήσει την πιθανή σχέση των διαιτητικών πρωτεϊνικών περιορισμών και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Σε **αυτή τη** μελέτη χαμηλά επίπεδα  $HCO_3^-$  συνδυάζονταν με πιθανότερη εμφάνιση ΧΝΝ τελικού σταδίου, συσχέτιση η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογές του GFR. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί γιατί η μελέτη είχε πολύ αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών, δεν προβλεπόταν εκτίμηση των επιπέδων **των**  $HCO_3^-$  με διαμήκη

τρόπο, ιδιαίτερα μάλιστα όταν οι διαιτητικοί περιορισμοί επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τις διάφορες παρεμβάσεις στη μελέτη<sup>23</sup>.

Σε κάθε περίπτωση ο ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ ενισχύεται από μία σειρά πειραματικών μελετών όπου υπονοείται ο απευθείας ρόλος της μεταβολικής οξέωσης στη νεφρική βλάβη **διαμέσου** μιας σειράς μηχανισμών (**Εικ. 3**), οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω.



**Εικόνα 3:** Μηχανισμοί υπεύθυνοι για τις επιβλαβείς συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ (δεδομένα δανεισμένα από άρθρο Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3056-3062)

**Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί** Τα επίπεδα εναπόθεσης της  $\text{NH}_4^+$  τόσο στα αγγεία, όσο και στους ιστούς αυξάνονται, όσο η παραγωγή της από τα νεφρικά σωληνάρια είναι σε υψηλά επίπεδα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν **αυτή** την παραγωγή **στους** νεφρούς είναι η αγγειοτενσίνη-II, το  $\text{K}^+$  και η αλδοστερόνη, των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σε νοσήματα όπως η νεφραγγειακή υπέρταση. Αυξημένη συγκέντρωση αγγειοτενσίνης-II, ελαττωμένα επίπεδα  $\text{K}^+$  και χορήγηση αλδοστερόνης προάγουν την αμμωνιογένεση<sup>24</sup>. Συγκεκριμένα η αγγειοτενσίνη-II προάγει **τη** δράση του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  και του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  και με **αυτό** τον τρόπο αυξάνεται η οξινοποίηση των ούρων. Παράλληλα η συνεχής ενεργοποίηση αυτού του συστήματος οδηγεί σε περαιτέρω λευκωματουρία, νεφρική βλάβη και πιο γρήγορη εξέλιξη της ΧΝΝ. Στην ίδια διαδικασία εμπλέκονται και τα αλατοκορτικοειδή διεγείροντας τόσο την παραγωγή πρωτονίων στον άπω νεφρώνα, όσο και την παραγωγή  $\text{NH}_3$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>4</sup>.

Τέσσερις μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση οξέωσης από την νεφρική βλάβη: Αυξημένη παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  και ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος με την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής παράλληλα με την αλκαλοποίηση του διάμεσου χώρου του νεφρού. Αυξημένη συγκέντρωση  $\text{NH}_3$  προκαλεί την αντίδρασή της με τον θειοεστερικό δεσμό στο  $\text{C}_3$  και προκαλεί την παραγωγή  $\text{C}_3\text{b}$ -αναλόγων (από την  $\text{C}_3$

κονβεργένση). Συνέπεια της παραπάνω αντίδρασης είναι η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε περιωληνιακή εναπόθεση C<sub>3</sub> και προάγει το σύμπλεγμα C<sub>5b-9</sub> να παράγει «χημειοπροσελκυστικές» ουσίες ιστικής βλάβης. Παράλληλα η περιοχή του νεφρικού μυελού **εξαιτίας** ακριβώς της υψηλής συγκέντρωσης NH<sub>4</sub><sup>+</sup> στερείται ευρημάτων συμβατών με φλεγμονή. Η υψηλή συγκέντρωση ουρίας «διαχέει» την κυτταροτοξική επίδραση του συμπληρώματος<sup>25,26,27,28</sup>.

Φαίνεται επίσης ότι η κατακράτηση H<sup>+</sup> προκαλεί επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ακόμα πριν εκδηλωθεί η μεταβολική οξέωση με τη δράση μεσολαβητών ενδοθηλίνης και αλδοστερόνης. Αυτό είναι και ο λόγος που η δίαιτα με «αλκαλικό» προσανατολισμό βοηθάει **τη** διατήρηση του GFR πολύ αποτελεσματικότερα από **τη** χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και της αλδοστερόνης<sup>29</sup>.

Η αυξημένη νεφρική αποβολή NH<sub>4</sub><sup>+</sup> προκαλεί αποδόμηση αμινοξέων μέσω του προτεασώματος της ουμπικουίνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξέωσης<sup>25</sup>.

Τέλος η αμμωνιογένεση μπορεί από μόνης και απευθείας να προκαλέσει νεφρική βλάβη, προκαλώντας την υπερτροφία των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων<sup>25</sup>.

Νεφρική βλάβη **διαμέσου** μηχανισμών διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας έχει περιγραφεί και σε ασθενείς με νεφρική **σωληναριακή** οξέωση και συνυπάρχουσα λοίμωξη του ουροποιητικού ή αυτοάνοση ηπατική νόσο. Κεντρικό ρόλο έχει η αλληλεπίδραση αντιγόνων και αντισωμάτων με τις γλυκοπρωτεΐνες Tamm-Horsfall του νεφρικού σωληναρίου<sup>30</sup>. Σε απουσία νεφρικής **σωληναριακής** οξέωσης η ικανότητα των νεφρών να αυξάνουν στο μέγιστο την οξινοποίηση των ούρων και να επαναρροφώνται HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> διατηρείται **ακόμη** και σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι **στη** μεταβολική οξέωση εμφανίζεται ο φαύλος κύκλος που εμφανίζεται **σ'** όλη **τη** φάση εξέλιξης της ΧΝΝ. **Η** μεταβολική οξέωση ενεργοποιεί μία σειρά ρυθμιστικών μηχανισμών με ρόλο την αποκατάσταση της οποιασδήποτε διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας, η συνεχής όμως ενεργοποίησή τους προκαλεί περαιτέρω νεφρική βλάβη και **συμβάλλει** στην επιδείνωση της ΧΝΝ.

## 5. Κλινική εικόνα

Κλινικά οι ασθενείς με ΧΝΝ διατηρούν ένα επίπεδο HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> γύρω στο 15 mEq/L σε απουσία άλλων παραγόντων νοσηρότητας. Όπως **αναφέρθηκε** αρχικά το χάσμα ανιόντων παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων, μέχρι τα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ οπότε και αρχίζει να αυξάνει. Παρά το θετικό ισοζύγιο πρωτονίων σε ασθενείς με ΧΝΝ το **pH** και τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> παραμένουν σταθερά, αφού το ρόλο του ρυθμιστικού διαλύματος έχει αναλάβει το οστούν<sup>31</sup>.

Οι κλινικές συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης **στη** ΧΝΝ είναι οστεοπενία, επιδείνωση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, περιορισμός των εφεδρειών του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και **εκσημασμένη** «υπερκόπωση» όλων των ρυθμιστικών διαλυμάτων του **οργανισμού**. Η τελευταία κάνει τους ασθενείς πιο ευαίσθητους σε οποιαδήποτε οξεία εμφάνιση συνοδού ασθένειας. Παράλληλα παρατηρείται ελάττωση της δραστηριότητας της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα μυοκαρδιακά κύτταρα, εξέλιξη που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλες επιπλοκές που **σχετίζονται** με **τη** μεταβολική οξέωση **στη** ΧΝΝ είναι διαταραχές **στην** ομοιόσταση της γλυκόζης, αύξηση της συγκέντρωσης της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης, «χρόνια φλεγμονή» και διαταραχές στη λειτουργία της αυξητικής ορμόνης και του θυρεοειδή<sup>32-40</sup>.

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή **στη** ΧΝΝ, λόγω ιδιαιτεροτήτων, κυριαρχούν οι μελέτες παρατήρησης. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν συνδέσει **τη** μεταβολική οξέωση με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν το τελικό στάδιο. Η παρατήρηση αυτή έχει συσχετιστεί με τις προαναφερθείσες κλινικές συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης. Η φύση όμως αυτών των μελετών και η απουσία άλλων όπου η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  έχει ως κύριο καταληκτικό σημείο την επιβίωση των ασθενών αποκλείει επίσημα **τη** μεταβολική οξέωση ως αίτιο θνητότητας σ' **αυτό** τον πληθυσμό<sup>31</sup>.

## 6. Θεραπεία

Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  βοηθά στην σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας σε καταστάσεις πειραματικής ΧΝΝ. Σε πειραματικά μοντέλα ΧΝΝ η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  περιόρισε τη σοβαρότητα της διαμεσοσωληναριακής βλάβης, όπως και **το** ρυθμό επιδείνωσης του GFR<sup>41</sup>. Η χρόνια χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  σε ποντικούς με πολυκυστική νόσο περιόρισε **το** ρυθμό αύξησης των κυστών και πρόλαβε την ανάπτυξη διάμεσης φλεγμονής, χρόνιας ίνωσης και περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>42</sup>. Λίγες μελέτες έχουν εστιάσει στην επίδραση της βελτίωσης της μεταβολικής οξέωσης στη νεφρική λειτουργία ασθενών με ΧΝΝ προτελικού σταδίου<sup>43</sup>. Σε μικρές μελέτες η χορήγηση από του στόματος  $\text{HCO}_3^-$  σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ οδήγησε σε ελάττωση του πρωτεϊνικού καταβολισμού και στον περιορισμό επέκτασης της διάμεσης βλάβης<sup>44</sup>.

Τρεις μελέτες, σχετικά πρόσφατες, προσπάθησαν να ασχοληθούν με το παραπάνω ζήτημα (**Εικ. 4**). **Στη** μελέτη των Brito-Ashurst και συν. οι ασθενείς με ΧΝΝ που ελάμβαναν  $\text{HCO}_3^-$  είχαν πιο αργό ρυθμό επιδείνωσης του GFR και λιγότεροι κατέληξαν στο τελικό στάδιο<sup>45</sup>. Επίσης η μελέτη των Phisitkul και συν. κατέδειξε ότι η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με χαμηλό GFR **εξαιτίας** υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης καθυστέρησε την εξέλιξη της ΧΝΝ<sup>46</sup>. Το μέγεθος της μεταβολικής οξέωσης με χαμηλό τίτλο  $\text{HCO}_3^-$  ποικίλλει και όπως ήδη έχει αναφερθεί μπορεί ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ να έχουν ικανοποιητικό επίπεδο  $\text{HCO}_3^-$ <sup>47</sup>. Τα διαθέσιμα στοιχεία **στη** βιβλιογραφία συνηγορούν στο ότι η θεραπεία με  $\text{HCO}_3^-$  για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2-5 ετών φαίνεται να είναι νεφροπροστατευτική για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου II-IV. Όπως έχει τονιστεί οι μελέτες είναι μικρές, όχι πολυκεντρικές και με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση ώστε μας επιτρέπουν να καταλήξουμε σε ασφαλή και γενικά συμπεράσματα. Μεγαλύτερες κλινικές μελέτες **είναι απαραίτητες** για να καθοριστεί ο πληθυσμός που θα ωφεληθεί περισσότερο από **τη** θεραπεία, το είδος και ο χρόνος της θεραπείας, ώστε να καθοριστεί η ισορροπία μεταξύ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

**Table 2.** Randomized prospective trials in the use of oral bicarbonate in patients with CKD

Study	Study design	Mean CrCl at baseline	Average serum bicarbonate at baseline	Intervention	Primary end-point
Brito-Ashurst et al.	Prospective, randomized, n=134 f/u- 2 years	20+/-6	19.8+/-2.2	Oral Sodium bicarbonate 1.82 +/- 0.80g/d	Control vs Intervention group: Decline in CrCl- 5.93 vs 1.88ml/min per 1.73 meter square (p<.0001) ESRD-33% vs 6.5% (p<.001)
Phisitkul et al.	Prospective, n=59 f/u -2 years	33+/-4	20.7+/-1	Sodium citrate 1 meq/kg body weight in 3 divided doses	Control vs Intervention group: Yearly rate of decline of eGFR: -3.79+/-0.3 vs -1.6 +/-0.13 ml/min/year (p<.0001) eGFR cystatin C: -4.38+/-0.98 vs -1.82+/-0.08ml/min/year (p<0.0001)
Mahajan et al.	Prospective randomized, n=120 f/u- 5 years	75.6-3+/-6	26.2+/-0.8	Sodium bicarbonate 0.5meq/kg lean body weight vs Sodium chloride 0.5meq/kg lean body weight vs Placebo	Yearly decline of eGFR: Placebo vs Sodium bicarbonate: -2.13+/-0.19 vs -1.47+/-0.19ml/min per year, p=.014 Sodium chloride vs Sodium bicarbonate: -2.05+/-0.19vs-1.47 +/-0.19ml/min per year, p=.029 Yearly decline of eGFR cystatin C- Placebo vs Sodium bicarbonate: -2.37+/-0.20 vs -1.34 +/-0.20ml/min per year, p=.0003 Sodium chloride vs Sodium bicarbonate: -2.19 +/-0.20 vs -1.34+/-0.20ml/min per year, p=.003 Placebo vs sodium chloride-p=ns

CrCl: Creatinine clearance in ml/min/1.73 meter square; f/u: follow up; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

GY

**Εικόνα 4.** Τυχαίοποιημένες, προοπτικές μελέτες για τη χρήση διττανθρακικών από το στόμα σε ασθενείς με ΧΝΝ (δεδομένα από το άρθρο Ortega LM, Arora S. *Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options. Nefrologia 2012;32(6):724-30*).

## 7. Συμπέρασμα

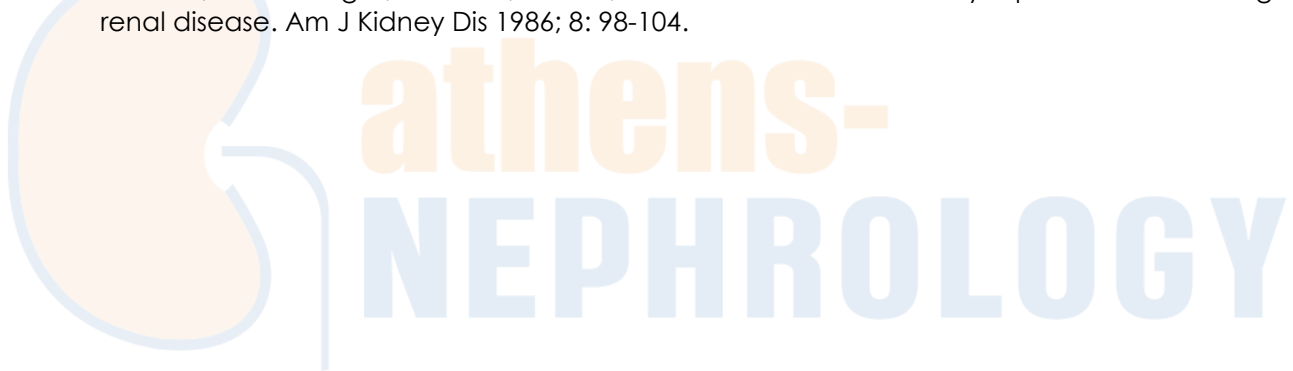
Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται νωρίς σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μπορεί να **σχετίζεται** με περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, πιθανότατα **εξαιτίας** ενεργοποίησης ανοσολογικών μηχανισμών και αυξημένη θνητότητα λόγω πρωτεϊνικού καταβολισμού. Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  είναι μία θεραπευτική επιλογή εύκολη, οικονομική και χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Αν επιβεβαιωθεί από μελλοντικές μελέτες-που είναι αναγκαίο να οργανωθούν- η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να αποτελέσει ένα από τα όπλα για την **επιβράδυνση της** εξέλιξης της ΧΝΝ.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-82.
2. Γριβέας Ι. Χρόνια Νεφρική Νόσος: Από την πρωτοβάθμια στην δευτεροβάθμια φροντίδα. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26(4): 303-309.
3. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80(1): 93-104.
4. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 193-202.
5. Stephanie Stringer, Praveen Sharma, Mary Dutton, et al. The natural history of, and risk factors for progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol. *BMC Nephrology* 2013; 14: 95.
6. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2625-2630.
7. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med* 1972; 286: 1093-1099.
8. Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, Epstein M, Bourgoignie JJ, Light A. "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 1287-1293.
9. Eddy AA, Schnaper HW. Nephrotic syndrome: from the simple to the complex. *Semin Nephrol* 1998; 18: 295-316.
10. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404-419.
11. Marcussen N. A tubular glomeruli and the structural basis for chronic renal failure. *Lab Invest* 1992; 66: 265-284.
12. Komers R, Meyer TW, Anderson S. Pathophysiology and nephron adaptation in chronic kidney disease. In: Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BM, Neilson EG et al (eds) *Schrier's diseases of the kidney and urinary tract*, 2013; 9<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.p. 2214-2237.
13. Relman AS. Renal acidosis and renal excretion of acid in health and disease. *Adv Intern Med* 1964; 12: 295-347.
14. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-1237.
15. Widmer B, Gehardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolytes and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. *Arch Int Med* 1979; 139: 1099-1102.
16. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-247.
17. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.
18. Sabatini S, Kutzman NA. Enzyme activity in obstructive uropathy: Basis for salt wastage and the acidification defect. *Kidney Int* 1990; 37: 79-84.
19. Tizianello A, Ferrari GD, Garibotto G, Gurreri G, Robaudo C. Renal metabolism of amino acids in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65: 1162-1173.
20. Lameire N, Matthys E. Influence of progressive salt restriction on urinary bicarbonate wasting in uremic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 151-158.
21. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 30: 546-554.

22. Gadola L, Noboa O, Marquez MN, et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-1230.
23. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology* 2005; 10 (Suppl): A248. Ref Type: Abstract.
24. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.
25. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907-914.
26. Ortega LM, Arora S. Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options. *Nefrologia* 2012; 32(6): 724-730.
27. Chodanican MC, Julin C. Angiotensin II stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1991; 260: 16-27.
28. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.
29. Halperin ML, Eithier JH, Kamel KS. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: Benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 267-271.
30. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 654-657.
31. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78: 1128-1135.
32. Tsantoulas DC, McFarlane IG, Portman B, Eddelston ALWF, Williams R. Cell mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. *Br Med J* 1974; 4: 491-494.
33. Csaba P, Kovesdy. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3056-3062.
34. Lemann J, Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-1614.
35. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991; 39: 9-26.
36. Eustace JA, Astor B, Muntner PM et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-1040.
37. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012; 125: 677-684.
38. v Greenberg AJ, McNamara H, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69: 610-618.
39. Tuso PJ, Nissenson AR, Danovitch GM. Electrolyte disorders in chronic renal failure. In: Narins RG (ed). *Maxwell & Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994, p.p. 1195-1211.
40. Levin ML, Rector FC, Jr, Seldin DW. The effects of chronic hypokalaemia, hyponatraemia, and acid-base alterations on erythrocyte sodium transport. *Clin Sci* 1972; 43: 251-263.
41. Brown RH, Jr, Cohen I, Noble D. The interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1978; 282: 345-352.

42. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, Jr. The effects of acid–base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-389.
43. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.
44. Torres VE, Cowley BDJ, Branden MG, Yoshida I, Gattone VH. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9: 171-180.
45. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson P. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Data Base Syst Rev*(1): 2007, CD001890.
46. Rustom R, Grime JS, Costigan M, et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. *Ren Fail* 1998; 20: 371-82.
47. Brito-Ashurst ID, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoop MM. Bicarbonate supplementation slows progression of ckd and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
48. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.
49. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 98-104.



## Ερωτήσεις

### 1. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος **στη ΧΝΝ**:

- α) Είναι μεσολαβητής της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας;
- β) Επιδεινώνεται από την οξέωση;
- γ) Στερείται ευρημάτων συμβατών με τη φλεγμονή ο νεφρικός μυελός;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Σε απουσία οποιασδήποτε παρέμβασης, η εξέλιξη της ΧΝΝ:

- α) Αναστέλλεται από την παρουσία οξέωσης;
- β) Είναι γραμμική σε σχέση με τον χρόνο;
- γ) Δεν επηρεάζεται από την αρτηριακή πίεση;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 3. Σωστό είναι:

- α) Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται συνήθως νωρίς στη ΧΝΝ;
- β) Η μεταβολική οξέωση εμφανίζεται σε προχωρημένη ΧΝΝ;
- γ) Τίποτα από τα παραπάνω **δεν είναι σωστό**;
- δ) Η μεταβολική οξέωση μπορεί και να λείπει **σε ΧΝΝ**;

### 4. Κύριο ρόλο στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης **στη ΧΝΝ** έχει:

- α) Η υπερκαλιαμία;
- β) Η αμμωνιογένεση;
- γ) Α και Β;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

### 5. Η μεταβολική οξέωση:

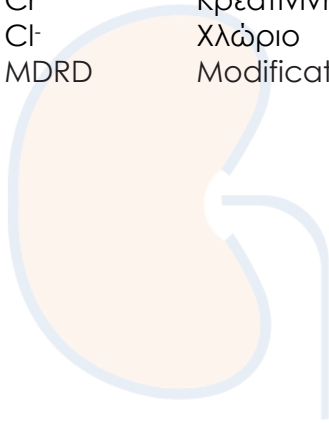
- α) Δεν σχετίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ;
- β) Έχει άμεση σχέση με το μέγεθος των νεφρών;
- γ) Εμφανίζεται μαζί με αναιμία;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω **δεν είναι σωστό**;

### Απαντήσεις

1	δ
2	β
3	α
4	γ
5	δ

### Συντμήσεις

XNN	Χρόνια νεφρική νόσος
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	Φωσφόρος
PTH	Παραθορμόνη
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Αμμώνιο
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Cr	Κρεατινίνη
Cl <sup>-</sup>	Χλώριο
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease



athens-  
NEPHROLOGY