



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΓΙΑ ΤΑ ΥΓΡΑ, ΤΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ



Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

11^ο Σεμινάριο

Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας

Σε συνεργασία με:
Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής
«Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα:

Υπουργείου Υγείας

4^η Υγειονομικής Περιφέρειας
Μακεδονίας και Θράκης

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

22-23 Σεπτεμβρίου 2017

Αμφιθέατρο Ιδρύματος "Παπανικολάου"

Κομοτηνή

ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μυσερλής Ε. Γρηγόριος
Νεφρολόγος
Διευθυντής ΕΣΥ
Χειρουργική Κλινική
Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ
Ιπποκράτειο ΓΝΘ
Θεσσαλονίκη

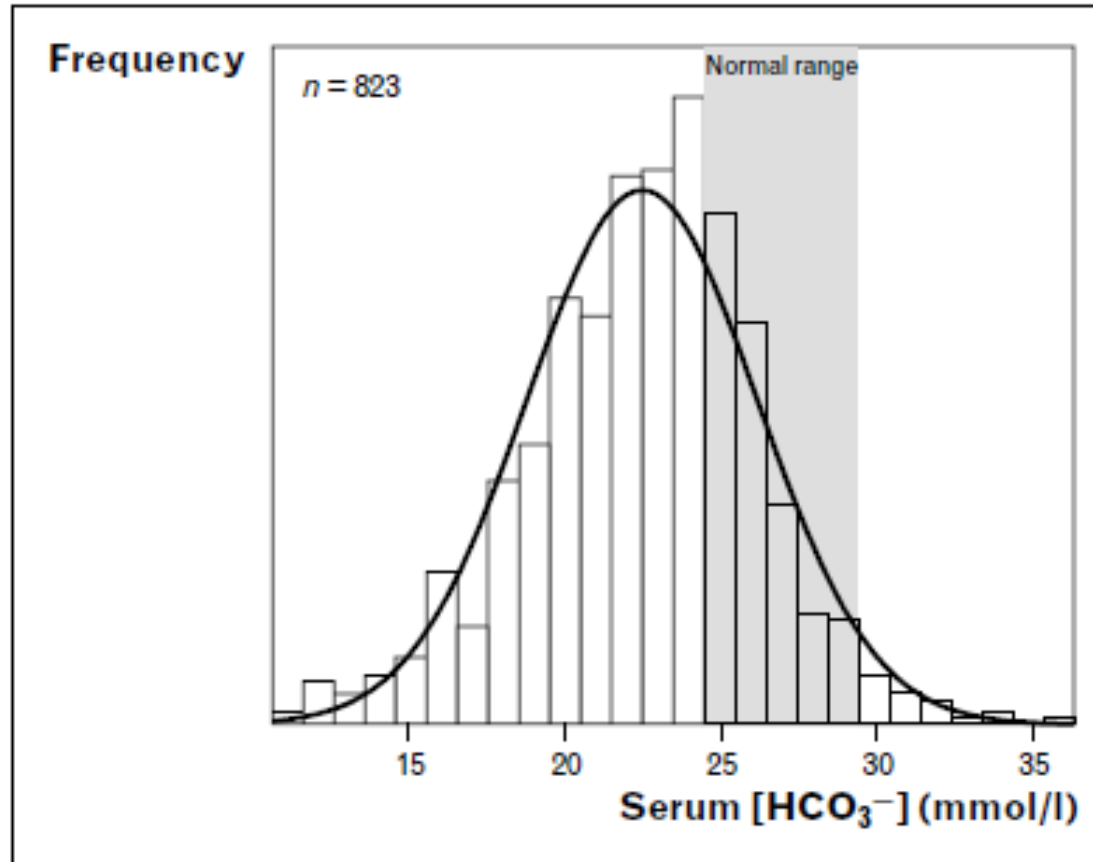
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η ΧΝΝ αποτελεί ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με περισσότερους από ένα εκατομμύριο ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας
- Η νεφρική μεταμόσχευση έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας καθώς επίσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών
- Παρόλα αυτά η νεφρική μεταμόσχευση όσον αφορά την επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντικό βαθμό νοσηρότητα

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

- Λοιμώξεις
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές
- Μυοσκελετικές διαταραχές (Διαταραχές του μεταβολισμού των μυών και των οστών οδηγούν σε σημαντική δυσλειτουργία των ιστών που σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές - **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ**)
- Έκδηλη ή αντιρροπούμενη **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ** (πρώιμα ή μακροχρόνια μετά τη μεταμόσχευση – χαμηλό επίπεδο HCO_3 ορού με/χωρίς οξεωτικό pH)
- Η **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ** σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα επηρεάζει με τη σειρά της την λειτουργικότητα πολλών ιστών και οργάνων (κυρίως των μυών και των οστών) και την ερυθροποίηση

**ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ HCO_3^- ΣΕ 823 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ
(time since transplant 7.5 ± 6.5 years)**



Mean serum (HCO_3^-) was 22.5 ± 3.7 mmol/l; the percentage of patients with bicarbonate less than 24 mmol/l was 58.1%.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Authors	N	CD %	Recipient age	Transplant age	Graft function (eGFR)	CMA diagnosis	Prevalence of CMA %
Wilson <i>et al.</i> [7]	32	100	R 17–49 years	R 3 months–3 years	M ± SD 59.7 ± 17.3 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	25
Heaf <i>et al.</i> [8]	125	nr	M (R) 48.9 (15–75) years	M (R) 5.7 (2.3–10.3) years	M ± SD 50.7 ± 22.9 mL/min	s-Bic <21 mmol/L	12
Dagan <i>et al.</i> [9]	46	74	M ± SD 15.7 ± 4.6 years	nr	M ± SD 61.0 ± 22.6 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	41
Schwarz <i>et al.</i> [10]	576	90	M 54.1 years SD nr	M 8.4 years SD nr	>40 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	13.1
Keven <i>et al.</i> [11]	109	19	M ± SD 38 ± 11 years	M ± SD 6.2 ± 4.8 years	>40 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	33
Yakupoglu <i>et al.</i> [12]	823	nr	M ± SD 43.7 ± 13 years	M ± SD 7.5 ± 6 years	M ± SD 52.7 ± 16 mL/min	s-Bic <24 mmol/L	58.1
Sinha <i>et al.</i> [13]	129	52	M (R) 13.9 (2.7–20) years	M (R) 3.8 (1–14.7) years	M (R) 51 (18–95) mL/min	s-Bic <22 mmol/L	30
Kocyigit <i>et al.</i> [14]	66	38	M ± SD 37 ± 10.4 years	M (R) 1.9 (0.1–23) years	M ± SD 66 ± 28 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	21.2
Abdulraof Menesi <i>et al.</i> [15]	83	nr	M ± SD 51 ± 12 years	M (R) 5 (0.5–24) years	M ± SD 55 ± 21 mL/min	s-Bic <23 mmol/L	45
Malik <i>et al.</i> [16]	100	0	M ± SD 34.6 ± 9.0 years	M ± SD 5.1 ± 4.0 years	>40 mL/min	s-Bic <22 mmol/L	40
Van den Berg <i>et al.</i> [17]	707	nr	M 53.3 years SD nr	M (R) 5.9 (1.3–15.2) years	M 52.7 mL/min SD nr	s-Bic <24 mmol/L	31

KTx, kidney transplant; CD, cadaveric donor; CMA, chronic metabolic acidosis; s-Bic, serum bicarbonate; M ± SD, mean ± standard deviation; R, range; M (R), mean (range); nr, not reported.



ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

- Η ΝΣΟ (RTA) : **proximal and distal RTA**. Στην περίπτωση της νεφρικής μεταμόσχευσης οι επίκτητες μορφές κυριαρχούν

ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

- **Φάρμακα και τοξίνες, ισχαιμική ΟΣΝ** (factors very characteristic of a posttransplant setting – απουσία ουσιαστικής διττανθρακουρίας και μόνο ήπια ελαττωμένη απέκκριση ιόντων αμμωνίου)
- **Η ικανότητα επαναρρόφησης του νεφρώνα επί μονήρους νεφρού για τα διττανθρακικά** και για άλλους διαλύτες μπορεί να είναι “φυσιολογική” αλλά όχι και επαρκής (**Adaptation** : renal hypertrophy and increased Vmax of proteins involved in tubular HCO₃ transport)
- Η οξέωση διεγείρει τον **ανταλλάκτη Na/πρωτονίων NHE3** δια του οποίου μεσολαβείται κατά 70% η επαναρρόφηση HCO₃⁻ από τον εγγύς νεφρώνα
- Ασθενείς με **υπερφωσφατουρική υποφωσφαταιμία** που λαμβάνουν φωσφόρο ΡΟ επιτυγχάνουν νορμοφωσφαταιμία και αύξηση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας αλλά παρουσιάζουν μείωση της απέκκρισης ιόντων αμμωνίου

ΑΠΩ ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

- Διαταραχές της άπω οξינוποίησης που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια της μέγιστης μείωσης του pH ούρων (<5.5) ακόμη και σε συνθήκες συστηματικής οξέωσης. Διαταραχές της απέκκρισης των ιόντων αμμωνίου (δευτεροπαθώς)
- Ανεπάρκεια της άπω έκκρισης των υδρογονοιόντων (κλασσική RTA)
- **Type IV (distal) RTA**, προκαλείται από διαταραχές στην αμμωνιογένεση και χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ικανότητα οξינוποίησης των ούρων μετά από φόρτιση οξέων η οποία εδώ σχετίζεται με υποφυσιολογική απέκκριση οξέων (οφειλόμενη σε χαμηλούς ρυθμούς έκκρισης ιόντων αμμωνίου)
- Τοξικότητα των αναστολέων της καλσινευρίνης (CNI toxicity) από cyclosporine A (CyA) και tacrolimus

Batlle DC. Am J Med 1981;70:786–796

Heering P. Clin Transplant 1998; 12:465–471

Heering P. Nephron 1991; 59:66–70

Stahl RA. Clin Nephrol 1986; 25:245–248

Watanabe S. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288:F40–F47

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

	NH ₄ generation	Proximal (HCO ₃ ⁻) reabsorption	NH ₄ transport	Distal tubule H ⁺ secretion	Titrateable acidity
Reduced nephron mass or generalized disturbance ('immunogenic')	↓	↓	↓	↓	↓
RTA (immunosuppressive drugs)	(-)	(-)	-	↓	(↓)
Insulin resistance	(↓)	-	↓/-	(↓)	(↑)

↓/↑, known or very likely/expected to be decreased/increased; (-), probable/postulated; -, unlikely.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

	Normal sAG/hyperchloremic acidosis					High sAG /normochloremic acidosis	
	pRTA	dRTA					
	type 2	Classical type 1a	Rate-limited	Voltage-dependent type 1b	Mixed type 3	RTA associated with hypoaldosteronism type 4	
s-K	=/↓	=/↓	=/↑	↑	=/↓	↑	=/↓/↑
u-pH	<5.5	>5.5	<5.5	>5.5	>5.5	<5.5	<5.5
u-AG	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg
FE-Bic %	>10	<5	<5	<5	5-15	<10	<5

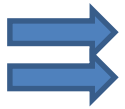

sAG, serum anion gap = (Na + Cl - HCO₃); pRTA, proximal renal tubular acidosis; dRTA, distal renal tubular acidosis; s-K, serum potassium; u-pH, urinary pH; u-AG, urinary anion gap = (Na + K - Cl); Fe-Bic, fractional excretion of bicarbonate.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΩΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- Άπω σωληναριακή οξέωση (incomplete)
- Μείωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας
- Η εγγύς σωληναριακή λειτουργία διατηρείται ως ένα βαθμό (φυσιολογική απέκκριση NH_4^+ , η αποβολή διττανθρακικών από τα ούρα δεν αποτελεί μείζον εύρημα σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα)
- **ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΑΖΑ** → Ανεπαρκής χειρισμός των οξέων → Διαταραχές στους μηχανισμούς έκκρισης των οξέων → Διαταραχές στην ανάκτηση και την αναγέννηση των διττανθρακικών και των ισοδύναμων βάσεων
- **ΤΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΠΑΙΖΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ (RTA)**
- **Η ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ** → Ανεπαρκής αμμωνιοσύνθεση στο ΕΕΣ → **ΝΕΦΡΩΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΝΜ**

ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΑΖΑ

REDUCED NEPHRON MASS - GENERALIZED IMMUNOGENIC DISTURBANCE

- Διαταραχές στους μηχανισμούς απέκκρισης των οξέων και ανάκτησης/αναγέννησης των βάσεων
- Οι διαταραχές απέκκρισης των οξέων συσχετίζονται **με τον βαθμό μείωσης του GFR**, κατά τρόπο διαφορετικό από αυτόν που παρατηρείται στα άλλα κλασικά είδη είτε ΟΝΑ ή ΧΝΑ στους ιθαγενείς νεφρούς
- **Μεγαλύτερος ρυθμός ροής των ούρων μέσω μονήρους νεφρού (transplant)** Μεταβολή στον λόγο των υδρογονοιόντων ούρων / πλάσμα  διαταραχές στην διασωληναριακή χυμική και ηλεκτρική διαφορά  διαταραχές στην νεφρική απέκκριση των οξέων
- Διαταραχές της συμπύκνωσης και αραιώσης των ούρων (μεταβολή στον λόγο των διαλυτών ούρων/πλάσμα στον άπω νεφρώνα (ΑΕΣ))

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ CNIs ΣΤΗΝ ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

- Η CyA δρα ανοσοκατασταλτικά μέσω του συμπλέγματος καλσινευρίνης και του κυτταροπλασματικού υποδοχέα της κυκλοφυλίνης A
- Η CyA επίσης αναστέλλει την δραστικότητα της **peptidyl prolyl cis–trans isomerase (PPIase)** της κυκλοφυλίνης A, και έτσι μεσολαβείται η νεφροτοξική της δράση
- Η CyA επίσης αναστέλλει μια PPIase των κυκλοφυλινών που απαιτούνται για των **πολυμερισμό της hensin** στα αθροιστικά σωληνάκια . Η Hensin ρυθμίζει την μετατροπή των αθροιστικών σωληναρίων από εκκρίνοντα διττανθρακικά (b-type intercalated cells) σε εκκρίνοντα οξέα (a-type intercalated cells), ανάλογα με το acid/base status
- **Συνυπάρχοντες παράγοντες** : ανοσολογική βλάβη (**antigen-induced stimulation of the immune system**), αντιβιοτικά , valgancyclovir, βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης η/και υποαιμάτωσης του μοσχεύματος , **Sjogren syndrome** (the absence of H⁺-ATPase and anion exchanger-1 in the a-type intercalated cells of the collecting duct)
- Η **υπερχλωραιμική οξέωση** είναι προάγγελος επικείμενης οξείας απόρριψης

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ διεγείρει την εγγύς σωληναριακή αμμωνιογένεση
- Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ αυξάνει την απέκκριση αμμωνίου. Ασθενείς με type 2 diabetes mellitus και νεφρολιθίαση κυρίως σχηματίζουν λίθους από ουρικό οξύ λόγω του ασυνήθιστα χαμηλού urinary pH
- Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς πρώιμα μετά τη ΝΜ παρατηρήθηκε **χαμηλή αποβολή οξέων από τα ούρα κυρίως λόγω χαμηλής περιεκτικότητας αμμωνίου ούρων**
- **Υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, αύξηση του ΣΒ**
- **Κορτικοστεροειδή και αναστολείς της καλσινευρίνης (tacrolimus – NODAT) και αύξηση του body fat mass**
- Οι διαταραχές αυτές της αμμωνιοσύνθεσης και της απέκκρισης των οξέων είναι αναστρέψιμες (**insulin sensitizers, such as thiazolidinediones**)

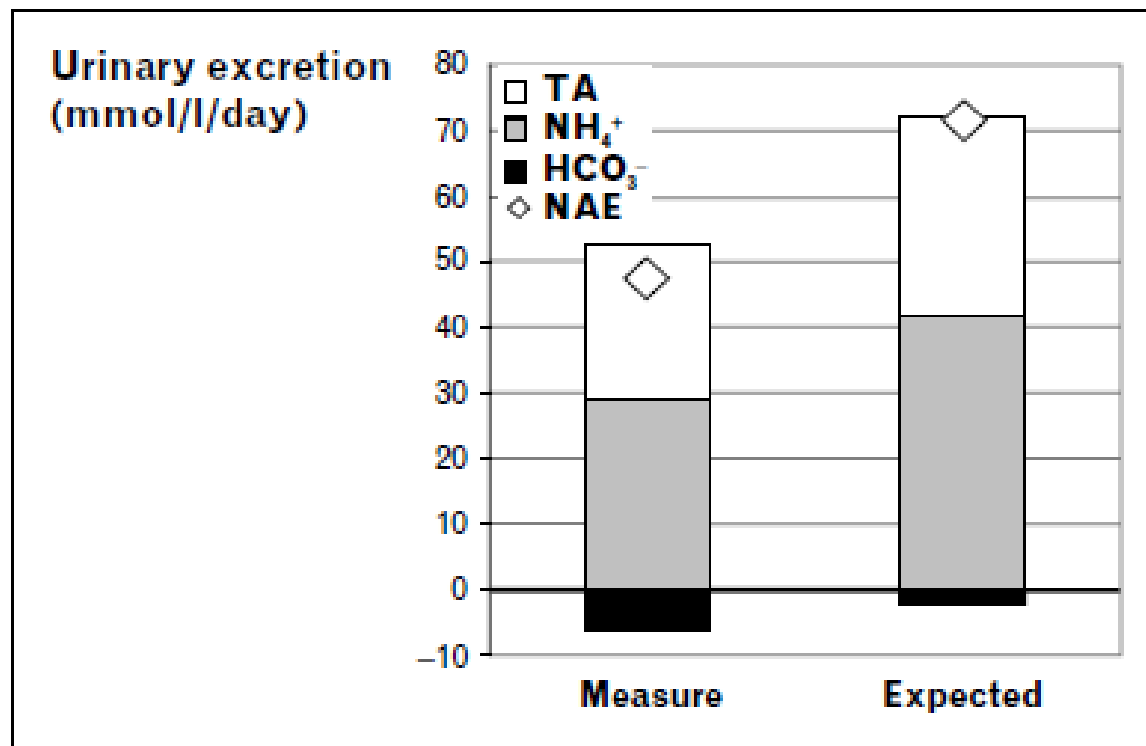
Pak CY. Urology 2003; 61:523–527

Midtvedt K. J Am Soc Nephrol 2004; 15:3233–3239

van Duijnhoven EM. J Am Soc Nephrol 2002;13:213–220

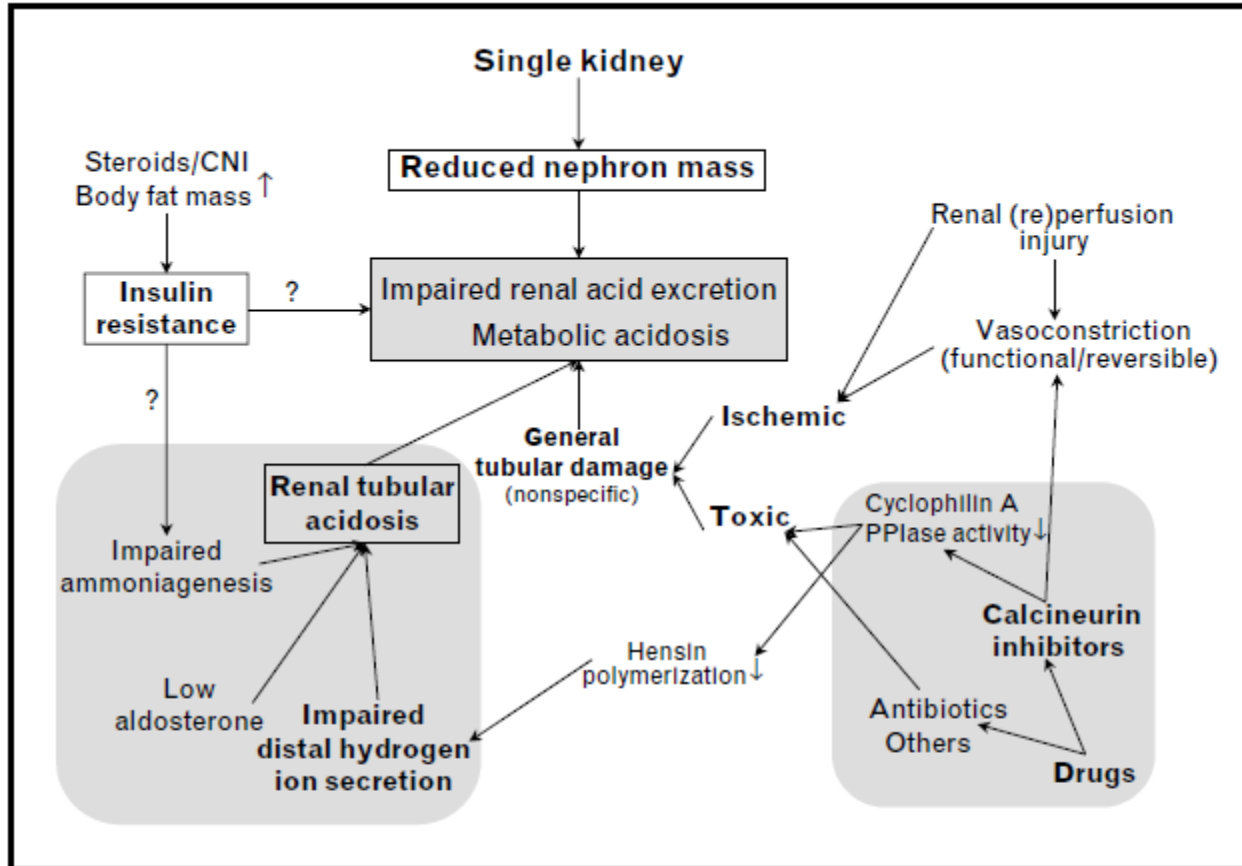
Voytovich MH. Nephrol Dial Transplant 2005;20:413–418

ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΟΞΕΩΝ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ



NAE in patients ('measured') was much lower than 'expected' under a usual Western diet (± 1 mmol/kg of body weight). This could be explained by low ammonium (NH₄⁺) excretion. Reproduced with permission from [2]. TA, titratable acidity.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΟΞΕΩΝ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΝΕΦΡΙΚΗ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ



The organization of the graph refers to the classification discussed under 'pathogenesis of renal transplant acidosis' (see also Table 1). Framed items refer to the principal pathogenic entities postulated to be the main contributors to impaired renal acid excretion and to posttransplant metabolic acidosis. CNI, calcineurin inhibitor; PPIase, prolyl *cis-trans* isomerase.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Metabolic disorders	Increased albumin catabolism Reduced insulin sensitivity Reduced oxygen delivery at tissue level- Increased β_2 -globulin production
Muscle and skeletal disorders	Muscle mass wasting Reduced bone mineral content (reduced bone formation, increased bone resorption) Growth retardation in children
Kidney function	Increased proteinuria, interstitial and glomerular fibrosis (ammonium-dependent complement activation, ET1 and aldosterone effects) CKD progression

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΥΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

- ✓ Σημαντικά μειωμένη η ικανότητα για άσκηση ακόμα και 1 χρόνο μετά τη ΝΜ
- ✓ Άγχος και κατάθλιψη
- ✓ Μυοπάθεια των σκελετικών μυών (effects of immunosuppression, specifically glucocorticoids, on muscle function and structure), αναιμία, και έλλειψη άσκησης
- ✓ Χαμηλή μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ακόμα και μετά την αποκατάσταση της hemoglobin
- ✓ Αυξημένος πρωτεϊνικός καταβολισμός και μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση

Tanriverdi N. Transplant Proc 2004; 36:117–119

Miro O. Am J Kidney Dis 2002; 39:1025–1031

Ballmer PE. J Clin Invest 1995; 95:39–45

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΥΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

- ✓ Η έκδηλη οξέωση προκαλεί καχεξία
- ✓ Χαμηλά διττανθρακικά ορού σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού και αυξημένη αποδόμηση των πρωτεϊνών
- ✓ Χαμηλά επίπεδα των απαραίτητων αμινοξέων εντός των μυών (This can be largely corrected by preventing acidosis)
- ✓ Διαταραχές στην λειτουργικότητα των μυών λόγω διαταραχών ρύθμισης του φωσφόρου
- ✓ Μειωμένος ο ολικός μυικός φωσφόρος κατά 25%
- ✓ Αποκατάσταση των φυσιολογικών μυικών επιπέδων του φωσφόρου σε 3-month follow-up
- ✓ Το χαμηλό ATP και το χαμηλό επίπεδο των φωσφοδιεστέρων επιμένει σε ασθενείς με συνεχιζόμενη υποφωσφαταιμία

Garibotto G. Kidney Int 1994; 45:1432–1439

Lofberg E. Clin Nephrol 1997; 48:230–237

Graham KA. J Am Soc Nephrol 1997; 8:632–637

Ambuhl PM. Am J Kidney Dis 1999; 34:875–883

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΥΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΟΥΡΙΚΗ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ

- ✓ **Φωσφατουρία, υποφωσφαταιμία** (more than 90% of patients with a kidney graft early on following transplantation) **χαμηλά επίπεδα φωσφόρου των μυών**
- ✓ Διαταραχές με πολυπαραγοντικό χαρακτήρα: Σωληναριακή δυσλειτουργία, ΔΥΠΘ, non-parathyroid hormone-mediated humoral mechanisms, 'phosphatonins' (such as fibroblast growth factor-23 and prostaglandin E2), και μεταβολική οξέωση
- ✓ Η μεταβολική οξέωση προκαλεί **φωσφατουρία μέσω διαταραχής τύπου ΔΔ της προς τον αυλό μεμβράνης των εγγύς κυττάρων των ΟΣ (Brush Border Membrane -BBM)** (Disorders in sodium gradient dependent phosphate transport (Na/Pi cotransport) activity). **Μηχανισμός ανεξάρτητος από την δράση της PTH** (the inhibitory effects of metabolic acidosis on BBM Na/Pi cotransport activity)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΥΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΟΥΡΙΚΗ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ

- ✓ Μετά την μεταμόσχευση η νεφρική αμμωνιογένεση ελαττώνεται με αποτέλεσμα την μείωση της νεφρικής απέκκρισης των οξέων
- ✓ Ως αντιστάθμισμα ο νεφρός αυξάνει την απέκκριση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας (protons bound to phosphate, εξαιτίας της σωληναριακής δυσλειτουργίας)
- ✓ Το κόστος είναι η απώλεια των αποθεμάτων του φωσφόρου των μυών
- ✓ Τελικά η υπερφωσφατουρία (λόγω μεταβολικής οξέωσης) από τη μια μεριά και η πρωτογενής απώλεια του φωσφόρου από την άλλη επαυξάνονται και από την πλούσια σε φωσφόρο δίαιτα (ελαττωμένη εγγύς επαναρρόφηση φωσφόρου λόγω άμεσης (acidosis, phosphate) και έμμεσης αναστολής (PTH) του συμμεταφορέα Na/Pi

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Οστεοπενία λόγω κορτικοστεροειδών και αναστολέων της καλσινευρίνης .Ποσοστό 6.8 και 8.8% της οστικής πυκνότητας μπορεί να χαθεί στους 6 και 18 μήνες, αντίστοιχα, μετά από επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση
- Αυξημένος κίνδυνος παθολογικών καταγμάτων
- Ιστομορφομετρικές μελέτες : low bone volume, low bone turnover, and generalized or **focal osteomalacia**
- Μια μείωση του pH του ουραιμικού περιβάλλοντος αυξάνει άμεσα την οστεοκλαστική δραστηριότητα in vitro
- Κλασσικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ευθεία συσχέτιση της ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ με την απώλεια οστικών μετάλλων, με την μείωση της οστικής πυκνότητας και με το ρυθμό σχηματισμού νέου οστού

Monier-Faugere MC. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1093–1099

Shibutani T. J Bone Miner Res 1993; 8:331–336

Domrongkitchaiporn S. Kidney Int 2001; 59:1086–1093

Lemann J Jr. Kidney Int 2000; 58:1267–1277

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Η ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ συντελεί στην μείωση της ποσότητας του οστικού απατίτη, του νατρίου και του καλίου των οστών
- Η ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ αναστέλλει την έκφραση του matrix gene η οποία σχετίζεται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, ενώ αυξάνει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών
- Επιπρόσθετα, τα αυξητικά αποτελέσματα του παράγοντα growth hormone insulin-like growth factor-1 επιβραδύνονται ή καλύπτονται στην ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ
- Η ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ μειώνει την σύνθεση της 1,25(OH)2D3 από το ΕΕΣ, και κατ' αυτόν τον τρόπο περιορίζεται και η απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο

Bushinsky DA. Am J Physiol 1999; 277:F813–F819

Frick KK. Am J Physiol 1999; 277:F750–F755

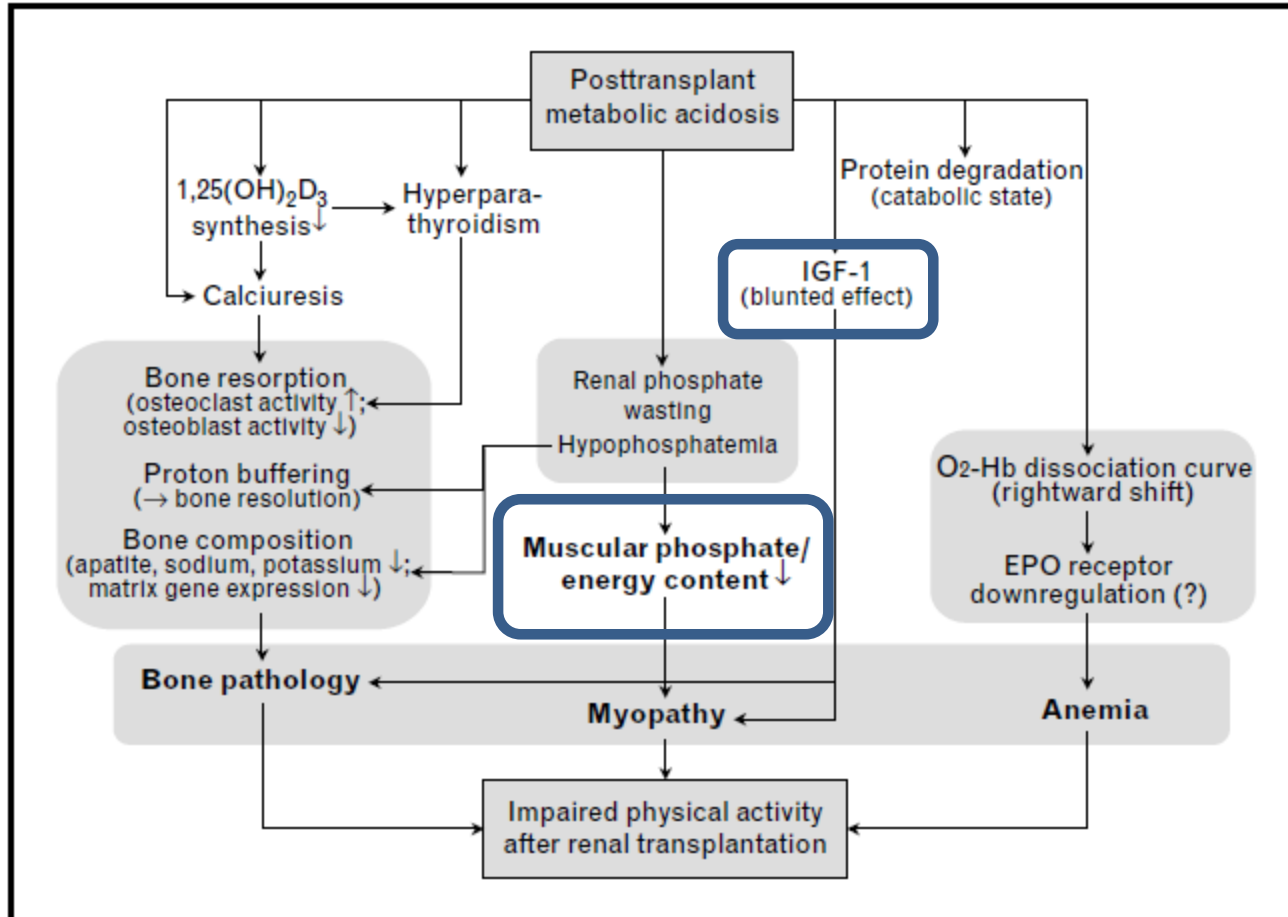
Green J. Kidney Int 2000; 57:2258–2267

Langman CB. Am J Physiol 1986; 251:F911–F918.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- Η ανοσοκαταστολή, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (↓ GFR) και η μεταβολική οξέωση συντελούν στην συντήρηση της αναιμίας και μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
- Στην αιμοκάθαρση η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ και ο ΔΥΠΘ σχετίζονται περισσότερο με την αναιμία, ενώ στην ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ η μείωση του GFR και η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ σχετίζονται περισσότερο με την αναιμία

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ, ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΤΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ, ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ



EPO, erythropoietin; Hb, hemoglobin; IGF-1, insulin-like growth factor 1.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

1. Ύφεση των διαταραχών απέκκρισης οξέων 15 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
2. Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ δεν μεταβάλλεται σημαντικά στην πορεία του χρόνου μετά τη ΝΜ
3. Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ διεγείρει την υπερτροφία του νεφρικού μοσχεύματος (;

Metabolic acidosis in renal transplantation: neglected but of potential clinical relevance

Pier Giorgio Messa, Carlo Alfieri and Simone Vettoretti

Unit of Nephrology-Dialysis, Urology and Renal Transplantation, IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale Maggiore-Policlinico, Milano, Italy

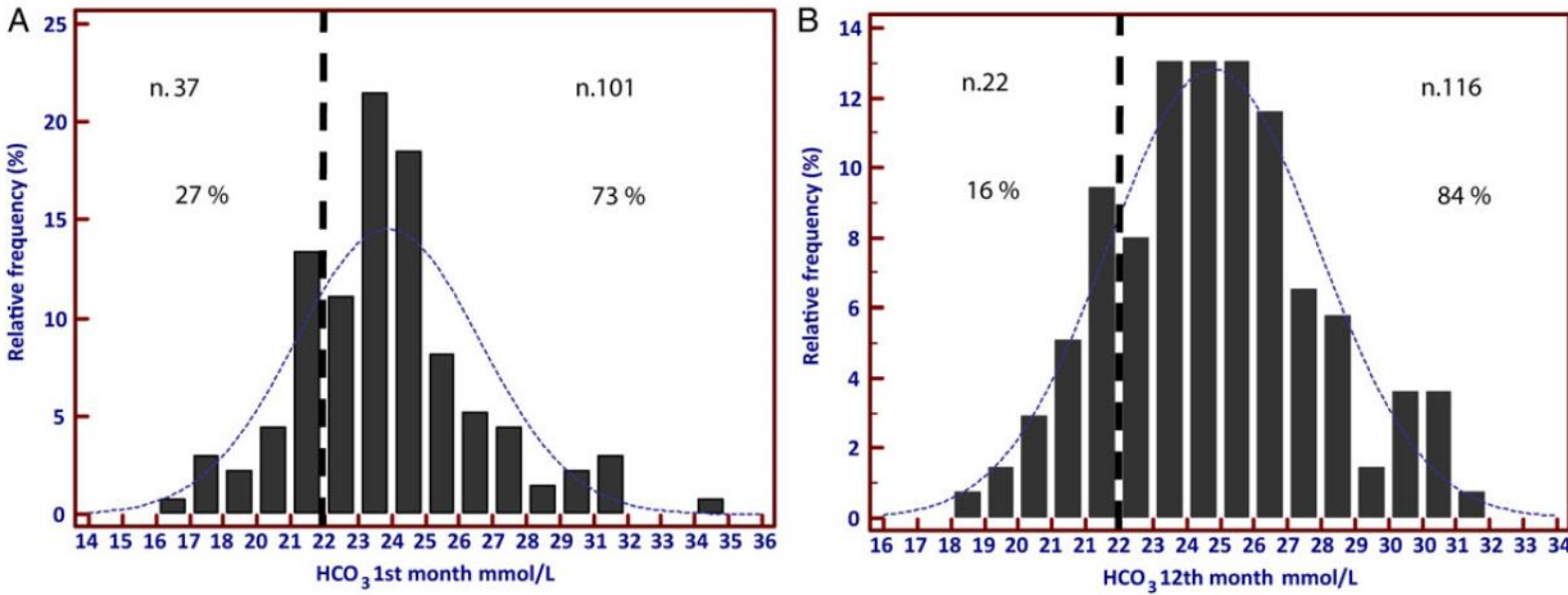


FIGURE 1: Frequency distribution of bicarbonate levels in 138 KTx patients, evaluated 1 month (A) and 12 months (B) after transplantation. Acidosis was defined as serum bicarbonate levels lower than 22 mmol/L (dashed line). The percentage of acidotic patients decreased from 27 to 16% from the first to the second assessment (data on file of IRCCS-Fondazione Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico Milano-Italy).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

(i) ΧΜΟ ΜΕ ΥΨΗΛΟ AG

(a) Διερεύνηση άλλων γενικότερων αιτίων και φαρμάκων (paracetamol, metformin, NRTI, ganciclovir/valganciclovir) και απομάκρυνση αυτών ή τροποποίηση της δόσης τους

(ii) ΧΜΟ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ AG, ΥΠΕΡΧΛΩΡΑΙΜΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

(a) Εάν κάλιο $>5,2$ mmol/L, διερεύνηση για άλλα φάρμακα (ace-inhibitor or angiotensin receptor blockers) και προσπάθεια για τροποποίηση της δόσης ή/και προσθήκη oral sodium bicarbonate (1–3 g/day)

(b) Εάν κάλιο είναι φυσιολογικό ή χαμηλό

(1) Διερεύνηση ΓΕΣ αιτίων (urinary AG, if checked, usually negative)

(2) Διερεύνηση για φάρμακα

- **furosemide or vitamin D:** check for hypercalciuria and/or nephrocalcinosis. Ελεγχτε για πιθανότητα διακοπής αυτών ή μείωσης της δόσης και προσθήκη oral potassium/magnesium citrate (20–40 mEq/day of citrate)

- **trimethoprim–sulfamethoxazole or topiramate:** Ελεγχτε για πιθανότητα διακοπής αυτών ή μείωσης της δόσης και προσθήκη oral sodium bicarbonate (1–3 g/day)

(3) **If none of the above drugs, check for the levels of CNI**

- If high, reduce the doses of CNI, consider shift TAC → CSA, add oral sodium bicarbonate (1–3 g/day) or potassium/magnesium citrate (20–40 mEq/day of citrate)

- If normal or low, consider acute or chronic rejection (graft biopsy?), add oral sodium bicarbonate (1–3 g/day) or potassium/magnesium citrate (20–40 mEq/day of citrate)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΤΕΛΙΚΕΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

1. Υπάρχουν ακόμη αρκετά αδιερεύνητα σημεία σχετικά με την μεταβολική οξέωση μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
2. Δεν γνωρίζουμε ποιο είναι το εύρος της συχνότητας της μετά τη ΝΜ και πως αυτό μεταβάλλεται στην διάρκεια του χρόνου. Η σημασία του κάθε αιτιοπαθογενετικού παράγοντα θα πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά. Πρέπει επίσης να καθορίζεται και ο βαθμός διόρθωσης της ΧΜΟ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
3. Τα μέχρι τώρα πάντως δεδομένα δείχνουν ότι η απέκκριση οξέων μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση, γεγονός που οδηγεί σε έκδηλη ή αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση
4. Οι αναστολές της καλσινευρίνης διαταράσσουν σε **μοριακό επίπεδο** την σωληναριακή μεταφορά πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ρύθμιση της απέκκρισης των οξέων
5. Η συστηματική οξέωση άμεσα επηρεάζει την ηλεκτρολυτική ρύθμιση και τον μεταβολισμό των μυών, των οστών και των ερυθροκυττάρων (αναιμία)
6. Απαιτούνται ελεγχόμενες μελέτες προκειμένου να καθορισθεί η επίδραση της διόρθωσης της ΧΜΟ στην βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων και στην νεφρική λειτουργία του μοσχεύματος