

## Διαταραχές της Οξεοβασικής ισορροπίας

**Μ. Ελισάφ**  
**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας**

**Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανε-  
πιστημίου Ιωαννίνων**

### Εισαγωγή

Όπως είναι γνωστό το pH παριστάνει τον αρνητικό δεκαδικό λογάριθμο της συγκέντρωσης των ιόντων  $H^+$ . Το φυσιολογικό αρτηριακό pH είναι 7.40 (εύρος 7.36 - 7.44), το οποίο αντιστοιχεί σε συγκέντρωση  $H^+$  ίση με 40 nmol/L (εύρος 36-44 nmol/L).

Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  (>44 nmol/L), δηλαδή η μείωση του αρτηριακού pH (<7.36), έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οξυαιμίας, ενώ η μείωση της συγκέντρωσης  $H^+$  (<36 nmol/L), δηλαδή η αύξηση του αρτηριακού pH (> 7.44), έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αλκαλαιμίας. Υπάρχει ένα μικρό εύρος συγκέντρωσης  $H^+$  στο πλάσμα που είναι συμβατό με τη ζωή (από 16-160 nmol/L), καθόσον ακόμα και μικρές διακυμάνσεις της συγκέντρωσής τους επιδρούν σε σημαντικό βαθμό στη δραστηριότητα των κυτταρικών ενζύμων, αλλά και σε πολλές άλλες κυτταρικές λειτουργίες. Ενώ από τον καθημερινό μεταβολισμό παράγονται σημαντικές ποσότητες οξέος, η συγκέντρωση των  $H^+$  στο αίμα είναι πολύ μικρή και παραμένει σε ιδιαίτερα σταθερά επίπεδα. Η διατήρηση αυτή του pH σε σταθερά επίπεδα παρά το μεγάλο φορτίο οξέος που παράγεται καθημερινά οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στη δράση των ρυθμιστικών συστημάτων. Τα ρυθμιστικά συστήματα (buffers) αποτελούν το σύνολο των ανιόντων, τα οποία προσφέρονται για την εξουδετέρωση των οξέων. Το πιο σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα είναι τα διπτανθρακικά ( $HCO_3^-$ ) που θεωρούνται η αλκαλική παρακαταθήκη του οργανισμού. Τα  $HCO_3^-$  ενώνονται με  $H^+$ :

$H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$  με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό  $CO_2$  που αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Επειδή το σύστημα  $HCO_3^- / H_2CO_3$  αποτελεί την κύρια εφεδρεία βάσης του εξωκυττάριου χώρου χρησιμοποιείται σαν σύστημα αναφοράς για τον υπολογισμό του αρτηριακού pH με τη μορφή της εξίσωσης Henderson - Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times PCO_2}$$

Το K είναι συντελεστής που καλείται σταθερά διάστασης. Το pK του συστήματος  $HCO_3^-/H_2CO_3$  είναι 6.1 σε θερμοκρασία 37° C. Ο συντελεστής 0.03 παριστά το συντελεστή διαλυτότητας του  $CO_2$  στο αίμα. Με άλλα λόγια η τιμή του αρτηριακού pH εξαρτάται από το λόγο  $HCO_3^-/PCO_2$ , όπου  $PCO_2$  είναι η μερική πίεση του  $CO_2$ . Ένας εναλλακτικός τρόπος για να εκφραστεί η ίδια συσχέτιση είναι:  $H^+ = 24 \times P-CO_2/HCO_3^-$ , εφόσον τα  $H^+$  εκφράζονται σε nmol/L, η P- $CO_2$  σε mmHg και τα  $HCO_3^-$  σε mmol/L.

Τα οξέα του οργανισμού διακρίνονται σε πτητικά ( $H_2CO_3$ ) και μη πτητικά. Η πλήρης οξείδωση των

Δ/ση για αλληλογραφία:  
Μ. Ελισάφ - Αναπληρωτής Καθηγητής  
Παθολογίας  
Παθολογική Κλινική Παν/κό Νοσοκομείο  
Ιωάννινα

υδατανθράκων και λιπών αποδίδει  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Το  $\text{CO}_2$  όταν προσλάβει  $\text{H}_2\text{O}$ , μετατρέπεται σε  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). Η αντίδραση αυτή είναι αμφίδρομη, τα δε 16.000 - 22.000 mmol  $\text{CO}_2$  που παράγονται καθημερινά αποβάλλονται από τους πνεύμονες. Έτσι, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή αυτού του πτητικού οξέος δεν επηρεάζει την οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού. Από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών της τροφής παράγονται κάθε μέρα 50 - 100 mmol (1 mmol/kg βάρους σώματος) σταθερών (μη πτητικών) οξέων, τα οποία αποβάλλονται από τους νεφρούς.

Οι πνεύμονες, οι νεφροί και τα ρυθμιστικά συστήματα προστατεύουν τον οργανισμό από μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή από σημαντικές μεταβολές της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ . Οι αναπνευστικές ρυθμίσεις είναι πολύ χρήσιμες και έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της  $\text{PCO}_2$  προς την κατεύθυνση της υπεράσπισης της τιμής του pH. Τα ρυθμιστικά συστήματα όπως τα  $\text{HCO}_3^-$ , τα φωσφορικά, οι πρωτεΐνες και η αιμοσφαιρίνη αντιδρούν άμεσα με τα οξέα ( $\text{H}^+$ ) και ελαχιστοποιούν τις μεταβολές του pH. Ωστόσο, η τελική διόρθωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και η αποκατάσταση των ρυθμιστικών συστημάτων εξαρτάται από τους νεφρούς. Ο ρόλος τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας συνίσταται στο να επαναφέρουν στα φυσιολογικά επίπεδα τα διτανθρακικά του πλάσματος (δηλ. την αλκαλική παρακαταθήκη του οργανισμού), επαναρροφώντας αυτά που διηθούνται και παράγοντας νέα  $\text{HCO}_3^-$  σε αντικατάσταση εκείνων που καταναλώνονται κατά τη διαδικασία της ρύθμισης του pH. Η παραγωγή νέων  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς είναι σε στοιχειομετρική συσχέτιση με την απέκκριση στα ούρα των  $\text{H}^+$  που παράγονται από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών της τροφής. Η αποβολή των  $\text{H}^+$  γίνεται από τα παρακείμενα (intercalated) κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων.

Οι 4 απλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η μεταβολική και αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση. Σε κάθε περίπτωση διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας διακρίνονται: 1) ο άμεσος ρυθμιστικός μηχανισμός, κατά τον οποίο τα ρυθμιστικά συστήματα (buffers) παρεμβαίνουν άμεσα για να μειώσουν την επίπτωση της πρωτοπαθούς διαταραχής στο pH και 2) ο αντισταθμιστικός μηχανισμός, δηλαδή η αντιρρόπηση από τους πνεύμονες και τους νεφρούς που τείνει να ελαχιστοποιήσει τη μεταβολή του pH. Ωστόσο, δεν παρατηρείται υπεραντιρρόπηση. Η αντιρρόπηση έχει τα εξής χαρακτηριστικά: (α) είναι κατά κανόνα βραδείας δράσης, εκτός της αναπνευστικής αντιρρόπησης στη μεταβολική οξέωση, (β) επιτελείται από όργανο διαφορετικό εκείνου που συσχετίζεται με την πρωτοπαθή διαταραχή. Δηλαδή, όταν η πρωτοπαθής διαταραχή είναι αναπνευστική, η αντιρρόπηση γίνεται από τους νεφρούς, ενώ όταν η πρωτοπαθής διαταραχή είναι μεταβολική, η αντιρρόπηση γίνεται από τους πνεύμονες και (γ) ο βαθμός της αντιρρόπησης μπορεί να είναι πλήρης ή μερικός και αυτό εκτιμάται

από την τιμή του pH. Στη μεταβολική οξέωση ο κύριος μηχανισμός διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας συνίσταται σε κατακράτηση οξέος ή απώλεια αλκάλωσης. Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός είναι ο υπεραερισμός με συνέπεια την ελάττωση της  $\text{PCO}_2$ . Στην αναπνευστική οξέωση ο κύριος μηχανισμός είναι η κατακράτηση  $\text{CO}_2$  (η αύξηση δηλαδή της  $\text{PCO}_2$ ) που οδηγεί σε αύξηση των πτητικών οξέων ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Η αναπνευστική οξέωση αντισταθμίζεται κυρίως με αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ . Στη μεταβολική αλκάλωση ο κύριος μηχανισμός είναι η απώλεια οξέος ή η κατακράτηση βάσης, ο δε αντιρροπιστικός μηχανισμός συνίσταται σε υποαερισμό με αποτέλεσμα μικρή αύξηση της  $\text{PCO}_2$ . Στην αναπνευστική αλκάλωση ο κύριος μηχανισμός συνίσταται σε μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  που οφείλεται σε ελάττωση της νεφρικής επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ .

Πρέπει να τονιστεί επίσης η διάκριση ανάμεσα στην οξέωση και την οξυαιμία, καθώς και η διάκριση ανάμεσα στην αλκάλωση και την αλκαλιμία. Οξέωση ή αλκάλωση είναι η διαταραχή που τείνει να εκτρέψει το pH κάτω ή πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ οξυαιμία ή αλκαλιμία είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία η τιμή του pH είναι κάτω ή πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα (7.36-7.44). Η διάκριση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, γιατί ούτε η οξέωση συνοδεύεται πάντοτε από οξυαιμία ούτε η αλκάλωση από αλκαλιμία.

Σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν 2 ή και 3 απλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας στον ίδιο ασθενή. Η ανίχνευση των μικτών αυτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας αποτελεί πολλές φορές ένα δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να ελέγχεται αν ο βαθμός της αντιρρόπησης της πρωτοπαθούς διαταραχής είναι μέσα στα επιτρεπτικά όρια. Για παράδειγμα, σε ασθενή με αναπνευστική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, αν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος είναι διαφορετική από αυτή που αναμένεται από την αντιρρόπηση της πρωτοπαθούς διαταραχής, υπάρχει μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Αν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση ή συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  θα είναι μικρότερη από αυτή που αναμένεται, ενώ αν συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση, η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  θα είναι μεγαλύτερη από αυτή που αναμένεται.

Η ακριβής εκτίμηση της κατάστασης της οξεοβασικής ισορροπίας απαιτεί την εξέταση δειγμάτων αρτηριακού αίματος. Οι φυσιολογικές τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος είναι οι εξής: pH: 7.36 - 7.44,  $\text{PCO}_2$  (mmHg): 37-43 και  $\text{HCO}_3^-$  (mmol/L): 22-26. Η σύριγγα πρέπει να έχει επαλειφθεί εσωτερικά με ηπαρίνη που θα χρησιμεύσει ως αντιπηκτικό και θα εμποδίσει την είσοδο αέρα στη σύριγγα. Πριν την αιμοληψία πρέπει να απομακρυνθεί από τη σύριγγα η ελεύθερη ηπαρίνη, για να αποφευχθεί η τεχνητή πτώση του pH από την περισεισά της. Η μέτρηση πρέπει να γίνει αμέσως, αν και το δείγμα μπορεί να διατηρηθεί μέχρι 2 ώρες μέσα σε πάγο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο έλεγχος της οξεοβασικής ισορροπίας γίνεται με την εξέταση δείγματος αρτηριακού αίματος. Η εξέταση του αρτηριακού αίματος είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της  $PO_2$ . Ωστόσο, αν η ακριβής εκτίμηση της οξυγόνωσης δεν είναι απαραίτητη, ο έλεγχος των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να γίνει με την εξέταση δείγματος φλεβικού αίματος, εφόσον οι αρτηριοφλεβικές διαφορές του pH και της  $PCO_2$  είναι μικρές και σχετικά σταθερές. Συγκεκριμένα, το pH του φλεβικού αίματος είναι κατά 0.03-0.04 μονάδες μικρότερο από το pH του αρτηριακού αίματος, ενώ η  $PCO_2$  του φλεβικού αίματος είναι μεγαλύτερη της αντίστοιχης του αρτηριακού αίματος κατά 7-8 mmHg. Η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  είναι περίπου 2 mmol/L μεγαλύτερη από τη συγκέντρωσή τους στο αρτηριακό αίμα.

Με το μηχάνημα αερίων αρτηριακού αίματος είναι δυνατό να προσδιοριστεί το pH και η  $PCO_2$  (καθώς και η  $PO_2$ ). Στη συνέχεια, η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  είναι δυνατό να υπολογιστεί από την εξίσωση Henderson - Hasselbach.

### Μεταβολική οξέωση

Η μεταβολική οξέωση είναι μια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλό αρτηριακό pH, μειωμένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  στο πλάσμα και αντιρροπιστική ελάττωση της  $PCO_2$  του αρτηριακού αίματος.

δεσμεύουν τα προστιθέμενα  $H^+$ . (β) Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα (κυρίως οι πρωτεΐνες και τα φωσφορικά), που δεσμεύουν τα  $H^+$  που θα εισέλθουν στα κύτταρα. Η είσοδος  $H^+$  συνοδεύεται από έξοδο  $K^+$ , με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Η αύξηση των επιπέδων του  $K^+$  είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις μη οργανικών μεταβολικών οξέων που οφείλονται σε νεφρική ανεπάρκεια ή διάρροιες. (γ) Ο υπεραερισμός (οφειλόμενος στη διέγερση των χημειούποδοχέων) που οδηγεί σε μείωση της  $PCO_2$ . Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση των  $HCO_3^-$  κατά 1 mmol/L παρατηρείται μείωση της  $PCO_2$  κατά 1.2 mmHg. Ωστόσο, το μέγεθος της προστατευτικής αυτής δράσης του υπεραερισμού προοδευτικά ελαττώνεται, καθόσον η μείωση της  $PCO_2$  μειώνει την επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$  από τα νεφρικά σωληνάρια με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ . (δ) Η αυξημένη νεφρική απέκκριση οξέος. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο νεφρός απεκκρίνει 50-100 mmol ιόντων  $H^+$  που παράγονται από τον καθημερινό μεταβολισμό, κυρίως με τη μορφή  $NH_4^+$  και λιγότερο ως  $H_2PO_4^-$  (πιτλοποιήσιμη οξύτητα). Στις περισσότερες χρόνιες μεταβολικές οξέώσεις (με προφανή εξαίρεση τις μεταβολικές οξέώσεις νεφρικής αιτιολογίας), υπάρχει μεγάλη αύξηση της απέκκρισης  $NH_4^+$  και μικρότερη της πιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Τα αίτια μιας μεταβολικής οξέωσης φαίνονται στον Πίνακα 1. Συγκεκριμένα, η μεταβολική οξέωση οφείλεται σε αδυναμία αποβολής του ημερήσιου

Πίνακας 1

### ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Μειωμένη ικανότητα αποβολής του ημερήσιου φορτίου οξέος

Νεφρική ανεπάρκεια  
Υποαλδοστερονισμός  
Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I

Αυξημένη φόρτιση με  $H^+$ :

Γαλακτική οξέωση  
Κετοξέωση  
Προσλήψεις ουσιών (σαλικυλικών, μεθανόλης, παραλδεύδης, αιθυλενογλυκόλης,  $NH_4Cl$ , κλπ)

Αυξημένη απώλεια  $HCO_3^-$ :

Μαζική ραβδομύωση  
α) από το ΓΕΣ σωλήνα (διάρροιες, ουρίγγια, τοσιγομειδοστομία, χορήγηση χολεστυραμίνης)  
β) από τους νεφρούς (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II).

Από την αντίδραση των ιόντων  $H^+$  με το κύριο εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα που είναι τα  $HCO_3^-$  ( $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$ ), γίνεται σαφές ότι μεταβολική οξέωση θα προκύψει όταν στον οργανισμό προστεθούν  $H^+$  ή αφαιρεθούν  $HCO_3^-$ . Σε κάθε τέτοια περίπτωση κινητοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που τείνουν να ελαττώσουν τη μείωση του αρτηριακού pH. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι: (α) Τα εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα (κυρίως τα  $HCO_3^-$ ), που

διατητητικού φορτίου οξέος, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφροσωληναριακή οξέωση, σε προσθήκη  $H^+$  ή σε απώλεια  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό σωλήνα ή τους νεφρούς.

Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση μιας μεταβολικής οξέωσης είναι ο προσδιορισμός του χάσματος ανιόντων (XA) στον ορό. Ως XA ορίζεται η διαφορά των μη μετρούμενων κατιόντων από τα μη μετρούμενα ανιόντα. Ο προσδιορισμός του XA στηρίζεται στην αρχή της ηλεκτρικής ισορροπίας, σύμφωνα με την οποία το άθροισμα των κατιόντων

είναι ίσο με το άθροισμα των ανιόντων (Πίνακας 2). Οι φυσιολογικές τιμές του ΧΑ στον ορό που προσδιορίζεται από την εξίσωση  $\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$

οξυγόνωσης. Σε αυτές τις καταστάσεις πολύ πιθανόν υπάρχει διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού, που οφείλεται σε τοξίνες ή

Πίνακας 2	
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ	
<b>Ολικά κατιόντα ορού = Ολικά ανιόντα ορού:</b>	
→	$\text{Na}^+ + \text{μη μετρούμενα κατιόντα} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{μη μετρούμενα ανιόντα}$
→	$\text{Μη μετρούμενα ανιόντα} - \text{μη μετρούμενα κατιόντα} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$
→	$\text{ΧΑ} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$

είναι 9-14 mmol/L. Με τον προσδιορισμό του ΧΑ οι μεταβολικές οξέωσεις χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: (α) τη μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και (β) τη μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων.

#### Μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ

Σε περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, στις οποίες τα προστιθέμενα  $\text{H}^+$  συνοδεύονται από μη μετρούμενα ανιόντα (Α'), όπως φαίνεται από την αντίδραση  $\text{HA} + \text{NaHCO}_3 \rightleftharpoons \text{NaA} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ,

θα προκύψει μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (νορμοχλωραιμική). Τα κύρια αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι η κετοξέωση, η γαλακτική οξέωση, η νεφρική ανεπάρκεια, οι προσλήψεις ουσιών (π.χ. σαλικυλικών) και η μαζική ραβδομύλυση.

Η γαλακτική οξέωση στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε διαταραχή της οξυγόνωσης των ιστών που οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό (Πίνακας 3). Ωστόσο, σε ορισμένες

τμηματικές περιοχές ισχαιμίας. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με κακοήθειες η γαλακτική οξέωση μπορεί να αποδοθεί στον αναερόβιο μεταβολισμό αθροίσεων νεοπλασματικών κυττάρων στο ήπαρ. 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). Για την οριστική διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης απαιτείται ο προσδιορισμός του γαλακτικού οξέος στον ορό. Η ανεύρεση αυξημένων (>4 mmol/L) επιπέδων γαλακτικού οξέος στον ορό σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση και αυξημένο χάσμα ανιόντων επισφραγίζει τη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης.

Η κετοξέωση οφείλεται στη συσσώρευση κετονοσωμάτων (ακετοξεικού οξέος και β-υδροξυβουτυρικού οξέος) στον ορό και παρατηρείται σε διαβητικούς ή αλκοολικούς ασθενείς ή πιο σπάνια σε άτομα που παραμένουν νηστικά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Για τη διάγνωση της κετοξέωσης απαιτείται η απόδειξη της

Πίνακας 3	
ΑΙΤΙΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ	
<b>Τύπος Α</b>	<b>Τύπος Β</b>
<b>Αυξημένες απαιτήσεις σε <math>\text{O}_2</math></b>	<b>Επίκτητη</b>
Γενικευμένοι σπασμοί	Σακχαρώδης Διαβήτης
Βαριά σωματική άσκηση	Κακοήθειες
Υποθερμία	Υπογλυκαιμία
<b>Μειωμένη προσφορά <math>\text{O}_2</math></b>	D-γαλακτική οξέωση
Καταπληξία	Τοξίνες: αιθανόλη, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη,
Χαμηλή καρδιακή παροχή	φαινορμίνη
Καρδιακή ανακοπή	Φαιχωμοκύττωμα
Σηψαιμία	Ηπατοπάθεια
Σοβαρή υποξαιμία ( $\text{PO}_2 < 25-30 \text{ mmHg}$ )	Οξεία αναπνευστική αλκάλωση (+ δηλητηρίαση με σαλικυλικά)
Δηλητηρίαση με CO	Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
Δηλητηρίαση με κυανίδια	<b>Συγγενής</b>
	Ενζυμικές διαταραχές στη γλυκογονόλυση ή νεογλυκογένεση

περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης (τύπος Β) δεν παρατηρείται συστηματική διαταραχή της ιστικής

κετοναίμιας με δισκία νιτροπρωσσικού.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η μεταβολική οξέωση οφείλεται αφενός σε μειωμένη

απέκκριση  $H^+$  και αφετέρου σε αυξημένη απώλεια  $HCO_3^-$ , λόγω μειωμένης επαναρρόφησής τους.

### Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ

Σε περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, στις οποίες τα προστιθέμενα  $H^+$  συνοδεύονται από  $Cl^-$ , όπως φαίνεται από την αντίδραση  $HCl + NaHCO_3$

$\rightleftharpoons NaCl + CO_2 + H_2O$ , θα προκύψει μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ, εφόσον η μείωση των  $HCO_3^-$  θα αντρωπηθεί από την κατακράτηση του  $Cl^-$  (υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση). Τα αίτια της υπερχλωριαμικής μεταβολικής οξέωσης είναι η χορήγηση μεγάλης ποσότητας  $NaCl$ , οι γαστρεντερικές απώλειες  $HCO_3^-$  (π.χ. διάρροιες), οι νεφρικές απώλειες  $HCO_3^-$  (π.χ. νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II), οι νεφροσωληναριακές οξέωσεις τύπου I και IV και η χορήγηση  $NH_4Cl$ .

Σε περίπτωση χορήγησης μεγάλης ποσότητας διαλύματος  $NaCl$  0.9%, προκύπτει μεταβολική οξέωση, λόγω μείωσης της τιμής των  $HCO_3^-$  από αραίωση (dilutional acidosis). Το χάσμα ανιόντων παραμένει φυσιολογικό, επειδή το  $Na^+$  του ορού παραμένει φυσιολογικό, ενώ αυξάνεται σημαντικά το  $Cl^-$  του ορού. Η υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση, που προκύπτει μετά από χορήγηση  $NH_4Cl$ , είναι προφανής. Τα συνηθέστερα αίτια υπερχλωριαμικής μεταβολικής οξέωσης στην κλινική πράξη είναι οι γαστρεντερικές και νεφρικές απώλειες  $HCO_3^-$ . Σ' αυτήν την περίπτωση, το ΧΑ παραμένει φυσιολογικό, επειδή, ενώ το  $Na^+$  του πλάσματος παραμένει φυσιολογικό (ισότονος απώλειες), το  $Cl^-$  του πλάσματος είναι αυξημένο, εξαιτίας δυσανάλογης απώλειας  $HCO_3^-$ .

Υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση εξαιτίας αυξημένων απωλειών  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό σωλήνα παρατηρείται σε ασθενείς με ουρητηροσιγμοειδοστομία. Η εμφύτευση των ουρητήρων στο σιγμοειδές κόλο έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ασθενών με νευρολογικές διαταραχές της ουροδόχου κύστης, με αποφρακτική ουροπάθεια που οφείλεται σε ένα τοπικό διηθητικό όγκο ή με ολική αφαίρεση της ουροδόχου κύστεως εξαιτίας καρκίνου. Στο 80% των ασθενών μετά τη χειρουργική επέμβαση παρατηρείται μια υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση που οφείλεται σε 2 παράγοντες. Πρώτον, όπως είναι γνωστό, στο παχύ έντερο υπάρχει αντλία ανταλλαγής ιόντων  $Cl^- - HCO_3^-$  που οδηγεί σε επαναρρόφηση  $Cl^-$  και αποβολή  $HCO_3^-$ . Έτσι, όταν το  $Cl^-$  των ούρων εισέρχεται στο παχύ έντερο ανταλλάσσεται με  $HCO_3^-$ , τα οποία αποβάλλονται στα κόπρανα. Δεύτερον, το παχύ έντερο μπορεί άμεσα να επαναρροφήσει ιόντα  $NH_4^+$ , τα οποία προέρχονται τόσο από τα ούρα, όσο και από μικροοργανισμούς που διασπούν τοπικά την ουρία. Στο ήπαρ τα ιόντα  $NH_4^+$  μετατρέπονται σε  $NH_3$  και  $H^+$ . Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης έχει ελαχιστοποιηθεί, καθόσον οι ουρητήρες εμφυτεύονται σε μια βραχεία έλικα του ειλεού που

ανοίγει στο κοιλιακό τοίχωμα (ουρητηροειλεοστομία). Μ' αυτό το χειρισμό ο χρόνος επαφής μεταξύ των ούρων και του εντέρου μειώνεται σημαντικά και δεν επιτρέπει την εμφάνιση σημαντικών μεταβολών της σύστασης των ούρων. Αν όμως ο χρόνος επαφής αυξηθεί εξαιτίας κακής λειτουργίας της έλικας, τότε θα παρατηρηθεί μεταβολική οξέωση που κυρίως οφείλεται σε επαναρρόφηση του  $NH_4^+$  και όχι σε απώλεια  $HCO_3^-$ .

Υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση προκαλεί επίσης και η νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) τύπου I ή IV. Η ΝΣΟ τύπου I χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ικανότητας των θραιοστικών σωληναρίων να απεκκρίνουν  $H^+$ . Τα πιο συχνά αίτια ΝΣΟ τύπου I (άπω τύπου) σε ενήλικα άτομα είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Sjogren, η σημαντικού βαθμού υποογκαιμία και η υπερασβεστιουρία. Αντίθετα, η οικογενής ΝΣΟ είναι το πιο συχνό αίτιο στα παιδιά. Πολύ συχνά σε ασθενείς με ΝΣΟ τύπου I παρατηρούνται διαταραχές της ομοιοστασίας του  $K^+$ . Στις περισσότερες περιπτώσεις ανευρίσκεται υποκαλιαιμία. Ωστόσο, ασθενείς με ΝΣΟ, που οφείλεται σε αποφρακτική ουροπάθεια ή δρεπανοκυτταρική αναμία, έχουν υπερκαλιαιμία. Η ΝΣΟ τύπου II χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων να επαναρροφούν  $HCO_3^-$ . Τα πιο συχνά αίτια ΝΣΟ τύπου II (εγγύς τύπου) σε ενήλικα άτομα είναι το πολλαπλό μυέλωμα, η χορήγηση αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και η εξαιτίας της έλλειψης της βιταμίνης D χρόνια υπασβεστιαιμία. 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 γλυκοζουρία, αμινοξουρία, φωσφατουρία, ουρικοζουρία και αυξημένη απέκκριση οργανικών ανιόντων (σύνδρομο Fanconi). Ασθενείς με ΝΣΟ τύπου II εμφανίζουν συχνά βαριά υποκαλιαιμία και διαταραχές του μεταβολισμού των οστών με αποτέλεσμα ραχίτιδα ή οστεομαλακία. Η ΝΣΟ τύπου IV παρατηρείται σε ασθενείς με έλλειψη αλδοστερόνης ή αντίσταση στη δράση της με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση  $H^+$  και  $K^+$ . Οι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου IV εμφανίζουν ήπια υπερχλωριαμική μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία.

Το πιο σημαντικό βήμα στη διερεύνηση μιας μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ είναι ο προσδιορισμός της απέκκρισης  $NH_4^+$  στα ούρα 24ώρου, καθόσον, σε όλες τις υπερχλωριαμικές μεταβολικές οξέωσεις πλην των ΝΣΟ τύπου I ή IV, υπάρχει αυξημένη νεφρική απέκκριση  $NH_4^+$ . Επειδή ο προσδιορισμός του  $NH_4^+$  ούρων είναι εφικτός σε λίγα μόνο εργαστήρια, προτείνεται ο προσδιορισμός του ΧΑ των ούρων ως έμμεσος δείκτης της απέκκρισης  $NH_4^+$  στα ούρα. Το ΧΑ των ούρων προσδιορίζεται από την εξίσωση:  $\text{ΧΑ ούρων} = Na^+ + K^+ - Cl^-$  (δείγματος ούρων). Το αυξημένο ΧΑ σημαίνει μειωμένη απέκκριση αμμωνίου (δηλαδή νεφροσωληναριακή οξέωση). Το χαμηλό (αρνητικό) ΧΑ ανιόντων σημαίνει αυξημένη απέκκριση

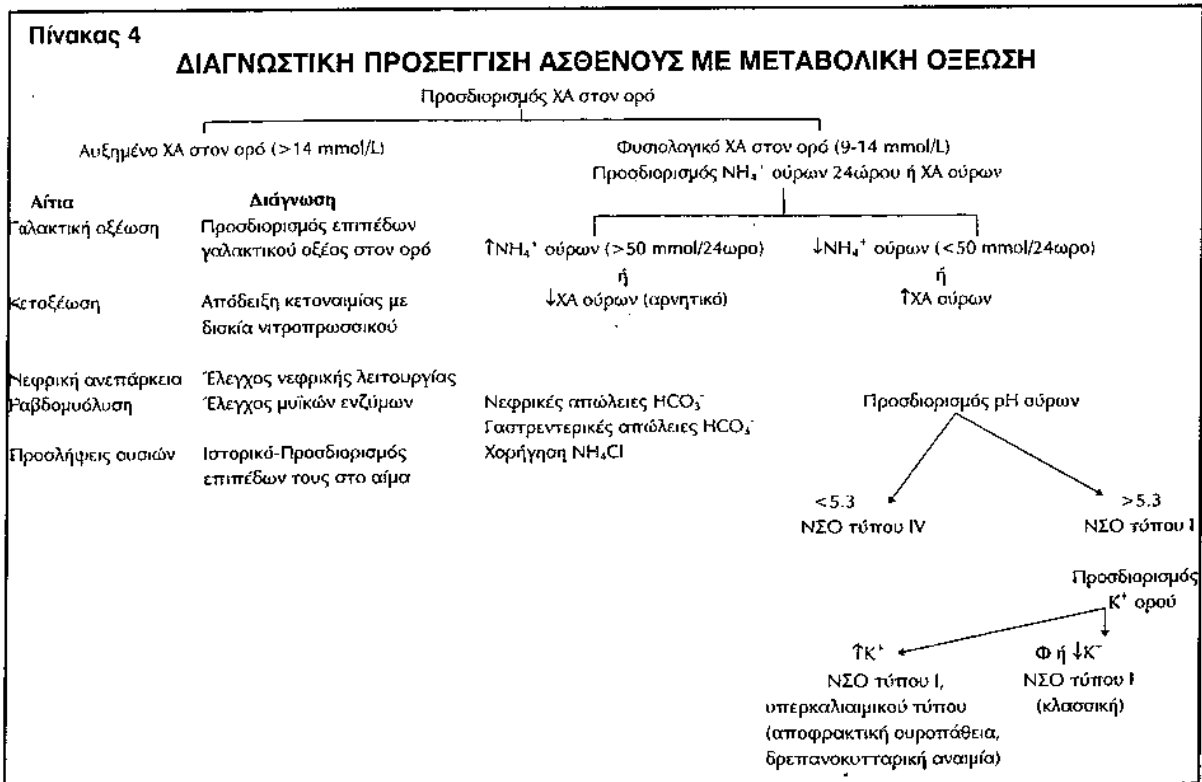
αιμωνίου στα ούρα.

Το επόμενο βήμα στη διερεύνηση μιας υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης είναι ο προσδιορισμός του pH των ούρων. Το pH των ούρων πρέπει να μετράται με pHμετρο και η αξιολόγησή του πρέπει να γίνεται, όταν αποκλεισθεί ουρολοίμωξη με μικροοργανισμούς που διασπούν την ουρία σε NH<sub>3</sub>. Η μέτρηση του pH των ούρων εκτιμά τη δυνατότητα οξινοποίησης των ούρων, αλλά επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως η υποογκαιμία και η υποκαλιαιμία. Το pH των ούρων είναι όξινο σε περιπτώσεις χρόνιων μεταβολικών οξέωσεων και είναι μεγαλύτερο του 5.3 σε διαταραχές οξινοποίησης των ούρων (ΝΣΟ τύπου Ι).

Στον Πίνακα 4 φαίνεται ο τρόπος προσέγγισης

υγρού (παράδοση οξέωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού). 2) Η αύξηση του αρτηριακού pH μπορεί να μετατοπίσει την καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά, αυξάνοντας τη χημική συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το O<sub>2</sub>, με αποτέλεσμα τη μείωση της προσφοράς O<sub>2</sub> στους ιστούς. 3) Η ταχεία διόρθωση της οξέωσης προκαλεί ταχεία επανείσοδο K<sup>+</sup> στα κύτταρα, με αποτέλεσμα βαριά υποκαλιαιμία και αρρυθμίες. 4) Η χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, επειδή προκαλεί κυκλοφοριακή υπερφόρτωση.

Η ποσότητα των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> που απαιτούνται για τη διόρθωση της οξυαιμίας παρέχεται από τον τύπο: Έλλειμμα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol) = 0.6 X Σωματικό βάρος



ασθενών με μεταβολική οξέωση.

Ο κύριος στόχος της θεραπείας της μεταβολικής οξέωσης είναι η αύξηση του αρτηριακού pH σε επίπεδα πάνω από 7.2, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών και να αποκατασταθεί η καρδιακή συσταλτικότητα και η ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες. Η διόρθωση της οξυαιμίας επιτυγχάνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων με τη χορήγηση NaHCO<sub>3</sub>. Η ταχεία χορήγηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι ιδιαίτερα επιβεβλημένη σε ασθενείς με βαριά μεταβολική οξέωση, στους οποίους ακόμη και μικρή επιπλέον μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος είναι δυνατό να προκαλέσει μεγάλη μείωση του αρτηριακού pH με καταστροφικές συνέπειες. Η ταχεία όμως, αύξηση του αρτηριακού pH σε επίπεδα μεγαλύτερα από 7.2-7.25 είναι όχι μόνο ανεπιθύμητη, αλλά και επικίνδυνη, γιατί: 1) Είναι δυνατό να προκαλέσει σημαντική μείωση του pH του εγκεφαλονωτιαίου

(kg) X (επιθυμητά επίπεδα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - μετρούμενα επίπεδα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Ωστόσο, σε ασθενείς με βαριά μεταβολική οξέωση απαιτούνται περισσότερα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, γιατί ο χώρος κατανομής των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> μπορεί να είναι μεγαλύτερος από τα 6/10 του σωματικού βάρους.

Το αρχικό βήμα της θεραπείας της βαριάς μεταβολικής οξέωσης είναι η αύξηση της τιμής των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος στο επίπεδο των 10 mmol/L μέσα σε λίγες ώρες. Όπως, αναφέρθηκε, η χορήγηση NaHCO<sub>3</sub>, όταν τα επίπεδα των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος είναι μεγαλύτερα από 10-12 mmol/L, μπορεί να είναι ανεπιθύμητη. Ο ανωτέρω τύπος προϋποθέτει την ύπαρξη σταθερής κατάστασης. Ωστόσο, υπάρχουν δυο καταστάσεις, στις οποίες η χορήγηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι ευεργετική: (α) Όταν υπάρχει σημαντική οξυαιμία (pH αρτηριακού αίματος < 7) και (β) όταν υπάρχει μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων οφειλόμενη στην απέκκριση κετοανιόντων με τα ούρα.

Η διόρθωση της υποκείμενης νόσου παραμένει η κύρια θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης. Για παράδειγμα, η διόρθωση της κυκλοφοριακής ανεπάρκειας θα μειώσει η δημιουργία του γαλακτικού οξέος, ενώ τα πλεονάζοντα ιόντα γαλακτικού θα μετατραπούν σε  $\text{HCO}_3^-$ . Υποστηρίζεται ότι η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  είναι απαραίτητη σε ασθενείς με βαριά γαλακτική οξέωση, στους οποίους η αύξηση του αρτηριακού pH θα βελτιώσει την καρδιακή συσταλτικότητα και παροχή και την ιστική αιμάτωση και θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Παρά την προσδοκώμενη ωφέλεια από τη χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$ , πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι από την αγωγή, οι οποίοι οδήγησαν ορισμένους συγγραφείς να συστήσουν κατηγορηματικά την αποφυγή χορήγησής τους σε

νόσους. Όσον αφορά στη θεραπεία της νεφροσωληναριακής οξέωσης προτιμάται η χορήγηση κιτρικού  $\text{K}^+$  (τα κιτρικά μεταβολίζονται στον οργανισμό σε  $\text{HCO}_3^-$ ), το οποίο γίνεται καλύτερα ανεκτό από τα  $\text{HCO}_3^-$  και διορθώνει τη συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία.

### Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση είναι μια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH, που οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, ενώ παράλληλα παρατηρείται αντιρροπιστική αύξηση της  $\text{PCO}_2$ .

Τα αίτια της μεταβολικής αλκάλωσης φαίνονται στον Πίνακα 5. Συγκεκριμένα, η μεταβολική

Πίνακας 5

ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΑΛΚΑΛΩΣΗΣ	
<b>Απώλεια <math>\text{H}^+</math></b>	
ΓΕΣ απώλειες:	Έμετοι, ρινογαστρική αναρρόφηση
Νεφρικές απώλειες:	Διουρητικά, υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών Σύνδρομο Bartter Μεταϋπερκαπνική αλκάλωση Χορήγηση παραγώγων πενικιλίνης Υπερασβεστιαμία που δεν οφείλεται σε υπερπαραθυρεοειδισμό
Είσοδος $\text{H}^+$ στα κύτταρα:	Υποκαλιαιμία, επανασίτιση
<b>Κατακράτηση <math>\text{HCO}_3^-</math>:</b>	Μαζικές μεταγγίσεις αίματος (τα κιτρικά μεταβολίζονται σε $\text{HCO}_3^-$ ) Χορήγηση $\text{NaHCO}_3$ Σύνδρομο γάλακτος - αλκάλεως
<b>Αλκάλωση με συστολή του εξωκυττάριου χώρου (contraction alkalosis)</b>	Διουρητικά Γαστρεντερικές απώλειες υγρού με αυξημένη συγκέντρωση $\text{Cl}^-$ και μειωμένη συγκέντρωση $\text{HCO}_3^-$ (έμετοι και ορισμένα διαρροϊκά σύνδρομα) Μεγάλη εφίδρωση σε ασθενείς με κυστική ίνωση

ασθενείς με γαλακτική οξέωση, ανεξάρτητα από το αίτιό της ή τη βαρύτητά της. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι: (α) Η υπερφόρτωση του κυκλοφορικού συστήματος. (β) Η υπερναταιμία. (γ) Η εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης. (δ) Η αυξημένη παραγωγή  $\text{CO}_2$  από τη σύνδεση των πλειοναζόντων  $\text{H}^+$  με  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα αύξηση της  $\text{PCO}_2$ , η οποία πιθανό να επιδεινώσει την οξυαιμία. (ε) Η παραπέρα παραγωγή γαλακτικού οξέος που οφείλεται στην εμφάνιση ενδοκυττάριας αλκάλωσης και στη διέγερση του ενζύμου 6-φωσφοφρουκτοκινάση. (στ) Η μείωση των επιπέδων του ελεύθερου ιοντισμένου  $\text{Ca}^{++}$ , η οποία οφείλεται στην αύξηση του αρτηριακού pH που προκαλεί αυξημένη σύνδεση του ασβεστίου με την αλβουμίνη, αλλά και σε άμεση σύνδεση των χορηγούμενων  $\text{HCO}_3^-$  με  $\text{Ca}^{++}$ . Η μείωση του ελεύθερου ιοντικού  $\text{Ca}^{++}$  μειώνει σημαντικά την καρδιακή συσταλτικότητα. 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 7.10, με σκοπό την αύξησή του σε επίπεδα 7.2-7.25 μέχρι να διορθωθεί η υποκείμενη

αλκάλωση οφείλεται είτε σε προσθήκη  $\text{HCO}_3^-$  ή άλλου οργανικού ανιόντος (π.χ. κιτρικών) που μεταβολίζεται σε  $\text{HCO}_3^-$ , είτε συχνότερα σε απώλεια  $\text{H}^+$  από το ΓΕΣ σωλήνα και τους νεφρούς. Επιπρόσθετα, σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάριου όγκου, που οφείλεται σε απώλειες που δεν περιέχουν  $\text{HCO}_3^-$ , η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι αυξημένη (contraction alkalosis). Τα πιο συχνά αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στην κλινική πράξη είναι η χορήγηση διουρητικών, οι απώλειες από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, η αυξημένη δραστηριότητα αλατοκορτικοειδών και η υποκαλιαιμία που έχει ως αποτέλεσμα την έξοδο  $\text{K}^+$  από τα κύτταρα και την είσοδο  $\text{H}^+$  σ' αυτά. Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία φόρτιση με  $\text{HCO}_3^-$  δεν προκαλεί μεταβολική αλκάλωση, καθόσον η περίσσεια  $\text{HCO}_3^-$  απεκκρίνεται γρήγορα στα ούρα. Γι' αυτό το λόγο, η διατήρηση (maintenance) της μεταβολικής αλκάλωσης (δηλαδή της αυξημένης συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$ ), ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, συσχετίζεται με μειωμένη αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς. Η αδυναμία αυτή των νεφρών να αποβάλλουν  $\text{HCO}_3^-$  οφείλεται σε

υποογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωριαιμία ή συχνότερα σε συνδυασμούς αυτών των διαταραχών.

Σε ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση για την ελαχιστοποίηση της μεταβολής του αρτηριακού pH παρατηρείται αντιρροπιστικός υπαερισμός και αύξηση της  $PCO_2$ . Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε αύξηση των  $HCO_3^-$  κατά 1 mmol/L παρατηρείται αύξηση της  $PCO_2$  κατά 0.7 mmHg.

Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν συμπτώματα που συσχετίζονται με τη συνυπάρχουσα υποογκαιμία και υποκαλιαιμία. Αντίθετα, συμπτώματα που μπορεί να συσχετίζονται άμεσα με την αλκαλιαιμία (παραισθήσεις, tetania κ.λ.π.) παρατηρούνται εξαιρετικά σπάνια.

Ο προσδιορισμός του  $Cl^-$  των ούρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με μεταβολική αλκάλωση, όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Έτσι, ασθενείς με  $Cl^-$  ούρων  $< 15$  mmol/L έχουν μεταβολική αλκάλωση, που οφείλται σε εμέτους, ρινογαστρική αναρρόφηση, ή χορήγηση διουρητικών, είναι υποογκαιμικοί και η μεταβολική αλκάλωση διορθώνεται γρήγορα με τη χορήγηση διαλύματος NaCl (αλκάλωση που ανταποκρίνεται στα χλωριούχα). Αντίθετα, ασθενείς με αυξημένο  $Cl^-$

αντιμετώπιση βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης σε οιδηματώδεις ασθενείς (π.χ. ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια), στους οποίους η κλινική κατάσταση δεν επιτρέπει τη χορήγηση φυσιολογικού χλωρονατριούχου ορού. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατό να χορηγηθεί ακεταζολαμίδη (250-375 mg μία ή 2 φορές την ημέρα) από το στόμα ή ενδοφλέβια. Το φάρμακο αναστέλλει τη δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης, αυξάνει τη νεφρική απέκκριση  $NaHCO_3$  και βελτιώνει τόσο την αλκαλιαιμία, όσο και την κλινική εικόνα των ασθενών. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης μπορεί να ωφελήσει η προσεκτική ενδοφλέβια χορήγηση από κεντρική φλέβα ισότονου διαλύματος HCl. Εναλλακτική λύση αποτελεί η χορήγηση  $NH_4Cl$  ή υδροχλωρικής αργινίνης, ουσιών που μπορεί να είναι εξαιρετικά επικίνδυνες σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

### Αναπνευστική Οξέωση

Η αναπνευστική οξέωση οφείλεται σε ανεπαρκή αποβολή του  $CO_2$  από τους πνεύμονες, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $PCO_2$  και τη μείωση του αρτηριακού pH.

Τα αίτια της αναπνευστικής οξέωσης φαίνονται

Πίνακας 6

### ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

#### Καταστολή της δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου

Οξεία: Φάρμακα (οπιούχα, αναισθητικά, ηρεμιστικά), καρδιακή ανακοπή, σύνδρομο ύπνου - άπνοιας, χορήγηση  $O_2$  σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία.

Χρόνια: Παχυσαρκία (σύνδρομο Pickwickian)

#### Διαταραχή της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών και του θωρακικού τοιχώματος

Οξεία: Μυϊκή αδυναμία που οφείλεται σε μυασθένεια, περιοδική παράλυση, αμινογλυκοσίδες, σύνδρομο Guillain Barre, βαριά υποκαλιαιμία ή υποφωσφαταιμία

Χρόνια: Μυϊκή αδυναμία που οφείλεται σε μυξοίδημα, πολλαπλή σκλήρυνση, πολυομυελίτιδα

Κυφοσκολίωση

Παχυσαρκία

#### Απόφραξη αεροφόρων οδών

Οξεία: Ξένο σώμα, λαρυγγόσπασμος, σύνδρομο ύπνου-άπνοιας αποφρακτικού τύπου

#### Νοσήματα που επηρεάζουν την ανταλλαγή των αερίων διαμέσου των πνευμονικών τριχοειδών

Οξεία: Έξαρση υποκείμενης πνευμονοπάθειας

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων

Πνευμονικό οίδημα

Σοβαρό άσθμα ή πνευμονία

Πνευμοθώρακας ή αιμοθώρακας

Χρόνια: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ούρων ( $> 20$  mmol/L) εμφανίζουν έκπτωση του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας συνήθως περίσσειας αλατοκορτικοειδών και η μεταβολική αλκάλωση δε διορθώνεται με τη χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού (ανθεκτική στα χλωριούχα αλκάλωση). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία συνίσταται στη διόρθωση της υπεύθυνης διαταραχής και στην αναπλήρωση των ελλειμμάτων καλίου με τη χορήγηση χλωριούχου καλίου. Μερικές φορές η μεταβολική αλκάλωση σε καταστάσεις με περίσσεια αλατοκορτικοειδών μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τη χορήγηση σπειρονολακτόνης. Ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η

στον Πίνακα 6 και περιλαμβάνουν διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας που οφείλονται σε καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, σε νοσήματα των αναπνευστικών μυών και του θωρακικού τοιχώματος, σε απόφραξη των αεροφόρων οδών και σε νοσήματα που διαταράσσουν την ανταλλαγή των αερίων διαμέσου της κυψελοτριχοειδικής μεμβράνης.

Σε ασθενείς με αναπνευστική οξέωση παρατηρείται αντιρροπιστική αύξηση των  $HCO_3^-$ . Η αύξηση αυτή σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική οξέωση οφείλεται σε ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, ενώ σε ασθενείς με χρόνια



αναπνευστική οξέωση σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς. Έχει υπολογιστεί ότι σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική οξέωση για κάθε αύξηση της  $\text{PCO}_2$  κατά 10 mmHg παρατηρείται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mmol/L, ενώ σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική οξέωση παρατηρείται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 3.5 mmol/L.

Οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική οξέωση εμφανίζουν συμπτώματα από το ΚΝΣ (πονοκέφαλος, αμύρωση, άγχος, τρόμος, παραλήρημα, υπνηλία), τα οποία οφείλονται στις μεταβολές του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καθώς και στην εξαιτίας της τοπικής οξέωσης αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Επιπρόσθετα, όταν το αρτηριακό pH μειωθεί κάτω από 7.10 παρατηρούνται αρρυθμίες, περιφερική αγγειοδιαστολή και σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ασθενείς με χρόνια αναπνευστική οξέωση και υπερκαπνία εμφανίζουν συχνά χρόνια πνευμονική καρδιά και περιφερικά οίδημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  οφείλεται στη συνυπάρχουσα υποξαιμία και υπερκαπνία.

Η θεραπεία της χωρίς επιπλοκές αναπνευστικής οξέωσης έχει σαν σκοπό τη βελτίωση του αερισμού. Η χορήγηση αλκαλικών μπορεί πρακτικά να είναι και επιζήμια, αφού το χαμηλό pH αποτελεί σημαντικό ερέθισμα του κέντρου της αναπνοής κατά τη χρόνια υπερκαπνία. Σε πολλούς ασθενείς με αναπνευστική οξέωση συνυπάρχει και μεταβολική αλκάλωση (που συνήθως οφείλεται στα χορηγούμενα διουρητικά) η οποία μπορεί να επιδεινώσει τον υποαερισμό των αρρώστων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η έλλειψη  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , που συχνά συνοδεύουν τη μεταβολική αλκάλωση, πρέπει να διορθώνεται με τη χορήγηση  $\text{KCl}$ . Επιπρόσθετα, συνιστάται η διακοπή χορήγησης των διουρητικών και σε ορισμένες περιπτώσεις η προσεκτική χορήγηση ακεταζολαμίδης.

πιστική μείωση των επιπέδων των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος.

Για την αντιρρόπηση της αναπνευστικής αλκάλωσης απαιτείται η μείωση των επιπέδων των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, η οποία επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς που εξαρτώνται από το χρόνο που μεσολαβεί από την έναρξη της αναπνευστικής αλκάλωσης. Σε περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης παρατηρείται μετακίνηση  $\text{H}^+$  από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο. Τα  $\text{H}^+$  αυτά συνδέονται με  $\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Έτσι, για κάθε μείωση της  $\text{PCO}_2$  κατά 10mmHg παρατηρείται μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος κατά 2 mmol/L. Σε περιπτώσεις χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης υπάρχει μια αντιρροπιστική μείωση της νεφρικής απέκκρισης  $\text{H}^+$ , η οποία ξεκινά σε 2 ώρες και ολοκληρώνεται σε 2-3 μέρες από την έναρξη της αλκάλωσης. Ο μηχανισμός αυτός είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός και εμποδίζει τη μεγάλη αύξηση του αρτηριακού pH. Πράγματι, έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση του  $\text{PCO}_2$  κατά 10mmHg παρατηρείται μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 4-5 mmol/L.

Πρωτοπαθής μείωση της  $\text{PCO}_2$  υπάρχει όταν ο αποτελεσματικός κυψελιδικός αερισμός αυξηθεί σε επίπεδο πέραν αυτού που απαιτείται για να απεκκριθεί το ημερήσιο φορτίο του παραγόμενου από το μεταβολισμό  $\text{CO}_2$ . Έτσι, πρωτοπαθής υπεραερισμός παρατηρείται όταν υπάρχει υποξαιμία (μείωση της  $\text{PO}_2 < 60\text{mmHg}$ ), καθώς και σε καταστάσεις στις οποίες υπάρχει παθολογική διέγερση της αναπνοής (σε ασθενείς με πνευμονικά νοσήματα ή σε περιπτώσεις άμεσης διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7

### ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΑΛΚΑΛΩΣΗΣ

#### Υποξαιμία:

Πνευμονικά νοσήματα: πνευμονία, διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονικό οίδημα  
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια  
Υπόταση ή σοβαρή αναιμία  
Κατοικία σε μεγάλο υψόμετρο

#### Πνευμονοπάθειες

#### Άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου:

Ψυχογενής πολυδιψία  
Ηπατική ανεπάρκεια  
Σηψαιμία από gram-βακτηρίδια  
Δηλητηρίαση από σαλικυλικά  
Μετά διόρθωση μεταβολικής οξέωσης  
Κύηση και δεύτερη φάση του εμμηνουρσιακού κύκλου  
Νευρολογικά νοσήματα (π.χ. εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο, όγκο στη γέφυρα)

#### Μηχανικός αερισμός

#### Αναπνευστική Αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι η πιο συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH (ή αντίστοιχα από μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ ), η οποία οφείλεται σε μείωση της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ). Παράλληλα παρατηρείται αντιρρο-

Τα συμπτώματα της αναπνευστικής αλκάλωσης (ζάλη, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, παραισθησίες στα άκρα και-περιστοματικά, τετανία, κράμπες και συγκοπτικά επεισόδια) οφείλονται κυρίως στην αυξημένη ευερεθιστότητα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Η

αναπνευστική αλκάλωση επίσης μειώνει σημαντικά την εγκεφαλική αιματική ροή (μέχρι και κατά 40% εάν η  $PCO_2$  μειωθεί κατά 20 mmHg). Επιπλέον, η αναπνευστική αλκάλωση μετατοπίζει την καμπύλη διαχωρισμού της αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της χημικής συγγένειας της αιμοσφαιρίνης για το  $O_2$  και τη μείωση της προσφοράς  $O_2$  στους ιστούς. Η προκαλούμενη εγκεφαλική ισχαιμία συμβάλλει στην εμφάνιση των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με βαριά αναπνευστική αλκάλωση. Τέλος, η αλκάλωση αυξάνει τη σύνδεση του  $Ca^{++}$  με πρωτεΐνες και μειώνει τα επίπεδα του ιονισμένου  $Ca^{++}$  του πλάσματος. Η υποασβεστιαμία είναι δυνατόν επίσης να συμβάλλει στη συμπτωματολογία των ασθενών με αναπνευστική αλκάλωση. Η μείωση της μυοκαρδιακής ροής αίματος (εξαιτίας της αγγειοσυσπασσης) και η αύξηση της νευρομυϊκής ευερεθιστότητας οδηγούν στην εμφάνιση υπερκοιλιακών αρρυθμιών, οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο, καθώς και σε άτομα με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία). Όλα τα ανωτέρω συμπτώματα εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική αλκάλωση όταν η  $PCO_2$  μειωθεί κάτω από 25-30 mmHg και το εγκεφαλικό pH αυξηθεί σημαντικά. Αντίθετα, ασθενείς με χρόνια αναπνευστική αλκάλωση (στην οποία το pH δεν αυξάνεται σημαντικά) και με μεταβολική αλκάλωση, στην οποία υπάρχει μικρότερη αύξηση του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού εξαιτίας σχετικής αδυναμίας των αυξημένων  $HCO_3^-$  να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, είναι συνήθως ασυμπτωματικοί.

Ο γιατρός πρέπει να υποπτευθεί την παρουσία αναπνευστικής αλκάλωσης σε περιπτώσεις υπέρπνοιας. Αντίστοιχο, η υπέρπνοια (και η επακολουθούσα υποκαπνία) μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή να εμφανίζεται στα πλαίσια μιας μεταβολικής οξέωσης. Ο προσδιορισμός των αερίων του αρτηριακού αίματος θα θέσει τη διάγνωση. Ωστόσο, ήπια αναπνευστική αλκάλωση είναι δυνατό να υπάρχει και σε ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν εμφανή υπεραερισμό. Γι' αυτό το λόγο, αν και η αναπνευστική αλκάλωση είναι η πιο συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δε διαγιγνώσκεται πάντα στην κλινική πράξη. Επιπλέον, σε περιπτώσεις μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, (οι οποίες είναι ιδιαίτερα συχνές), η συνυπάρχουσα ήπια αναπνευστική αλκάλωση είναι δυνατό να διαφύγει της προσοχής. Επειδή η αναπνευστική αλκάλωση είναι δυνατό να αποτελεί πρώιμο εύρημα μιας σοβαρής νόσου (π.χ. σηψαιμίας), είναι απαραίτητο ο γιατρός να μπορεί να τη διαγνώσει έγκαιρα και να αξιολογήσει την ύπαρξή της. Σημαντική βοήθεια σ' αυτήν την περίπτωση προσφέρει η γνώση των αντιρροπιστικών μεταβολών που παρατηρούνται στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αντιμετώπιση της αλκαλαιμίας δεν κρίνεται σκόπιμη και η θεραπεία κατευθύνεται στη διόρθωση της υποκείμενης νόσου. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με

βαριά οξεία αναπνευστική αλκάλωση η αναπνοή μέσα σε ένα κλειστό σάκκο, η οποία αυξάνει την  $P-CO_2$  του αναπνεόμενου αέρα, μπορεί να βελτιώσει την υποκαπνία και τα συμπτώματα. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος του αρτηριακού pH, γιατί η αντιρροπιστική μείωση των  $HCO_3^-$  του πλάσματος παραμένει και μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση, καθώς η  $PCO_2$  αυξάνεται προς τα φυσιολογικά επίπεδα.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackerman GL, Arruda JAL. Acid-base and electrolyte balance in respiratory failure. *Med Clin North Am* 1983; 67 (3): 645-656.
- Adrogoe HJ, Brensilver J, Cohen JJ, Madias NE. Influence of steady alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. *J Clin Invest* 1983; 71: 867-883.
- Adrogoe HJ, Brensilver J, Madias NE. Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances. *Am J Physiol* 1978; 235: F291-F297.
- Adrogoe HJ, Chap Z, Ishida T, Field JB. Role of endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 1985; 75: 798-808.
- Adrogoe HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.
- Adrogoe HJ, Madias NE. Renal acidification during chronic hypercapnia in the conscious dog. *Pfugers Arch* 1986; 406: 520-528.
- Adrogoe HJ, Rashad MN, Gorin AD, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-1316.
- Adrogoe HJ, Stinebaugh BJ, Gougoux A, et al. Decreased distal acidification in acute hypercapnia in the dog. *Am J Physiol* 1983; 244: F19-F27.
- Al-Awqati Q. The cellular renal response in respiratory acid-base disorders. *Kidney Int* 1985; 28: 845-855.
- Alpern RJ. Trade-off in the adaptation to acidosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1205-1215.
- Battle DC, Arruda JAL, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 1981; 304: 373-380.
- Battle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 594-595.
- Battle DC, Sehy JT, Roseman MK, et al. Clinical and physiologic spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 1981; 20: 389-396.
- Battle DC, Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 20: 546-554.
- Berger BE, Cogan MG, Sebastian A. Reduced glomerular filtration and enhanced bicarbonate reabsorption maintain metabolic alkalosis in humans. *Kidney Int* 1984; 26: 205-208.
- Brackett NC, Wingo CF, Muren O, Solano JT. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 124-131.
- Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocal-

- cinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 217-221.
- Chatta G, Arieff AI, Cummings C, Tierney LM. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118: 37-39.
- Clark DD, Chang BS, Garella S, Cohen JJ, Madias NE. Secondary hypokapnia fails to protect «whole body» intracellular pH chronic HCl acidosis in the dog. *Kidney Int* 1983; 23: 336-341.
- Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of H<sup>+</sup> - ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 264-271.
- Cohen JJ, Madias NE, Wolf CJ, et al. Regulation of acid-base equilibrium in chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1976; 57: 1483-1489.
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-498.
- Dubose TD. Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med Clin North Am* 1983; 76: 799-813.
- Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε διαβητικούς ασθενείς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1990; 3: 27-31.
- Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Η σημασία και χρησιμότητα του προσδιορισμού του χάσματος ανιόντων του ορού. *Ελληνική Νεφρολογία* 1991; 1: 30-36.
- Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης. *Ιατρική* 1992; 6(4): 378-381.
- Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Νεφροσωληναριακή οξέωση. Σύγχρονες απόψεις για την παθογένεια, διάγνωση και θεραπεία. *Ελληνική Νεφρολογία* 1991; 3(4): 274-286.
- Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos E, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 274-281.
- Elisaf M, Theodorou J, Pappas H, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in febrile patients with bacteraemia. *Eur J Med* 1993; 2: 404-407.
- Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56: 38-54.
- Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27: 472-483.
- Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride - depletion alkalosis. *Am J Physiol* 1991; 261: R771-781.
- Galla JH, Luke RG. Pathophysiology of metabolic alkalosis. *Hosp Practise* 1987; 22: 123-146.
- Galla JH, Rome L, Luke RG. Bicarbonate transport in collecting duct segments during chloride - depletion alkalosis. *Kidney Int* 1995; 48: 52-55.
- Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Kidney Int* 1975; 8: 279-283.
- Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or «chloride wasting nephropathy». *Ann Intern Med* 1970; 73: 31-38.
- Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.
- Giebisch G, Berger L, Pitts RF. The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin. *J Clin Invest* 1955; 34: 231-245.
- Goodkin DA, Krishna GG, Narins RG. The role of the anion gap in detecting and managing mixed acid-base disorders. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 333-349.
- Halperin ML, Hammeke M, Josse RG, Jungas RL. Metabolic acidosis in the alcoholic: A pathophysiologic approach. *Metabolism* 1983; 32: 308-315.
- Halperin ML, Kamel KS. D-Lactic acidosis: Turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49: 1-8.
- Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, Magner PO, Kamel K, Ethier J. Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1988; 50: 1-4.
- Harrington JT. Metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1984; 26: 88-97.
- Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care med* 1980; 8: 725-730.
- Jacobson HR, Seldin DW. On the generation, maintenance, and correction of metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1983; 245: F425-F432.
- Kassirer JP, Berkman PM, Lawrenz DR, Schwartz WB. The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man. *Am J Med* 1965; 38: 172-188.
- Kassirer JP, Bleich HC. Rapid estimation of plasma carbon dioxide from pH and total carbon dioxide content. *N Engl J Med* 1965; 272: 1067-1072.
- Kassirer JP, Schwartz WB. Correction of metabolic alkalosis in man without repair of potassium deficiency. *Am J Med* 1966; 40: 19-26.
- Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid. *Am J Med* 1966; 40: 10-18.
- Krapf R, Beller I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1394-1401.
- Krapf R, Caduff P, Wagdi P, Staubli M, Hulter HN. Plasma potassium response to acute respiratory alkalosis. *Kidney Int* 1995; 47: 217-224.
- Krapf R. Mechanisms of adaptation to chronic respiratory acidosis in the proximal tubule. *Kidney Int* 1989; 35: 457.
- Kraut JA, Madias NE. Approach to the diagnosis of acid-base disorders. In: *Textbook of Nephrology*, eds. Massry SG, Glasscock RJ, Williams & Wilkins, Baltimore 1989; 405-412.
- Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acid. *Ann Intern Med* 1980; 92: 227-237.
- Madias NE, Adrogué HJ, Cohen JJ, Schwartz WB. Effect of natural variations in PaCO<sub>2</sub> on plasma [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in dogs: A redefinition of normal. *Am J Physiol* 1979; 236: F30-F36.
- Madias NE, Adrogué HJ, Horowitz GL, Cohen JJ, Schwartz WB. A redefinition of normal acid-base equilibrium in man: CO<sub>2</sub> tension as a key determinant of normal plasma bicarbonate concentration. *Kidney Int* 1979; 16: 612-619.
- Madias NE, Ayus JC, Adrogué HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 1421-1423.
- Madias NE, Bossert WH, Adrogué HJ. Ventilatory re-

- sponse to chronic metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1640-1646.
- Madias NE, Homer SM, Johns CA, Cohen JJ. Hypochloremia as a consequence of anion gap metabolic acidosis. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 15-23.
- Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of «nonabsorbable» antacids. *Am J Med* 1983; 74: 155-158.
- Madias NE, Schwartz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during HCl acidosis in the dog. *J Clin Invest* 1977; 60: 1393-1401.
- Madias NE, Wolf CJ, Cohen JJ. Regulation of acid-base equilibrium in chronic hypercapnia. *Kidney Int* 1985; 27: 538-543.
- Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29: 752-774.
- Madias NE. Regulation of acid-base equilibrium in respiratory acidosis and alkalosis. Στα: Πρακτικά του 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου της ΕΝΕ, Λευκωσία 1986: 42-45.
- Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopoufi FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med* 1991; 230: 187-191.
- Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. *Medicine* 1980; 59: 161-187.
- Oh M, Carrol H. The anion gap. *N Engl J Med* 1977; 297: 814-817.
- Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1033-1043.
- Rose BD. Acid-base physiology. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, eds. Rose BD, Mc Graw-Hill Inc, New York 1994; 274-299.
- Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, Galla JA, Luke RG. On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 1988; 84: 449-458.
- Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: Factors which decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1983; 25: 357-361.
- Schwartz WB, Brackett NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia. The physiologic limits of the defense of pH. *J Clin Invest* 1965; 214: 291-301.
- Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 226-230.
- Siamopoulos KC, Mavridis AA, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 156-160.
- Stacpoole PW. Lactic acidosis: The case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986; 105: 276-279.
- Tannen RL, Hamid B. Adaptive changes in renal acidification in response to chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1985; 248: F 492-F499.
- Vasuvattakul S, Warner LC, Halperin ML. Quantitative role of the intracellular bicarbonate buffer system in response to an acute acid load. *Am J Physiol* 1992; 262: R305-R309.
- Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW. Hypercapnia. *N Engl J Med* 1991; 321: 1223-1331.