



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΣΤΥΛΙΑΝΗ ΑΝΔΡΟΝΙΚΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΚΒΑΣΗ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ
<37 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΑΝ ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ
ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΚΑΙ ΟΙ ΠΙΘΑΝΕΣ
ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Λ. ΤΣΩΝΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΣΤΥΛΙΑΝΗ ΑΝΔΡΟΝΙΚΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΚΒΑΣΗ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ
<37 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΑΝ ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ
ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΚΑΙ ΟΙ ΠΙΘΑΝΕΣ
ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Λ. ΤΣΩΝΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Τσώνη Κωνσταντίας: 7-12-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 601^ο/27-3-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ανδρονίκου Στυλιανή, Καθηγήτρια Νεογνολογίας

Μέλη

Χάλλα Άννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Γιάπρος Βασίλειος Επίκουρος Καθηγητής Νεογνολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-4-2007

«Έκβαση πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης <37 εβδομάδων που εμφάνισαν νεφρασβέστωση στην περιγεννητική περίοδο και τις πιθανές μετέπειτα επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία».

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 757^ο/19-12-2013

1. Ανδρονίκου Στυλιανή, Καθηγήτρια Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας με έμφαση στην Περιβαλλοντική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Σταματοπούλου-Μαυρίδου Αντιγόνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Γιάπρος Βασίλειος Αναπληρωτής Καθηγητής Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Χάλλα Άννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Σιώμου Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-2-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Φωτόπουλος Ανδρέας
Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής



Στο γιο μου Χρήστο-Μιχαήλ,

με όλη μου την αγάπη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με τον όρο νεφρασβέστωση περιγράφεται η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο νεφρικό παρέγχυμα. Εκδηλώνεται με συμπτώματα οξείας ή χρόνιας νεφρικής νόσου ή αποκαλύπτεται σε τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο των νεφρών. Τα αίτια της ποικίλλουν και η τελική επίδραση στη νεφρική λειτουργία εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο.

Η εμφάνιση νεφρασβέστωσης στη νεογνική ηλικία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982 σε πρόωρα που είχαν λάβει για μεγάλο χρονικό διάστημα φουροσεμίδη. Οι νεφροί των προώρων δεν είναι ανατομικά και λειτουργικά ώριμοι κατά τη γέννηση, αφού η ολοκλήρωση της νεφρογένεσης γίνεται μετά την 34^η εβδομάδα ζωής. Παράγοντες που δρουν σε αυτή την περίοδο οδηγούν δυνητικά σε διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και στην ενήλικη ζωή. Η νεφρασβέστωση μπορεί να αποτελέσει επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για τους ανώριμους νεφρούς των προώρων και τη μετέπειτα νεφρική τους λειτουργία.

Τα δεδομένα που αφορούν στη πειραματική νεφρική λειτουργία σε νεογνά με νεφρασβέστωση υποδεικνύουν τη διατήρηση αυτής εντός των φυσιολογικών ορίων. Αντίθετα, όσον αφορά στη σωληναριακή λειτουργία η παρουσία νεφρασβέστωσης έχει συσχετιστεί με λειτουργικές διαταραχές του εγγύς και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Όμως, η πλειοψηφία των σχετικών μελετών, έχουν γίνει σε μικρό αριθμό ασθενών, χωρίς ομάδα μαρτύρων και στην πλειοψηφία τους ήταν αναδρομικές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και η παράλληλη καταγραφή του μεγέθους των νεφρών, σε ηλικίες – σταθμούς για την αύξηση των βρεφών και μέχρι την ηλικία των 24 μηνών, σε νεογνά με νεφρασβέστωση συγκριτικά με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό.

Το γενικό μέρος περιλαμβάνει δύο ενότητες. Η πρώτη αναφέρεται στην ανάπτυξη των νεφρών κατά την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο και στη συνέχεια στην ανάπτυξη και ωρίμανση της πειραματικής και της σωληναριακής λειτουργίας. Η δεύτερη ενότητα αναφέρεται στη νεφρασβέστωση, τα αίτια, τη διάγνωση και τις απώτερες επιπτώσεις της, όπως έχουν αυτά αναφερθεί στις μέχρι τώρα μελέτες.

Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει την εισαγωγή στο αντικείμενο της έρευνας, την περιγραφή του πρωτοκόλλου, τα αποτελέσματα, τα επαγόμενα συμπεράσματα και τη συγκριτική αξιολόγησή τους με ανασκόπηση της διεθνούς σχετικής βιβλιογραφίας.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε νεογνά πρόωρα ηλικίας κύησης κάτω των 37 εβδομάδων που νοσηλεύθηκαν στη μονάδα.

Μέρος της μελέτης έχει ανακοινωθεί στο περιοδικό Pediatric Nephrology με τίτλο: «Renal function and kidney length in preterm infants with nephrocalcinosis: a longitudinal study».

Την Καθηγήτρια Νεογνολογίας κ. Στυλιανή Ανδρονίκου ευχαριστώ θερμά για την ανάθεση του θέματος και τη συνεχή συνεργασία της. Η επίβλεψη και η υποστήριξή της συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της μελέτης. Η επιστημονική της καθοδήγηση και οι συμβουλές της θα με ακολουθούν σε όλη την ιατρική μου πορεία.

Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Βασίλειο Γιάπρο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νεογνολογίας, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για τη βοήθειά του στη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων. Οι υποδείξεις του και η ενθάρρυνσή του συνέτελεσαν ουσιαστικά στη συγγραφή της μελέτης.

Ειλικρινείς ευχαριστίες στην κ. Άννα Χάλλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την αρωγή της στην ολοκλήρωση της μελέτης και για τις πολύτιμες παρατηρήσεις της στην τελική διαμόρφωση του κειμένου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Φρειδερίκη Παπαδοπούλου, τέως Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την εξαιρετική συνεργασία και την πραγματοποίηση του μεγαλύτερου μέρους των υπερηχογραφήματων καθώς και για την προσφορά υλικού υπερηχογραφικών απεικονίσεων από το προσωπικό της αρχείο.

Τέλος, ευχαριστώ το προσωπικό μου περιβάλλον και ιδιαίτερα τους γονείς μου για τη διαρκή υποστήριξη και σε αυτή μου την προσπάθεια.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ.....	7
Εμβρυϊκή και νεογνική περίοδος	7
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	12
Μοριακός έλεγχος νεφρογένεσης.....	12
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	16
Ανάπτυξη νεφρικής αιματικής ροής	16
Ανάπτυξη και λειτουργία του σπειράματος	18
Κλινικές μέθοδοι μέτρησης σπειραματικής διήθησης	19
Ραδιοϊσότοπα.....	19
Ινουλίνη	20
Κυστατίνη C	20
Κρεατινίνη, ως δείκτης μέτρησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης	21
ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	24
Na- K- ΑΤΡαση	26
ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	27
ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΑΝΙΟΝΤΑ	28
Ουρικό οξύ (UA)	28
ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΝΕΡΟΥ.....	30
Μηχανισμοί ωρίμανσης της απέκκρισης Na.....	32
ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΚΑΛΙΟΥ	36
Ωρίμανση της νεφρικής αποβολής Καλίου	39
ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ – ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ	42
ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ, ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ	46
Νεφρική απέκκριση ασβεστίου	47
Νεφρική απέκκριση φωσφόρου	53
Νεφρική απέκκριση Μαγνησίου	58
ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ	62
Παθογένεια	62
Παράγοντες κινδύνου	64

ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ	65
Παράγοντες που ευνοούν τη δημιουργία νεφρασβέστωσης.....	67
I) υπερασβεστιουρία.....	67
II)υπεροξαλουρία	69
III)φάρμακα	70
Παράγοντες που αναστέλλουν τη νεφρασβέστωση.....	71
Διάγνωση.....	73
Απεικονιστικές μέθοδοι	73
Εξέλιξη ευρημάτων στον υπέρηχο	76
Απώτερες επιπτώσεις.....	76
Θεραπεία.....	80
Πρόληψη	80
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	83
Εισαγωγή-σκοπός της μελέτης.....	85
Υλικά – Μέθοδοι	86
Ερευνητική Μέθοδος (Δείγμα-Μέγεθος Δείγματος)	86
Αναλυτικές Μέθοδοι	87
Στατιστική ανάλυση.....	89
Αποτελέσματα	91
Περιγραφικά δεδομένα δείγματος	91
Νεφρική λειτουργία	92
Μήκος νεφρών	97
Συζήτηση	100
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	107
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	107
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	107
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	108
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	108
SUMMARY	109
INTRODUCTION	109
MATERIAL AND METHODS	109
RESULTS.....	109
CONCLUSIONS	110
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	111

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Εμβρυϊκή και νεογνική περίοδος

Η ανάπτυξη του νεφρού ξεκινά την 3η εμβρυϊκή εβδομάδα και είναι παράδειγμα οργάνωσης διαφορετικών τύπων κυττάρων σε υψηλής διαφοροποίησης επιθηλιακά κύτταρα μέσω επαγωγικών συμβαμάτων.¹ Οι εμβρυϊκές δομές που καταλήγουν στο σχηματισμό του νεφρού είναι ο πρόνεφρος, ο μεσόνεφρος και ο μετάνεφρος και προέρχονται από το μεσόδεσμα. Ο πρόνεφρος σχηματίζεται από 7 έως 10 υποτυπώδη σωληνάκια με κεφαλοουριαία ανάπτυξη, έτσι ώστε τα πρώτα υποπλάσσονται όταν σχηματίζονται τα τελευταία, τα οποία οδηγούν στον προνεφρικό πόρο. Ο πρόνεφρος παραμένει μέχρι το τέλος της 4^{ης} εβδομάδας ζωής, όπου εμφανίζονται τα πρώτα σωληνάκια του μεσόνεφρου. Ο μεσόνεφρος έχει καλά ανεπτυγμένες νεφρογόνες κύστες, σχηματιζόμενες από αγγειοβριθή σπειράματα που συνδέονται με τα σωληνάκια. Αυτά σχηματίζουν αγκύλη σε σχήμα S. Το πρόσθιο έσω τυφλό άκρο της αγκύλης δέχεται αιμάτωση από τα τριχοειδή αγγεία ενώ το έξω πλάγιο άκρο εκβάλλει στο μεσονεφρικό πόρο. Στα ανώτερα νεφροτόμια των μεσονεφρικών σωληναρίων αντιστοιχεί ένα σωληνάριο ανά νεφροτόμιο ενώ στα κατώτερα συνήθως 3-4 σωληνάκια ανά νεφροτόμιο, αντίστοιχα. Ο μεσόνεφρος παρουσιάζει τη μέγιστη ανάπτυξη του κατά το 2^ο εμβρυϊκό μήνα. Η εκφύλιση των σωληναρίων του μεσόνεφρου γίνεται, όπως και στον πρόνεφρο, κεφαλοουριαία ενώ στην αρχή του 3ου μήνα ένα μέρος τους έχει ήδη εκφυλιστεί. Μέρος των μεσονεφρικών σωληναρίων αποτελεί την εμβρυϊκή καταβολή των γονάδων.

Ο ώριμος νεφρός προέρχεται από την είσοδο της καταβολής του ουρητήρα, μίας επιθηλιακής δομής του πόρου του Wolf, στο αδιαφοροποίητο μετανεφρικό μεσέγχυμα. Πρωτοεμφανίζεται την 5η εμβρυϊκή εβδομάδα^{2,3} Από το μεσονεφρικό πόρο (ουρητηρική καταβολή) προέρχονται η νεφρική πύελος, οι μείζονες και οι ελάσσονες νεφρικοί κάλυκες, οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και τα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού. Τα υπόλοιπα σωληνάκια σχηματίζονται από το μετανεφρογόνο μεσέγχυμα.³ Από το τέλος της 4ης εμβρυϊκής εβδομάδας από το ουραίο άκρο του πόρου του Wolf, δημιουργείται ένα μικρό εγκόλπωμα, η καταβολή του ουρητήρα, που αναπτύσσεται και διεισδύει μέσα στο μεσέγχυμα. Το τυφλό άκρο αυτού του σωλήνα αποτελεί την καταβολή της νεφρικής πυέλου από την οποία αρχίζει τελικά η ανάπτυξη, η διακλάδωση και ο διαχωρισμός των μείζονων και ελάσσονων καλύκων. Κάθε ένας από τους ελάσσονες κάλυκες επικοινωνεί με είκοσι ληκύθους οι οποίες σχηματίζουν τελικά τα αθροιστικά σωληνάκια.⁴ Γύρω από τις κορυφές

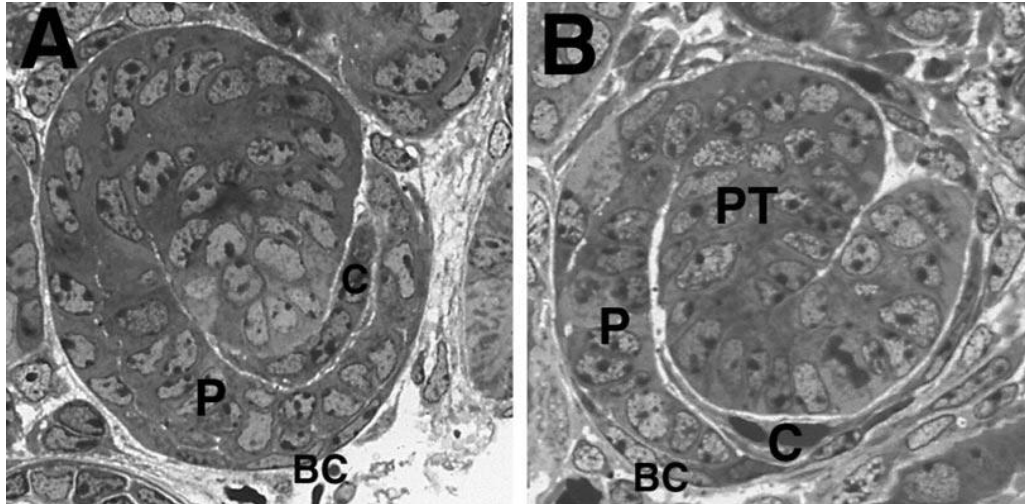
των διακλαδώσεων του ουρητηρικού δένδρου συγκεντρώνονται μεσεγγυματικά κύτταρα που στην πορεία αλλάζουν μορφή και μετατρέπονται σε επιθηλιακά. Το μετανεφρογόνο μεσέγγυμα είναι προγραμματισμένο για σωληναριογένεση και είναι το μόνο μεσέγγυμα στο έμβρυο που μπορεί να δώσει νεφρικά σωληνάκια. Όταν κύτταρά του απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν εκτός των κυττάρων της ουρητηρικής καταβολής μέσα σε λίγες μέρες



Εικόνα 1 Μετάνεφρος (Τροποποιημένη από: Steer D. και Nigam S., 2004) ²

νεκρώθηκαν.⁵ Ομάδες των μεσεγγυματικών κυττάρων σχηματίζουν αρχικά τις νεφρικές κύστες και τελικά, τα νεφρικά σωμάτια, που έχουν σχήμα S. Σε αυτά τα σωμάτια υπάρχουν όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρώνα, δηλαδή η κάψα του Bowman, το εγγύς σωληνάριο, η αγκύλη του Henle, το άπω σωληνάριο. Σε αυτή την πλευρά του σωματίου S, την άνω, ενώνεται το εκκριτικό με το αθροιστικό σύστημα του ουροποιητικού συστήματος, ενώ στο εγγύς άκρο του εμφανίζεται το πειραματικό επιθήλιο. Μεταξύ 14ης και 20ης εβδομάδας κάθε λήκυθος επάγει το σχηματισμό τριών με έξι μη διαχωρισμένων νεφρώνων. Κάθε ένας τους είναι η βασική δομική λειτουργική μονάδα του νεφρού. Νέοι νεφρώνες δεν εμφανίζονται μετά τη 34 με 36η εβδομάδα εμβρυϊκής ζωής, παρόλο που η ωρίμανση των νεφρικών σωληναρίων συνεχίζεται και μετά τη γέννηση. Αν και οι νεφροί είναι όργανα αυξημένης αγγείωσης, τα πρώτα τριχοειδή εμφανίζονται στη φάση του μετάνεφρου και στο

εγγύς άκρο του σωματίου S. Γύρω στην 9η με 10η εβδομάδα ζωής οι νεφρώνες είναι οι πρώτοι που σχηματίζουν τριχοειδική αγκύλη σε επαφή με την κάψα του Bowman.⁴



Εικόνα 2 Ανάπτυξη σπειράματος. A και B διαφορετικές τομές σε ένα νεφρικό σωματίο σχήματος S. Και στις δύο διακρίνεται η πρώιμη τριχοειδική αγκύλη μέσα στη σπειραματική σχισμή καθώς και η λεπτή γραμμή των κυττάρων της κάψας του Bowman δίπλα στην πλευρά της κορυφής των ποδοκυττάρων. Στην B τομή διακρίνονται τα κύτταρα που θα σχηματίσουν το εγγύς σωληνάριο P: ποδοκύτταρα, C: τριχοειδική αγκύλη, BC: κάψα του Bowman, PT: εγγύς σωληνάριο(Τροποποιημένη από: Kreidberg J., 2003)⁶

Ο αριθμός των νεφρώνων κυμαίνεται από 617.000 μέχρι 1.075.000 (μέσος όρος 850.000) με σημαντική ατομική μεταβλητότητα.^(7,8) Παρόλα αυτά, έχει βρεθεί γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των νεφρώνων και το βάρος γέννησης. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη 56 ατόμων σε άρρενα και θήλεα, λευκής και μαύρης φυλής, βρέθηκε μία αύξηση κατά 257.426 σπειράματων ανά κιλό βάρους σώματος που αυξάνεται.^{8,9}

Κατά τη γέννηση το βάρος και των δύο νεφρών πλησιάζει τα 23g. Ανάμεσα στον αριστερό (AP) και το δεξιό (ΔΕ) νεφρό υπάρχουν διαφορές ως προς το μήκος και το εύρος. Συγκεκριμένα ο AP έχει μεγαλύτερο μήκος (4,32cm) σε σχέση με το ΔΕ (4,21cm). Αντίθετα, ο ΔΕ είναι πιο ευρύς γύρω στα 2,23 cm ενώ ο AP 2,14cm. Οι διαστάσεις είναι μεγαλύτερες σε νεογέννητα με μεγαλύτερη μάζα σώματος. Στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας το μήκος των νεφρών αντιστοιχίζεται καλύτερα με το ύψος του παιδιού. Ο AP νεφρός παραμένει πιο μεγάλος και σε μήκος και σε βάρος.¹⁰ Κοντά στα 12 έτη το μήκος των νεφρών πλησιάζει τις τιμές των ενηλίκων. Το μήκος του νεφρού του ενήλικα κυμαίνεται στα 10 με 12cm, φτάνοντας το μέγιστο στα 20 με 30 έτη, και με τον AP νεφρό να παραμένει μεγαλύτερο από

το ΔΕ κατά μέσο όρο κατά 2mm.¹¹ Στους πίνακες 1 και 2 αναγράφονται οι εκατοστιαίες θέσεις για το μήκος του ΔΕ και του ΑΡ νεφρού σε σχέση με την ηλικία και το μήκος σώματος.

Πίνακας 1. Μήκος ΔΕ νεφρού (5^η και 95^η εκατοστιαία θέση) σε σχέση με την ηλικία και το μήκος σώματος (Τροποποιημένος πίνακας από Ozgur K, 1998)¹¹

ΜΣ (cm)	Ηλικία (μηνες)	5 ^η Ε.Θ mm	95 ^η Ε.Θ mm
58 – 64	1 – 3	40	58
54 – 73	4 – 6	50	64
65 – 78	7 – 9	52	66
71 – 92	12 – 30	55	65
85 – 109	36 – 59	59	75
100 – 130	60 – 83	65	83
110 – 131	84 – 107	70	91
124 – 149	108 – 131	69	89
137 – 153	132 – 155	82	100

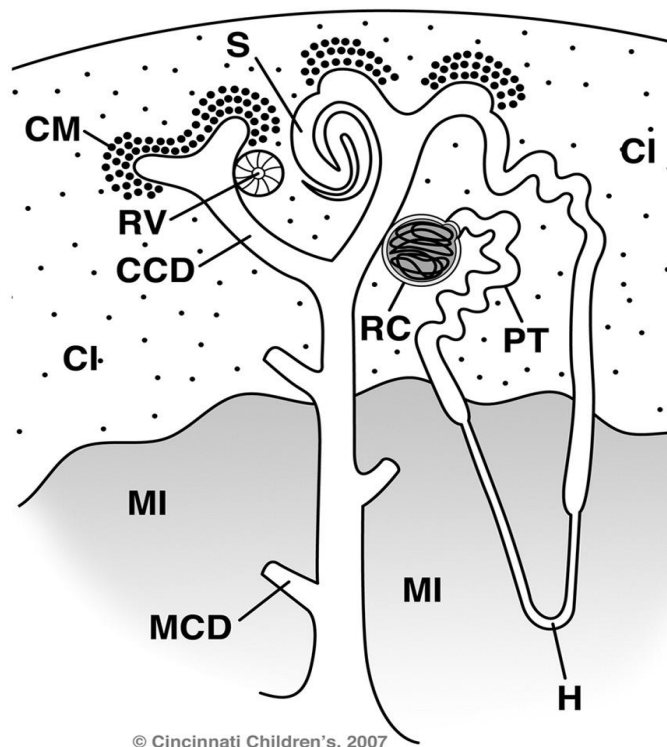
Πίνακας 2. Μήκος ΑΡ νεφρού (5^η και 95^η εκατοστιαία θέση) σε σχέση με την ηλικία και το μήκος σώματος (Τροποποιημένος πίνακας από Ozgur K, 1998)¹¹

ΜΣ (cm)	Ηλικία (μηνες)	5 ^η Ε.Θ mm	95 ^η Ε.Θ mm
58 – 64	1 – 3	42	59
54 – 73	4 – 6	47	64
65 – 78	7 – 9	54	68
71 – 92	12 – 30	57	72
85 – 109	36 – 59	61	76
100 – 130	60 – 83	70	87
110 – 131	84 – 107	73	93
124 – 149	108 – 131	75	97
137 – 153	132 – 155	77	102

Την 5^η εμβρυική εβδομάδα ο μετάνεφρος εντοπίζεται στην πύελο του εμβρύου και αιματώνεται από τις ιερολαγόνιες διακλαδώσεις της αορτής. Σταδιακά μετακινείται

κεφαλικά, στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, μέχρι την 9^η εμβρυική εβδομάδα που φτάνει στην τελική του θέση στο ύψος του 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου και η αιμάτωση του γίνεται πλέον από τις νεοεκφυόμενες νεφρικές αρτηρίες. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται λίγο χαμηλότερα του αριστερού. Η επιφάνεια τους εμφανίζει λόβωση που εξαφανίζεται σταδιακά μετά τη γέννηση.

Ο μεσόνεφρος και ο μετάνεφρος παράγουν ούρα πριν τη γέννηση. Αυτά μέσω της αμάρας καταλήγουν στο αμνιακό υγρό. Στη διάρκεια της εμβρυικής ζωής η νεφρική λειτουργία επιτελείται από τον πλακούντα.



Εικόνα 3 Διάγραμμα ανάπτυξης του νεφρού. Τα φλοιϊκά αθροιστικά σωληνάκια (cortical collecting tubules, CCD) επάγουν την περιοχή του μεσεγχύματος (carrying mesenchyme, CM) και μεταβάλλονται από μεσεγχυματικά σε επιθηλιακά κύτταρα και τελικά σε νεφρικό κυστίδιο (RV, renal vesicle). Αυτό χωρίζεται, αυξάνει και συνενώνεται με την καταβολή του ουρητήρα σχηματίζοντας τα σωμάτια S (S-shaped body, S) που αυξάνονται, τεμαχίζονται και σχηματίζουν το νεφρώνα, με το νεφρικό σωμάτιο (renal corpuscle, RC), το εγγύς σωληνάριο (proximal tubule, PT) και την αγκύλη του Henle (H). Άλλα συστατικά αφορούν το τμήμα των αθροιστικών σωληναρίων του μυελού (medullary collecting duct, MCD), τα μυελικά κύτταρα του στρώματος (medullary intersistium, MI) και τα φλοιϊκά (cortical intersistium, CI) (Τροποποιημένη από Potter S. και συν, 2010)¹²

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΣΗΣ

Ο πολλαπλασιασμός των νεφρικών κυττάρων επάγεται από τις διακλαδώσεις της καταβολής του ουρητήρα και από τον παρακείμενο νεφρογενή φλοιό του μετάνεφρου. Αυτά τα νεφρογενή μεσεγχυματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε όμοια κύτταρα επιθηλιακού τύπου αλλά και σε διάμεσα κύτταρα, σε τριχοειδή του σπειράματος και σε κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής^{13,14}

Όλα τα κύτταρα του αναπτυσσόμενου νεφρού δεν «επιβιώνουν» της εμβρυϊκής περιόδου. Οι πρώτοι μετανεφρικοί νεφρώνες εξαφανίζονται πριν το τοκετό¹⁵, μεσεγχυματικά κύτταρα «πεθαίνουν» κατά το σχηματισμό των νεφρώνων, κατά τη μορφοποίηση της αγκύλης του Henle και των νεφρικών σωληναρίων.^(16,17,18) Αυτά τα κύτταρα πεθαίνουν μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης, διαδικασία που συνοδεύεται από συμπύκνωση και κατακερματισμό των πυρήνων. Η φυσιολογική νεφρογένεση είναι μία διαδικασία ισορροπίας ανάμεσα στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και θάνατο.

Δύο άλλες σημαντικές διαδικασίες κατά την ωρίμανση του νεφρού είναι η διαφοροποίηση και η μορφογένεση. Έτσι, τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μετάνεφρου διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά, διάμεσα ή τριχοειδικά ανάλογα με την τελική τους λειτουργία, ενώ κατά τη μορφογένεση ομαδοποιούνται για να λάβουν το τελικό τρισδιάστατο σχήμα τους.⁴ Ελλείμματα κατά τη μορφογένεση των κυττάρων του μετάνεφρου προδιαθέτουν σε χρόνια νεφρική νόσο.¹⁹

Μοριακός έλεγχος νεφρογένεσης

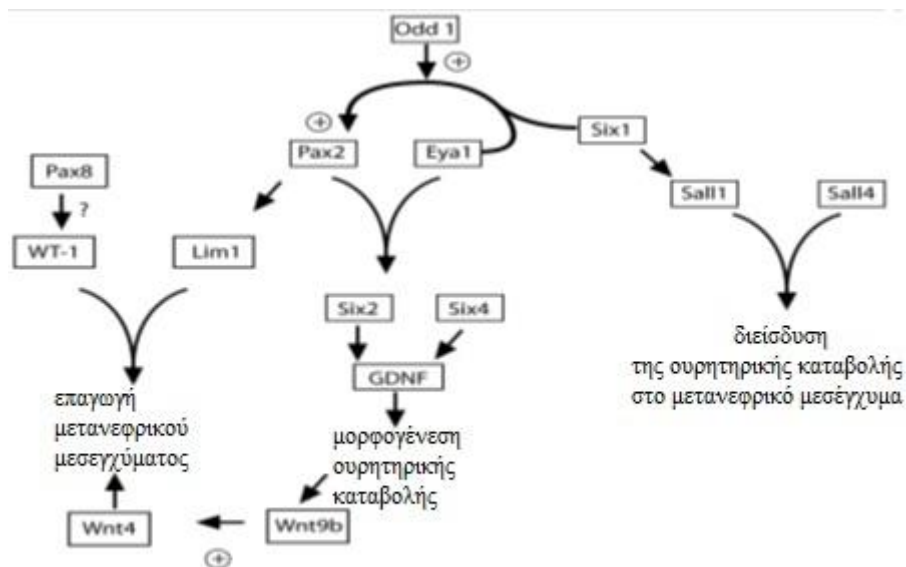
Τρεις κατηγορίες μορίων που παίζουν σημαντικό ρόλο στη νεφρογένεση έχουν αναγνωριστεί ως σήμερα: οι παράγοντες μεταγραφής (transcription factors), οι αυξητικοί παράγοντες (growth factors) και τα μόρια προσκόλλησης.

Οι παράγοντες μεταγραφής είναι πρωτεΐνες σύνδεσης του DNA και ρυθμιστές της έκφρασης άλλων γονιδίων. Ενεργοποιούν ή αναστέλλουν τη μεταγραφή του mRNA και ταξινομούνται σε «οικογένειες» που μοιράζονται κοινές πρωτεΐνες σύνδεσης του DNA. Κατά τη μετάβαση από το μεσόνεφρο στο μετάνεφρο υπάρχει υποομάδα κυττάρων που μετά από επαγωγικά μηνύματα παραγόντων μεταγραφής σχηματίζει τα νεφρικά σωληνάκια.²⁰ Παράγοντες μεταγραφής που εκφράζονται σε αυτές τις ομάδες κυττάρων είναι οι *Lim1*, *Pax2*, *Eya1*, μέλη της οικογένειας *Six 1, 2, and 4*, *Sall1* και ο *WT-1*. Αυτοί οι παράγοντες είναι σημαντικοί για τη νεφρογένεση και απώλεια της λειτουργικότητάς τους οδηγεί σε αγενεσία ή υποπλασία του νεφρού. Υπάρχει μία ιεραρχία ανάμεσα τους και

ταυτόχρονα μία αλληλεπίδραση που σχετίζεται με την έκφραση και ρύθμιση του DNA, την προαγωγή ή/και αναστολή της διαφοροποίησης.³ Για παράδειγμα, ο ενδογενής αυξητικός παράγοντας *Pax2* εκφράζεται στα μεσεγχυματικά κύτταρα του αρχικού μετανεφρογόνου μεσεγγύματος. Ακολουθεί σχηματισμός επιθηλιακών σωματίων σε σχήμα υποδιαστολής αρχικά, και στη συνέχεια σχήματος S. Κατά την ωρίμανση των σωληναρίων ο παράγοντας *Pax2* αναστέλλεται από τον παράγοντα *WT1* (Wilm's Tumor). Η σωστή χρονικά ενεργοποίηση και καταστολή του είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του νεφρού. Σε αντίθετη περίπτωση (υπερέκφραση) παρατηρούνται αναπτυξιακές ανωμαλίες.²¹

Τα κύτταρα του μετανεφρογόνου μεσεγγύματος που δεν σχηματίζουν νεφρώνες είναι προγραμματισμένα για το σχηματισμό του στρώματος και της κάψας. Ο παράγοντας *FoxD1* είναι ο ρυθμιστής αυτής της διαδικασίας, και η έλλειψη του συνδυάζεται με μικρούς, πυελικούς νεφρούς, χωρίς ακτινωτή οργάνωση.²²

Όπως προαναφέρθηκε, το μετανεφρογόνο μεσέγγυμα έχει «προγραμματιστεί» για να σχηματίσει τους νεφρώνες, αφού κανένα μεσέγγυμα άλλου οργάνου δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί και να σχηματίσει νεφρώνες. Για την πραγματοποίηση της διαφοροποίησης είναι απαραίτητη η επαγωγική δράση της ουρητηρικής καταβολής. Χωρίς αυτή την αλληλεπίδραση τα κύτταρα του μετανεφρογόνου μεσεγγύματος ακολουθούν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο με τη διαδικασία της απόπτωσης.⁵ Στην πραγματικότητα η επαγωγή είναι αμοιβαία, αφού χωρίς την παρουσία του μεσεγγύματος η καταβολή του ουρητήρα δεν επιμηκύνεται ούτε διακλαδίζεται.



Εικόνα 4 Η ιεραρχία στις οικογένειες των παραγόντων μεταγραφής, (Τροποποιημένη από Reidy K. και συν., 2009)³

Ο μετάνεφρος είναι πλούσιος σε αυξητικούς παράγοντες που παίζουν πολλαπλούς ρόλους στη διαδικασία της νεφρογένεσης. Ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση και υπερπλασία, τη διαφοροποίηση και μορφογένεση. Συνδέονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας, και όταν συνδέονται στο παραγωγό κύτταρο δρουν ως αυτοκρινείς ενώ στα διπλανά κύτταρα ως παρακρινείς παράγοντες. Για παράδειγμα, κατά τη διαφοροποίηση και μορφοποίηση της καταβολής του ουρητήρα σε σωληνάκια με ποικίλες διακλαδώσεις εμπλέκεται όχι μόνο ένας αλλά πλήθος αυξητικών παραγόντων² όπως *GDNF*, *Angiotensin-II*, *VEGF*, *Protein kinase X* που δρουν επαγωγικά. Αντίθετα, υπάρχουν και οι ανασταλτικοί αυξητικοί παράγοντες που αναστέλλουν τη μορφογένεση του νεφρού και ενεργοποιούν τη διαδικασία της απόπτωσης. Ως τέτοιοι λειτουργούν ο παράγοντας *tumor necrosis factor α (TNF-α)*, *transforming growth factor β (TGF-β)* και *Semaphorin3a*.⁶⁴^{23,24} Ο παράγοντας *glial derived neurotrophic factor (GDNF)*, αυξητικός παράγοντας που απομονώνεται από τη γλοία, έχει πολύ σημαντικό ρόλο στην τελική μορφή των σωληναρίων. Εκφράζεται στο μεσονεφρογόνο μεσέγγυμα, ενώ ο υποδοχέας του *Ret* και ο βοηθητικός υποδοχέας *GRFα* εκφράζονται αρχικά στο επιθήλιο του πόρου του Wolf και στη συνέχεια στην ουρητηρική καταβολή.^{25,26} Η σύνδεση του *GDNF* στον υποδοχέα *Ret*, ενεργοποιεί διάφορες εκτελεστικές οδούς (ERK, MAPK, PI3Kinase/Akt and PLC pathways).²⁷ Υπερέκφραση του υποδοχέα *Ret* συνδέεται με το σχηματισμό κυστικών νεφρών και κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.²⁸ Η αγγειοτενσίνη II είναι ένας αυξητικός παράγοντας που στους υποδοχείς τύπου I προάγει την αύξηση ενώ στους υποδοχείς τύπου II ενεργοποιεί τη διαδικασία της απόπτωσης.³ Ο τελικός αριθμός των νεφρών ορίζεται από τον αριθμό των διακλαδώσεων κατά τη δημιουργία των σωληναρίων και τη μορφογένεση τους. Έτσι, ελλείμματα κατά τη μορφογένεση προδιαθέτουν μελλοντικά σε ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Τα μόρια προσκόλλησης συνδέουν είτε όμοια κύτταρα μεταξύ τους, με παράδειγμα την E-καντχερίνη που είναι ασβεστιο-εξαρτώμενη, είτε τα κύτταρα με τη μεσοκυττάρια ουσία, με παράδειγμα τους *fibroblast growth factors (FGF2 and FGF7)*, *leukemia inhibitory factor (LIF)* και *TGFβ2*, τη φμπρονεκτίνη και τη λαμινίνη. Κύριος ρόλος τους είναι η ρύθμιση της νεφρικής οργανογένεσης.

Η ανάπτυξη των αγγείων και των σπειραμάτων κατά τη νεφρογένεση γίνονται ταυτόχρονα. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως το νεφρικό αγγειακό σύστημα προέρχεται τόσο από τα πρόδρομα κύτταρα του μετάνεφρου μεσεγγύματος (αγγειογένεση) όσο και από τη διείδυση των μεσεγγυματικών κυττάρων στα υπάρχοντα αγγεία (αγγειοποίηση).³ Τα πρόδρομικά αγγειακά κύτταρα φέρουν υποδοχείς, *vascular endothelial growth factor (VEGF-A και VEGFR2)*. Ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VEGF ανακαλύφθηκε το 1989 ως ογκογόνος παράγοντας, με ρόλο στην ανάπτυξη και παθολογική αγγειογένεση των όγκων, στην επούλωση των τραυμάτων και στην αρθρίτιδα. Στο νεφρό υπερέκφραση του συνδέεται με σακχαρώδη διαβήτη, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και πρωτοπαθή σωληναριακή νόσο.²⁹

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ανάπτυξη νεφρικής αιματικής ροής

Οι βασικές λειτουργίες των νεφρών είναι η ομοιοστάση υγρών και ηλεκτρολυτών, η αποβολή τοξικών μεταβολικών προϊόντων και η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η διαδικασία ξεκινά στην τριχοειδική σπειραματική μεμβράνη που διαχωρίζει το πλάσμα από τα μακρομόρια και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Ο ολικός όγκος αίματος φιλτράρεται περίπου 20 φορές στη διάρκεια μίας ώρας.³⁰ Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τη νεφρική αιματική ροή.

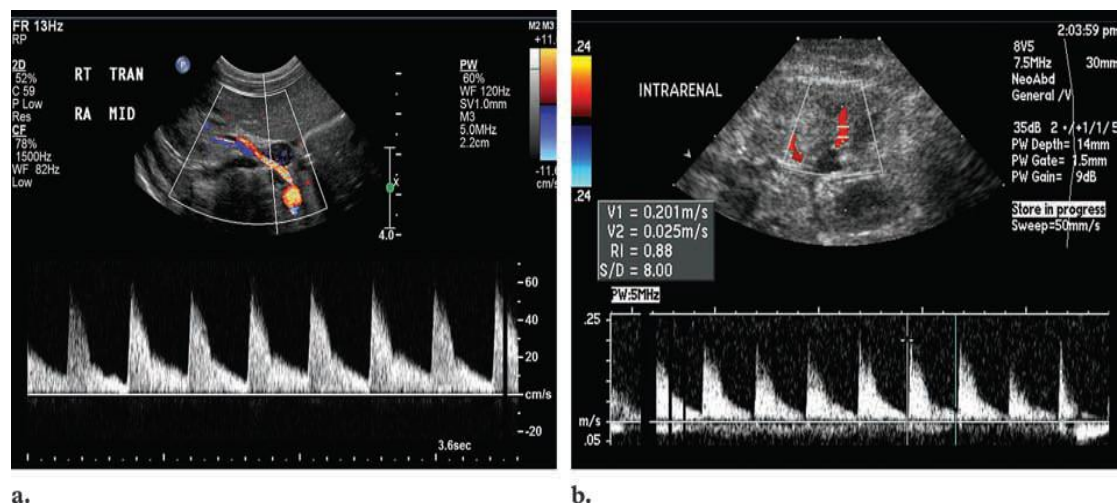
Στην εμβρυϊκή ζωή, η νεφρική ροή αίματος είναι χαμηλή και σταδιακά αυξάνει, ανάλογα με την αύξηση του βάρους σώματος και του μεγέθους των νεφρών. Την 25^η εβδομάδα ζωής φτάνει τα 20mL/min, ενώ στα τελειόμηνα νεογνά τα 60mL/min.³¹ Στα επίπεδα των ενηλίκων φτάνει περίπου στο 2^ο χρόνο ζωής. Η νεφρική αιματική ροή καθορίζεται από την καρδιακή παροχή και από το ποσοστό της νεφρικής προς τη συστηματική πίεση. Στον ενήλικα οι νεφροί προσλαμβάνουν περίπου το ¼ της καρδιακής παροχής, ενώ σε ένα τελειόμηνο νεογνό 7 ημερών, μόνο το 1/10 αυτής.³² Η σταδιακή αύξηση της αιματικής ροής μέχρι τα δύο έτη, δεν μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση στο μέγεθος του νεφρού, αφού η νεφρογένεση σταματά ουσιαστικά την 34^η με 36^η εβδομάδα. Φαίνεται πως σχετίζεται με την πτώση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων που συμβαίνει στη διάρκεια της μεταγεννητικής περιόδου. Μείωση της δράσης των αγγειοσταλτικών ουσιών (κατεχολαμίνες, αδενοσίνη, σύστημα ρενίνης αλδοστερόνης), αύξηση της επίδρασης των αγγειοδιασταλτικών (κολπικός νατριοουρητηρικός παράγοντας, κινίνες, προσταγλανδίνες) ή ο συνδυασμός των δύο φαίνεται να παίζει το σημαντικότερο ρόλο.³³

Η μέτρηση της νεφρικής αιματικής ροής μπορεί να γίνει με μία ουσία που διηθείται από το σπείραμα και απεκκρίνεται με ένα μόνο πέρασμα από τους νεφρούς. Στην πραγματικότητα το 92% της ολικής νεφρικής αιματικής ροής περνά κάθε φορά από το σύστημα απέκκρισης. Αυτό καλείται *αποτελεσματική* νεφρική αιματική ροή. Η ουσία που τηρεί τις προϋποθέσεις διήθησης και απέκκρισης είναι το ασθενές οξύ, παρα-αμινοϋππουρικό οξύ (CPAH).³⁴ Η μέτρηση απαιτεί συνεχή έγχυση του οξέος και πολλαπλές μετρήσεις τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Ο υπολογισμός γίνεται με τον τύπο:

$$K_{\chi} = O_{\chi} \times \Pi_{\chi}$$

όπου Kx η νεφρική κάθαρση της ουσίας, Ox και Px η συγκέντρωσή της στα ούρα και στο πλάσμα αντίστοιχα. Οι μονάδες είναι όγκος ανά μονάδα χρόνου. Ως προς το CPAH υπάρχει περιορισμός στη χρήση του σε βρέφη κάτω των 3 μηνών, γιατί η σωληναριακή του απέκκριση δεν είναι πλήρης.³⁵ Περίπου στους πρώτους 5 μήνες ζωής φτάνει τα επίπεδα των ενηλίκων.

Η μέτρηση της νεφρικής αιματικής ροής γίνεται και με έμμεσους τρόπους. Ευρέως χρησιμοποιείται η υπερηχογραφική μέθοδος Doppler, με την οποία μετράται η ταχύτητα της αιματικής ροής στα νεφρικά αγγεία. Η παράμετρος που χρησιμοποιείται είναι ο δείκτης αντίστασης (RI), που υπολογίζεται με τον τύπο $(PSV - EDV)/PSV$, όπου PSV η μέγιστη συστολική ταχύτητα και EDV η τελοδιαστολική ταχύτητα.³⁶ Ο δείκτης RI κυμαίνεται ευρέως στη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. Τα πρόωρα έχουν συνήθως δείκτη RI μέχρι 0,9 παρόλο, που τα νεογνά και τα βρέφη έχουν τιμές που κυμαίνονται από 0,6 μέχρι 0,8. Στα μεγαλύτερα παιδιά, άνω του έτους, οι τιμές του RI κυμαίνονται από 0,5 μέχρι 0,7, τιμές ίδιες με των ενηλίκων.³⁶ Φαίνεται πως σημαντικό ρόλο σε αυτές τις μεταβολές παίζει η ανωριμότητα του νεφρικού συστήματος.



Εικόνα 5. Φυσιολογικές κυματομορφές στις νεφρικές αρτηρίες (α)φάσμα από το μέσο τμήμα της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας σε ένα κορίτσι δύο ετών δείχνει εκσεσημασμένο συστολικό peak με ορθόδρομη ροή στη διαστολική φάση (b)φάσμα από το ενδοπαρεγχυματικό τμήμα της νεφρικής αρτηρίας σε ένα πρόωρο θήλυ 26 ημερών δείχνει σχετικά αυξημένη αντίσταση (RI 0,88) τιμή φυσιολογική για πρόωρα (Τροποποιημένη εικόνα από Chavhan και συν, 2008)³⁶

Ανάπτυξη και λειτουργία του σπειράματος

Δύο από τις σημαντικότερες λειτουργίες του νεφρού είναι η αποβολή τοξικών ουσιών και η ομοιόσταση υγρών και μεταβολιτών. Αυτές ξεκινούν με την υπερδιήθηση του πλάσματος στο σπείραμα. Η ολική νεφρική σπειραματική διήθηση είναι ανάλογη του ρυθμού της διήθησης σε ένα νεφρώνα και του συνολικού αριθμού των νεφρώνων. Ο αριθμός των νεφρώνων στον άνθρωπο ποικίλει, με μία μέση τιμή να πλησιάζει το ένα εκατομμύριο. Στον άνθρωπο η νεφρογένεση σταματά την 34^η με 36^η εβδομάδα κύησης, και συνεχίζεται μέχρι αυτή την ηλικία σε νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα.^{8,19} Ο τελικός αριθμός τους εξαρτάται από παράγοντες που δρουν κατά την εμβρυϊκή περίοδο, από το βάρος γέννησης (ΒΓ) και από την ηλικία κύησης (ΗΚ). (πίνακας 3)

Πίνακας 3: κλινικά δεδομένα και χαμηλός αριθμός νεφρώνων^{37,38}

Χαμηλό ΒΓ
Φύλο (17% αυξημένος στα αρρενα)
Πρωρότητα
Μικρή νεφρική μάζα
Γενετικοί πολυμορφισμοί Pax2, RET, GDNF;
Χρόνια υποξία (κάπνισμα, ΑΠ, ΣΔ μητέρας)
Διαιτητικά αίτια (π.χ αβιτ. Α, υποπρωτεϊνική δίαιτα μητέρας, σιδηροπενία)
Φάρμακα (ναρκωτικά, αντιβιοτικά και κυρίως β λακταμικά)

Το σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να παίζει η ενδομήτρια καθυστέρηση στην αύξηση και οι παράγοντες που οδηγούν σε αυτή. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως το ΒΓ σε σχέση με την ΗΚ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με μικρό μέγεθος νεφρών και φυσικά και μικρό αριθμό νεφρώνων, όχι μόνο κατά τη γέννηση, αλλά τουλάχιστον μέχρι τους 18 μήνες ζωής. Είναι επίσης γνωστό, πως η πρωρότητα ακόμη και σε κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (AGA), συνδυάζεται με μικρό μέγεθος νεφρού, που συνεχίζει μεν να αυξάνει αλλά χωρίς να φτάνει τα αντίστοιχα με ένα τελειόμηνο νεογνό μεγέθη.^{39,40} Σε μελέτη 56 εξαιρετικά πρόωρων νεογνών και 10 τελειόμηνων, φαίνεται πως ο τελικός αριθμός νεφρώνων σχετίζεται με την ΗΚ και πως η νεφρογένεση στα πρόωρα σταματά την 40η ημέρα ζωής.⁴¹

Ο αριθμός νεφρώνων που χάνεται για οποιαδήποτε αιτία (π.χ τραυματισμός, χειρουργείο) δεν αναπληρώνεται. Παρατηρείται όμως, αντιρροπιστικά υπερτροφία και

υπερδιήθηση από τους εναπομείναντες νεφρώνες, που παραμένουν στις περιπτώσεις δυσλειτουργίας ή απώλειας αριθμού νεφρώνων .³⁸

Κλινικές μέθοδοι μέτρησης σπειραματικής διήθησης

Η τιμή της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, glomerular filtration rate (GFR), αντικατοπτρίζει τη σπειραματική διήθηση σε ένα μοναδικό νεφρώνα επί τον αριθμό των λειτουργικών νεφρώνων και στους δύο νεφρούς. Μειωμένη GFR μπορεί να έχουμε είτε από βλάβη στο σύνολο των νεφρώνων (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), είτε από βλάβη σε μεμονωμένους νεφρώνες (π.χ. διαταραχή στη νεφρική αιμάτωση). Η πιο συχνή μέθοδος υπολογισμού της GFR, στηρίζεται στη λογική της νεφρικής κάθαρσης μιας ουσίας, η οποία διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα και δεν παράγεται, μεταφέρεται ή μεταβολίζεται από τους νεφρούς:

$$C_x = U_x * V / P_x$$

Όπου V η ταχύτητα ροής των ούρων (mL/min), U_x η συγκέντρωση της ουσίας στα ούρα, P_x η συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα. Η C_x μετράται σε mL/min. Η C_x αντιστοιχεί στην GFR.

Για να είναι συγκρινόμενες οι τιμές ανάμεσα σε ενήλικες, παιδιά και βρέφη θα έπρεπε να συνυπολογίζεται και το βάρος του νεφρού. Τέτοια δυνατότητα δεν υπάρχει, υπάρχει όμως σταθερή συσχέτιση του βάρους του νεφρού με το δείκτη επιφάνειας σώματος, body surface area (BSA). Φαίνεται πως η προσαρμογή της GFR στο BSA μηδενίζει τη μεταβλητότητα της GFR που σχετίζεται με τα σωματομετρικά στοιχεία. Οι μονάδες της σπειραματικής διήθησης με κλίμακα BSA $1,73m^2$ αντιστοιχούν σε mL/min/ $1,73m^2$.⁴²

Η ουσία της οποίας η νεφρική κάθαρση μετράται, θα πρέπει να αποβάλλεται μόνο από τη νεφρική οδό. Σε αυτή την περίπτωση ο υπολογισμός της GFR γίνεται με εφάπαξ χορήγηση μιας τέτοιας ουσίας και παρακολούθηση του ρυθμού εξαφάνισης της από το πλάσμα.⁴³ Χρησιμοποιούνται εξωγενείς ουσίες, ραδιοϊσοτοπικές όπως το Tc-DTPA, Cr-EDTA⁴² καθώς και μη ραδιοϊσοτοπικές όπως η ινουλίνη και η ιοθαλαμάτη.

Ραδιοϊσότοπα

Τα ραδιοϊσότοπα μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω της ευκολίας να εντοπισθεί η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Πιο συχνά χρησιμοποιείται το Tc-DTPA. Η GFR υπολογίζεται μετρώντας την πρόσληψη σε κάθε νεφρό με κάμερα σπινθηρογράφηματος ή με μεγαλύτερη ακρίβεια χορηγώντας μία ενδοφλέβια δόση και μετρώντας, σε συγκεκριμένους

χρόνους τη συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα.⁴² Η ακρίβεια στον υπολογισμό της GFR με αυτές τις μεθόδους εξαρτάται από το εμπορικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Αυτό οφείλεται στα έκδοχα-πρωτεΐνες σύνδεσης.⁴⁴

Ινουλίνη

Η ινουλίνη αποτελεί την ιδανική ουσία για τον υπολογισμό της νεφρικής σπειραματικής διήθησης τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Δε συνδέεται με πρωτεΐνες και διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα. Παράλληλα, δε μεταβολίζεται, δεν απεκκρίνεται, δεν επαναροφάται από τα σωληνάκια.

Η συνήθης μέθοδος μέτρησης κάθαρσης της ινουλίνης γίνεται με μία αρχική δόση εφόδου, που ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, έτσι ώστε να επιτευχθεί μία σταθερή τιμή στο πλάσμα. Πρέπει αυτή η τιμή να παραμείνει για περίπου 45 λεπτά, και στη συνέχεια λαμβάνονται δείγματα ούρων ανά 10 με 20 λεπτά.

Μία άλλη μέθοδος είναι της συνεχούς έγχυσης, όπου η κάθαρση υπολογίζεται χωρίς τη συλλογή ούρων. Όταν η ινουλίνη αποκτήσει ισορροπία στο χώρο που κατανέμεται, ο ρυθμός απέκκρισης της είναι ίδιος με το ρυθμό έγχυσης, και υπολογίζεται από τον τύπο:

$$Κιν=Σιν \times Ειν/ΣΠιν$$

όπου Σιν η συγκέντρωση στο διάλυμα έγχυσης, Ειν ο ρυθμός έγχυσης της ινουλίνης και ΣΠιν η συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει περισσότερες τεχνικές δυσκολίες.⁴² Σε μία μελέτη των Hellerstein και συν., φάνηκε πως η μέτρηση με συνεχή έγχυση υπερεκτιμά την GFR συγκριτικά με τη μέθοδο όπου η συλλογή ούρων είναι απαραίτητη.⁴⁵ Και οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν τεχνικές δυσκολίες που κάνουν δυσχερή την εφαρμογή τους στη καθημερινή κλινική πράξη.

Κυστατίνη C

Πρόκειται για μη γλυκοζυλιωμένο αναστολέα της πρωτεάσης. Παράγεται από όλα τα εμπύρρινα κύτταρα και μπορεί να ανιχνευθεί στα σωματικά υγρά. Είναι χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη (13kDa) η οποία, σχεδόν πλήρως, επαναροφάται από το σπείραμα, ενώ μεγάλο μέρος της καταβολίζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Μαζί με την κρεατινίνη, είναι οι μόνες ενδογενείς ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση της GFR.

Στους ενήλικες η συγκέντρωσή της στον ορό πλησιάζει την τιμή της νεφρικής σπειραματικής διήθησης.⁴⁶ Σε διάφορες μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό φαίνεται πως η

κυστατίνη C στον ορό είναι εξίσου, αν όχι πιο ακριβής συγκρινόμενη με την κρεατινίνη, στον υπολογισμό της GFR. Και αυτό ισχύει τόσο σε φυσιολογικά παιδιά, όσο και σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο, και μειωμένη νεφρική σπειραματική διήθηση.⁴⁷ Είναι ανεξάρτητη από το ύψος, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος. Στα νεογνά, ίσως να φανεί καλύτερος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, αφού δεν επηρεάζεται από την τιμή της κυστατίνης C της μητέρας, σε αντίθεση με την κρεατινίνη, που τις πρώτες μέρες ζωής η τιμή στον ορό του νεογνού αντικατοπτρίζει την κρεατινίνη της μητέρας.^{48,49} Παρόλα αυτά, τις πρώτες μέρες ζωής, οι τιμές της κυστατίνης C στον ορό είναι υψηλές, ειδικά στα πρόωρα, φτάνοντας το 1,1 με 2,06mg/dL.⁴⁹ Οι τιμές παραμένουν υψηλές τον πρώτο χρόνο,⁵⁰ όπου σταθεροποιείται η τιμή στον ορό και πλησιάζει τις τιμές των ενηλίκων, δηλαδή τα 0,8 με 1mg/dL.⁴⁹

Γενικότερα, η τιμή της κυστατίνης C στον ορό επηρεάζεται από φάρμακα (στεροειδή, κυκλοσπορίνη A) και από διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο περνά ελεύθερα στο σπείραμα και υπερεκτιμά την πραγματική νεφρική λειτουργία. Αντίστοιχα, σε παιδιά με κετονουρία ή με διαταραχές του θυρεοειδούς οι τιμές της μπορούν τόσο να αυξηθούν όσο και να μειωθούν.⁴⁷

Η κυστατίνη C είναι αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας και με υψηλότερη διαγνωστική αξία, αλλά παραμένει καλύτερος δείκτης ο υπολογισμός μέσω της κρεατινίνης, με τον κανόνα του Schwartz.⁵¹ Εξάλλου, είναι μικρός ο αριθμός των εργαστηρίων, όπου μπορεί να γίνει μέτρηση της κυστατίνης C.

Κρεατινίνη, ως δείκτης μέτρησης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης

Η κρεατινίνη χρησιμοποιείται ευρέως για τον υπολογισμό της GFR. Είναι αξιόπιστος δείκτης υπολογισμού της νεφρικής σπειραματικής διήθησης, επηρεάζεται όμως από τη μυϊκή μάζα και αυτό παίζει πολύ σημαντικό ρόλο, ειδικά στα παιδιά.

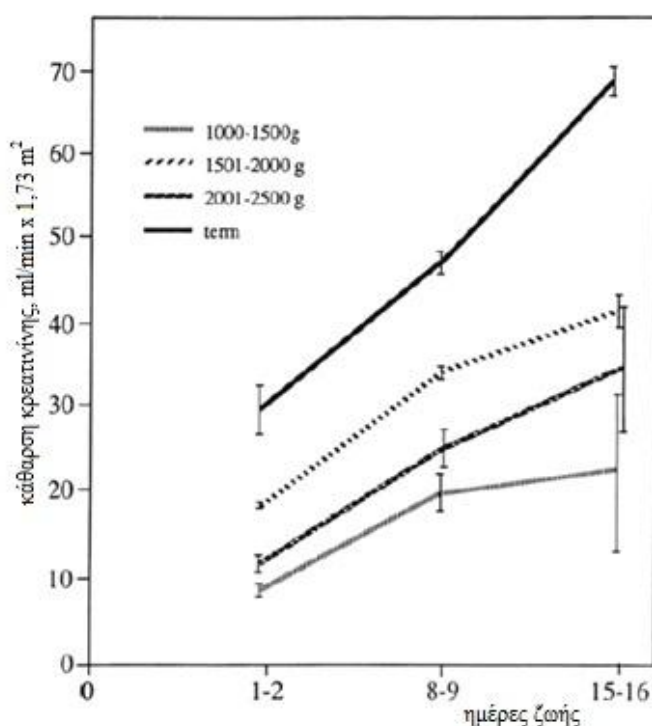
Για τον υπολογισμό της GFR χρησιμοποιείται είτε η κλασική μέθοδος με τη συλλογή ούρων 24ωρου, είτε ο υπολογισμός με τον κανόνα του Schwartz:

$$GFR = \text{Ύψος (cm)} \times k (\text{σταθερά}) / Cr (\text{mg/dL})$$

Η τιμή της σταθεράς για τα τελειόμηνα νεογνά είναι 0,45 μέχρι τον 1^ο χρόνο ζωής, 0,55 για τα παιδιά και τα θήλαα στην εφηβεία, 0,7 για τα άρρενα στην εφηβεία. Στη μέθοδο αυτή, με το συνυπολογισμό του ύψους, λαμβάνεται υπόψη η μυϊκή μάζα του ατόμου, παράμετρος που επηρεάζει την τιμή της κρεατινίνης ορού. Περίπου 1 gr κρεατινίνης (Cr) προέρχεται από 20kg μυϊκής μάζας σε ένα 24ωρο.³⁰ Στα παιδιά είναι απαραίτητο να υπάρχει δυνατότητα μέτρησης χωρίς συλλογή ούρων, τόσο για ευκολότερο υπολογισμό π.χ

νεογνά, όσο και για παιδιά που η συλλογή ούρων είναι ιδιαίτερα δύσκολη π.χ ασταθής κύστη.

Στη γέννηση, οι τιμές της GFR είναι πολύ χαμηλές σε σχέση με των ενηλίκων και σχετίζονται άμεσα με την ΗΚ: $20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ σε τελειόμηνα νεογνά και $15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα. Στη διάρκεια του πρώτου μήνα οι τιμές διπλασιάζονται ή και τριπλασιάζονται. Η ωρίμανση εξαρτάται από την ΗΚ, με τα πολύ πρόωρα νεογνά να εμφανίζουν μεγαλύτερη καθυστέρηση⁵² (εικόνα 6)

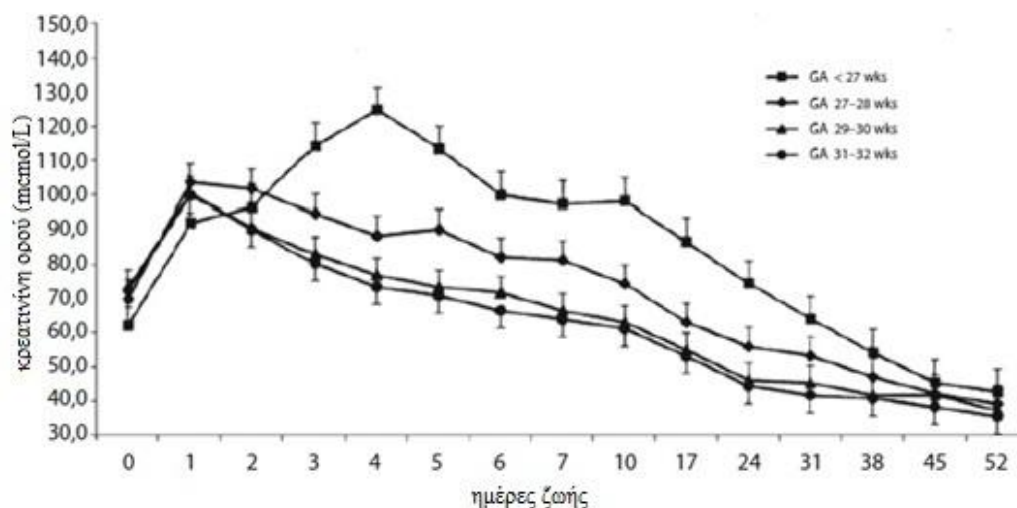


Εικόνα 6 Ωρίμανση της πειραματικής διήθησης σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά μετά τη γέννηση. (τροποποιημένη από : Buena και συν., 1994)⁵³

Το ποσοστό της εξωνεφρικής κθάαρσης της κρεατινίνης είναι πολύ μικρό σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια όμως το μεγαλύτερο ποσοστό κρεατινίνης, σχεδόν τα 2/3, αποβάλλεται εξωνεφρικά. Έτσι, σε αυτά τα άτομα, έχουμε ψευδώς αυξημένη τιμή GFR, όταν υπολογίζεται με τη μέτρηση της κρεατινίνης.⁴² Γενικά όμως, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μεταβολές στη GFR,

αντικατοπτρίζονται με μεταβολές στην τιμή της Cre ορού η οποία αποτελεί ένα καλό έμμεσο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στην καθημερινή κλινική πράξη.

Οι τιμές της κρεατινίνης στα νεογνά είναι αυξημένες και πέφτουν σταδιακά στη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών ζωής. Στα τελειόμηνα νεογνά οι τιμές τις πρώτες ημέρες κυμαίνονται από 0,68-0,79mg/dL και πέφτουν κατά 40% στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής (0,34-0,45mg/dL). Στα πρόωρα οι τιμές στη γέννηση κυμαίνονται από 1,00-1,13mg/dL, συνεχίζουν να αυξάνουν τα πρώτα 24ωρα ζωής (1,46-1,70mg/dL) και μετά σταδιακά μειώνονται κατά 30%.^{52,54}(εικόνα 7)



Εικόνα 7 Τιμές κρεατινίνης πλάσματος σε νεογνά ΗΚ <32 εβδομάδων. Η αντιστοιχία των μονάδων μέτρησης mg/dl και micromol/L δίνεται από τη σχέση mg/dl= 0,0113*mmcol/Lt. (Τροποποιημένη από Gallini και συν., 2000)

ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι δομές των νεφρικών σωληναρίων είναι τέσσερις: το εγγύς εσπειραμένο, η αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο και τα αθροιστικά σωληνάκια. Εδώ γίνεται η συγκέντρωση του πύου και με τους μηχανισμούς της επαναρόφησης και της απέκκρισης καταλήγει στη συγκέντρωση και αποβολή των ούρων. Από το αρχικό πύο, μόνο το 1% τελικά αποβάλλεται. Κατά τη σωληναριακή επαναρόφηση, νερό και ηλεκτρολύτες μετακινούνται από τα σωληνάκια στα τριχοειδή, ενώ κατά την απέκκριση γίνεται το αντίστροφο. Τόσο η επαναρόφηση όσο και η απέκκριση γίνονται με ενεργητικούς αλλά και παθητικούς (ώσμωση, διάχυση) μηχανισμούς. Και στις δύο λειτουργίες υπάρχει ένας ουδός για κάθε ιόν, που δεν μπορεί να ξεπεραστεί. Στα νεογνά ο ουδός βρίσκεται σε υψηλότερο επίπεδο, δηλαδή τα σωληνάκια είναι περισσότερο διαπερατά από των ενηλίκων, λόγω ανωριμότητας των νεφρικών σωληναρίων. Σε αυτό παίζουν ρόλο ποικίλοι παράγοντες όπως, η δραστηριότητα της νατριο-κάλιο-ΑΤΡασης ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$), η δράση ορμονών και η απάντηση του νεφρού σε αυτές, η ωρίμανση της κυτταρικής μεμβράνης και το επίπεδο μεταβολικής δραστηριότητας του κυττάρου. Η ωρίμανση των σωληναρίων ξεκινά περίπου από την 32^η εβδομάδα και ως αποτέλεσμα αυτής της ανωριμότητας παρατηρούνται αυξημένες απώλειες σε νάτριο (Na), γλυκόζη, διττανθρακικά (HCO_3).

Τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια που βρίσκονται στο νεφρικό φλοιό δέχονται, μέσω της κάψας του Bowman, το πειραματικό διήθημα. Εδώ κυρίως, γίνεται η επαναρόφηση. Περίπου το 60-80% του Na επιστρέφει στο πλάσμα μαζί με νερό, κάλιο (K), διττανθρακικά, φώσφορο, αμινοξέα και χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες.⁵⁶ Το κύριο ρυθμιστικό ρόλο εδώ, παίζει η $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ αση. Η δράση της επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Ο νεφρός απαντά σε μικρή αύξηση του νατρίου με ρύθμιση της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ασης και αύξηση της απέκκρισης νατρίου. Όταν αυξάνει η πρόσληψη νατρίου, αυξάνει η σύνθεση νατριοουρητικών παραγόντων, όπως της ντοπαμίνης και της παραθορμόνης (PTH). Αντίθετα, όταν πέφτουν τα επίπεδα του αυξάνουν τα επίπεδα των αντινατριοουρητικών παραγόντων, όπως η αγγειοτενσίνη II, η νορεπινεφρίνη και η προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Όλοι αυτοί οι παράγοντες ρυθμίζουν τη δράση της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ασης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.⁵⁷ Βλάβη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο έχει ως αποτέλεσμα εμφάνιση σύνδρομου Fanconi, με αμινοξουρία, γλυκοζουρία, φωσφατουρία και ραχίτιδα, απώλεια διττανθρακικών. Το σύνδρομο Fanconi εμφανίζεται πρωτοπαθώς, αλλά και δευτεροπαθώς, σε μεταβολικά νοσήματα (π.χ. κυστίνωση, γαλακτοζαμία, σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D), μετά από έκθεση σε τοξίνες ή φάρμακα

και σε νεφροπάθειες. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν, πως σε όλα τα παραπάνω νοσήματα υπάρχει κοινός παθογενετικός μηχανισμός, που είναι η μειωμένη διαθεσιμότητα της τριφωσφορικής αδενοσίνης, adenosine triphosphate (ATP), για το ένζυμο ATPάση. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη έξοδο του νατρίου από τα σωληναριακά κύτταρα και σε μείωση της διαφοράς κλίσης των ηλεκτρολυτών στο διάλυμα, που οδηγεί σε μειωμένη επαναρρόφηση του νατρίου. Αυτή η δυσλειτουργία οδηγεί σε σημαντική απώλεια ηλεκτρολυτών και ύδατος.⁵⁸

Ο διάλυλος $\text{Na}^+\text{-H}^+$ είναι ο κύριος ποσοτικός μεταφορέας ανταλλαγής στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια μεταφέροντας νάτριο εντός του κυττάρου και εκκρίνοντας ιόντα υδρογόνου (H^+). Η απαιτούμενη ενέργεια δίνεται από τη Na-K-ATPάση. Η απέκκριση ιόντων υδρογόνου είναι διπλάσια από την επαναρρόφηση διττανθρακικών, έτσι οι χαμηλές συγκεντρώσεις διττανθρακικών που παρατηρούνται σε αυτή την ηλικία οφείλονται, εν μέρει, στην ανωριμότητα του διαλύλου $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Εκτός της επαναρρόφησης στα εγγύς σωληνάρια απεκκρίνονται ιόντα υδρογόνου και αμμωνία. Η επαναρρόφηση δεν είναι ομοιογενής σε όλο το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο διαιρείται σε 3 τμήματα S_1 , S_2 και S_3 . Στο αρχικό τμήμα του (S_1) η ικανότητα μεταφοράς χλωριούχου νατρίου (NaCl), διττανθρακικών και οργανικών διαλυτών είναι μεγαλύτερη από ό,τι στα άλλα δύο, ενώ στο τελικό ρυθμίζεται η συγκέντρωση χλωρίου (Cl).^{30,59} Οι διαμεμβρανικοί μεταφορείς Na^+/H^+ παίζουν βασικό ρόλο σε όλες αυτές τις διεργασίες. Πρόκειται για δευτερεύοντες ενεργούς μεταφορείς. Στα εγγύς σωληνάρια υπάρχουν δύο ισομορφές τους, η NHE3 που επικρατεί στον ενήλικα νεφρό και η NHE8. Η NHE8 επικρατεί στο νεογνικό νεφρικό σωληνάριο, ενώ στους ενήλικες είναι κυρίως ενδοκυττάρια.⁶⁰

Στη συνέχεια, το διάλυμα μεταφέρεται στην αγκύλη του Henle. Η αγκύλη του Henle έχει ένα λεπτό κατιόν σκέλος, διαπερατό στο νερό αλλά πολύ λιγότερο διαπερατό σε νάτριο και άλλους διαλύτες. Το ανιόν λεπτό σκέλος είναι λιγότερο διαπερατό στο νερό, ενώ το ανιόν παχύ σκέλος που απομένει είναι ημιδιαπερατό στο νερό και επαναρροφά Na, K, Cl, ασβέστιο (Ca) και HCO_3 . Το NaCl συνδέεται με ένα βοηθητικό υποδοχέα Na-K- 2Cl (NKCC2), που αποτελεί και στόχο για τα διουρητικά της αγκύλης. Η επαναρρόφηση του Na και του Cl εξαρτάται από τη Na-K-ATPάση, για να δημιουργηθεί ένα ρεύμα εισόδου Na στο κύτταρο. Η μετακίνηση του K έξω από το κύτταρο γίνεται με άλλο διάλυλο καλίου (ROMK), ενώ η μεταφορά του χλωρίου διαμεμβρανικά με το διάλυλο χλωρίου (Cl-Kb).⁵⁸

Στη συνέχεια το περιεχόμενο υγρό μεταφέρεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια στο νεφρικό φλοιό. Εδώ γίνεται και η τελική μεταφορά των διαλυτών, μέσω ειδικών υποδοχέων για τη ρύθμιση του Na, την επαναρρόφηση του K και την απέκκριση των

πρωτεϊνών. Στο τελικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, αυτό γίνεται με τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Το διήθημα τελικά καταλήγει στα αθροιστικά σωληνάκια, τα οποία ρυθμίζουν τη μεταφορά του Na, K, των ιόντων H και των HCO₃. Τα αθροιστικά σωληνάκια παίζουν επίσης, σημαντικό ρόλο στην οξינוποίηση των ούρων που γίνεται με απέκκριση ιόντων υδρογόνου μέσω της H⁺ATPασης. Το τμήμα αυτό των σωληναρίων δέχεται το διήθημα από πολλούς νεφρώνες και ενώνονται σχηματίζοντας μεγαλύτερα αθροιστικά σωληνάκια που καταλήγουν στη νεφρική πύελο.

Na- K- ATPαση

Η Na-K-ATPαση είναι το υπεύθυνο ένζυμο για την ενεργητική μεταφορά του Na σε όλα τα κύτταρα και βρίσκεται στη πλαγιοβασική μεμβράνη του σωληναριακού κυττάρου. Για κάθε τρία ιόντα Na που μεταφέρονται εξωκυττάρια, δύο ιόντα K μεταφέρονται ενδοκυττάρια. Η αντλία αυτή, δημιουργεί μια ηλεκτροχημική κλίση νατρίου, που χρησιμοποιείται ως πηγή ενέργειας για τη μεταφορά Na και ιόντων υδρογόνου και τη συμμεταφορά νατρίου με άλλους ηλεκτρολύτες. Σχεδόν το 70% του οξυγόνου που προσλαμβάνεται από τους νεφρούς, χρησιμοποιείται για τη δραστηριότητα της Na-K-ATPάσης. Αυτό το ένζυμο αποτελείται από μία (α) υπομονάδα που έχει και την κύρια λειτουργία και από μία (β) που δρα ρυθμιστικά. Στον ώριμο νεφρό βρίσκονται οι ισομορφές α1, β1, ενώ στον εμβρυϊκό νεφρό υπάρχει η α1 μαζί με την β2 που βρίσκεται μόνο στον ανώριμο νεφρό. Αμέσως μετά τη γέννηση η β2 μειώνεται ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν τόσο η β1 όσο και η α1, που είναι σημαντικές για τη σωστή λειτουργία του ενζύμου. Στα νεφρικά κύτταρα έχει βρεθεί μία ακόμη υπομονάδα η γ, της οποίας η λειτουργία δεν έχει αποσαφηνιστεί. Φαίνεται να ενεργοποιεί τη λειτουργία της αντλίας, αλλάζοντας τη συγγένεια τόσο των ιόντων όσο και του ATP.⁵⁶

Η δραστικότητα της Na-K-ATPάσης πολλαπλασιάζεται κατά 5-10 φορές μετά τη γέννηση. Είναι γνωστό, πως η ωρίμανση των σωληναρίων ξεκινά νωρίς κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, είναι ιδιαίτερα αυξημένη την 32-34^η εβδομάδα κύησης, ενώ συνεχίζεται μετά τη γέννηση και αυτό αφορά και τις ενδοκυττάρια δομές. Τα μιτοχόνδρια αυξάνουν τόσο σε αριθμό, όσο και σε μέγεθος μετά τη γέννηση. Κατά τη γέννηση είναι σε τυχαία θέση μέσα στο κύτταρο, ενώ κατά την τελική διαφοροποίηση των νεφρώνων παίρνουν την τυπική τους θέση στην πλαγιοβασική μεμβράνη. Αυτό συνεπάγεται πως και η πηγή ενέργειας ATP, που είναι απαραίτητη για την αντλία νατρίου, ωριμάζει σταδιακά μετά τη γέννηση.⁵⁶

Οι κυριότεροι παράγοντες που φαίνεται να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στη δραστηριότητα του ενζύμου μετά τη γέννηση, είναι η συγκέντρωση του Na στα σωληναριακά κύτταρα και διάφορες ορμόνες, όπως η θυρορμόνη και τα κορτικοειδή. Η δραστηριότητα της Na-K-ATPασης είναι άμεσα εξαρτώμενη με την αύξηση των στεροειδών ορμονών μετά τη γέννηση.⁶¹ Η βαθμιαία αύξηση στη δραστηριότητα της Na-K-ATPασης βαίνει, σχεδόν παράλληλα, με την αύξηση της ικανότητας στο εγγύς, στο παχύ κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στα αθροιστικά σωληνάκια για επαναρρόφηση Na.

Στον ώριμο νεφρό, η δραστηριότητα της ρυθμίζεται με ακρίβεια από αντινατριοουρητικούς παράγοντες, όπως η νορεπινεφρίνη μέσω α-αδρενεργικών υποδοχέων, η αγγειοτενσίνη II, η ινσουλίνη, οι οποίοι αναστέλλουν τη Na-K-ATPαση και νατριοουρητικών παραγόντων, όπως η ντοπαμίνη μέσω D1 υποδοχέων, ο κολπικός νατριοουρητικός παράγοντας, atrial natriuretic factor (ANF), η παραθορμόνη και η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂), που την ενεργοποιούν. Όλοι αυτοί οι παράγοντες δρουν με κοινή παθοφυσιολογική οδό, μέσω της αναστρέψιμης φωσφορυλίωσης της Na-K-ATPασης.⁵⁷ Αυτός ο πολύπλοκος μηχανισμός είναι λιγότερο καλά ανεπτυγμένος στον ανώριμο νεογνικό νεφρό.

ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Από το τοίχωμα των σπειραμάτων διηθούνται μακρομόρια με Μοριακό Βάρος (Μ.Β.) μέχρι και 60kDa. Η διήθηση ελαττώνεται αντιστρόφως ανάλογα με το Μ.Β. Μετά την είσοδό τους στο πρό-ουρο επαναρροφώνται με ενδοκύτωση ή υδρόλυση με ειδικά ένζυμα, π.χ. πεπτιδάσες της μεμβράνης. Με αυτό το μηχανισμό απομακρύνονται χαμηλού Μ.Β. πρωτεΐνες (10-44kDa), όπως η αυξητική ορμόνη, η PTH, η β₂ μικροσφαιρίνη. Οι μέσου Μ.Β. (π.χ. αλβουμίνη) διηθούνται σε μικρό βαθμό και ακολουθεί ενδοκύτωση και υδρόλυση στα λυσοσώματα. Φυσιολογικά εκκρίνονται 40-80mg πρωτεϊνών την ημέρα. Από αυτά, 30-40% είναι αλβουμίνη, και το υπόλοιπο αποτελείται από πρωτεΐνη Tamm-Horsfall προερχόμενη από τα επιθηλιακά κύτταρα του κατιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, και από μικρές ποσότητες χαμηλού Μ.Β. πρωτεΐνες (β₂μικροσφαιρίνη, α₁μικροσφαιρίνη κ.α.).⁶² Οι μεγάλου Μ.Β. πρωτεΐνες (ινωδογόνο, ανοσοσφαιρίνες) φυσιολογικά δεν φτάνουν στα ούρα.

Οι πρωτεΐνες στα ούρα νεφροπαθών προάγουν προφλεγμονώδεις και προινωδολυτικούς παράγοντες που συνεισφέρουν άμεσα στην καταστροφή των σωληναριακών δομών. Αυτό γίνεται με διάφορους μηχανισμούς όπως, ενεργοποίηση της

έκφρασης των χυμοκινών στα σωληνάρια, ενεργοποίηση του συμπληρώματος, είσοδο φλεγμονωδών κυττάρων στο διάμεσο ιστό και παραγωγή ινώδους.⁶³

ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΑΝΙΟΝΤΑ

Τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια είναι η κύρια θέση για τους βασικούς μεταφορείς των οργανικών ιόντων, hOAT1 και hOAT3. Η αποβολή συγκεκριμένου ιόντος είναι το αποτέλεσμα της διήθησης και της απέκκρισης, μείον το ποσοστό που επαναρροφάται από τα σωληνάρια. Η σωληναριακή ικανότητα για απέκκριση των οργανικών ιόντων αυξάνει, όσο αυξάνει ανάλογα η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, μέχρι ένα μέγιστο ποσό. Μετά από αυτό το ποσό, έχει επέλθει κορεσμός στους μεταφορείς. Τα κυριότερα οργανικά ιόντα που εκκρίνονται από το νεφρικό σύστημα είναι το παρα-αμινο-ιππουρικό οξύ, paraaminopyruvic acid (PAH), το ασκορβικό οξύ, το σαλικυλικό οξύ, το ουρικό οξύ κ.α. Η απέκκριση γίνεται σε διάφορα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και εξαρτάται από το βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, τον ανταγωνισμό για τους ίδιους μεταφορείς στα σωληνάρια και από τη μεταβολική κατάσταση του ατόμου. Πολλά φάρμακα απεκκρίνονται με το μηχανισμό απέκκρισης των οργανικών ανιόντων και για αυτό είναι σημαντική η γνώση αυτής της οδού.

Ουρικό οξύ (UA)

Το ουρικό οξύ (UA) είναι το βιολογικό τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών, ενδογενών ή εξωγενώς χορηγούμενων ή το αποτέλεσμα μαζικής καταστροφής ιστών. Το 75% του UA αποβάλλεται από τους νεφρούς και το υπόλοιπο 25% από το πεπτικό. Η νεφρική απέκκριση κυμαίνεται περίπου στο 10% στους ενήλικες. Χαρακτηριστικό της νεφρικής αποβολής του ουρικού οξέος είναι πως μπορεί τόσο να απεκκρίνεται όσο και να επαναρροφάται στο ίδιο ή και σε διάφορα τμήματα του νεφρώνα, ακόμη και ταυτόχρονα.⁶⁴

Τα στάδια της αποβολής του είναι τέσσερα: διήθηση, επαναρρόφηση, απέκκριση και, η μετά την απέκκριση επαναρρόφηση. Φιλτράρεται ελεύθερα από το σπείραμα και μεταφέρεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Εκεί ξεκινά η επαναρρόφηση, στο πρώιμο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (S1,) όπου επαναρροφάται ποσοστό περίπου 90%. Τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί διάφοροι μεταφορείς-ρυθμιστές της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος. Ειδικότερα, ο μεταφορέας, urate anion transporter

(URAT1), εδράζεται στην κορυφαία μεμβράνη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, είναι πρωτεΐνη μεταφορέας ανταλλαγής ιόντων και φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στην επαναρρόφηση του ουρικού οξέος. Η επαναρρόφηση γίνεται και ενεργητικά και παθητικά. Η ενεργητική επαναρρόφηση γίνεται με ταυτόχρονη ανταλλαγή Na και H⁺, μέσω του διαύλου, Na-H/exchanger regulating factor (NHERF1).⁶⁴ Η παθητική επαναρρόφηση γίνεται στο τμήμα S₃ του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

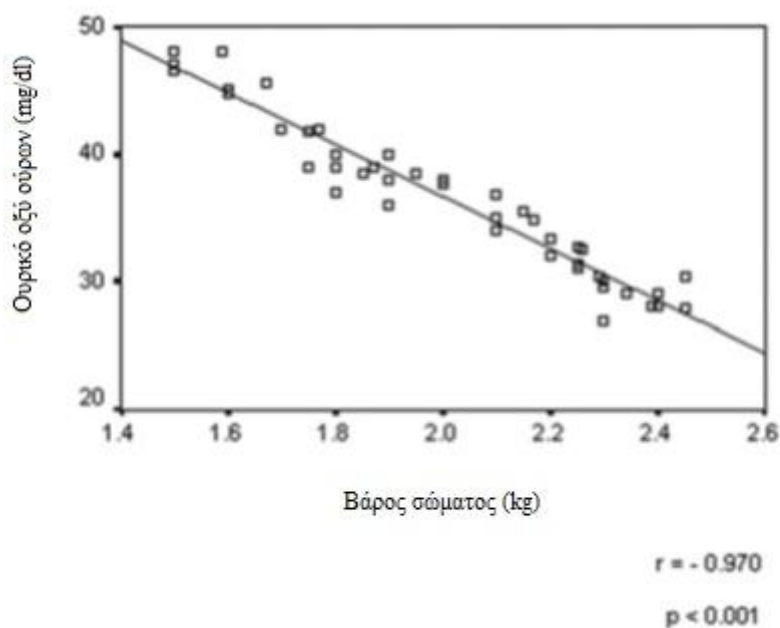
Οργανικά ανιόντα, όπως η πυραζιναμίδη, το γαλακτικό, η νικοτιναμίδη μέσω νάτριο-εξαρτώμενων μεταφορέων επάγουν την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος μέσω των URAT1. Από την άλλη, ουρικοδιουρητικοί παράγοντες όπως, η προβενεσίδη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναστέλλουν τη δραστηριότητα των URAT1.⁶⁵

Η απέκκριση γίνεται στο τελικό, ευθύ τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μέσω ενός μεταφορέα ανάλογου με του PAH, τον organic anion transporter (OAT1), που εκφράζεται στα κύτταρα της βασικής μεμβράνης. Ο μηχανισμός της απέκκρισης του ουρικού δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός. Πιθανόν, να παίζει σημαντικό ρόλο το θετικό φορτίο του αυλού.⁶⁵

Η μέση τιμή του ουρικού οξέος τις πρώτες ημέρες ζωής είναι αυξημένες στα τελειόμηνα νεογνά (5,3mg/dL) σε σχέση με τα βρέφη (3,2mg/dL) και πολύ υψηλότερες στα πρόωρα (7,9mg/dL). Σταδιακά, ελαττώνεται τις πρώτες δύο εβδομάδες, ενώ στα πρόωρα φτάνουν τις τιμές των τελειόμηνων στον πρώτο μήνα ζωής.⁶⁶ Η κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος είναι πολύ μεγαλύτερη στα νεογνά, από ό,τι στα παιδιά και τους ενήλικες. Φτάνει το 20-59% την 3^η με 4^η ημέρα ζωής, το 1^ο χρόνο ζωής το 13-16%, ενώ σε παιδιά 1-7 ετών το 11-17%. Ακόμη μεγαλύτερη είναι στα πρόωρα από τα τελειόμηνα νεογνά. Φτάνει το 61,2±12,2% σε νεογνά ΗΚ:29-33 εβδομάδων, το 44,5±15% σε ΗΚ:34-36 εβδομάδων και το 38,8±13% στα τελειόμηνα.⁶⁷

Μελέτη 45 πρόωρων, ΗΚ 32-36 εβδομάδων, έδειξε πως η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στα ούρα είναι αντιστρόφως ανάλογη του ΒΓ και της ΗΚ και πως ο υπολογισμός του δείκτη UA/Cr_e σε τυχαίο δείγμα είναι πιο αξιόπιστος συγκριτικά με τη συλλογή ούρων 24ωρου.⁶⁸

Οι τιμές του ουρικού οξέος είναι αυξημένες σε νεογνά τελειόμηνα με περιγεννητική ασφυξία, στα οποία έχει βρεθεί και αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος. Και τα δύο συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.^{68,69} Επίσης, αυξημένες τιμές UA παρατηρούνται σε πρόωρα με υποξαιμία⁷⁰ και σε διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών. Τα αραιά ούρα και το αλκαλικό pH προστατεύουν από το σχηματισμό λίθων ουρικού οξέος.



Εικόνα 8 Συσχέτιση ουρικού οξέος ούρων και ΒΣ (Τροποποιημένη από Basu και συν., 2009) ⁶⁸

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΝΕΡΟΥ

Η ισορροπία νατρίου (Na) και νερού (H₂O), καθώς και των υπόλοιπων ηλεκτρολυτών, είναι αλληλένδετη. Αλλαγή στην ωσμωτικότητα των υγρών κινητοποιεί μηχανισμούς που επιδρούν στη συγκέντρωση του Na στα εξωκυττάρια υγρά. Το Na είναι το σημαντικότερο εξωκυττάριο κατιόν, με φυσιολογικές τιμές που κυμαίνονται από 135 έως 140mEq/Lt.

Η επαναρόφηση του νατρίου είναι κυρίως ενεργητική και ξεκινά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο όπου καθορίζεται από α)τη σπειραματοσωληναριακή ισορροπία β)την ορμονική επίδραση (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη) γ)το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.⁵⁹ Εδώ, επαναροφάται το 70-80% του νατρίου και του νερού και η επαναρόφηση είναι ισοτονική, γιατί για κάθε μόριο NaCl ή NaHCO₃, επαναροφάται και ανάλογη ποσότητα νερού. Το 50% επαναροφάται παθητικά, λόγω της χαμηλότερης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na. Αυτή, είναι αποτέλεσμα της ενεργητικής μεταφοράς προς τον περισωληναριακό χώρο, μέσω της βασοπλασματικής μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων. Η ενεργητική μεταφορά, γίνεται με τη συνεργασία των συμμεταφορέων Na⁺/H⁺

και Cl^-/OH^- . Ουσιαστικά, αυτοί οι μεταφορείς ρυθμίζουν τόσο την επαναρρόφηση Na , όσο και την απέκκριση HCO_3^- .⁷¹ Η δράση του συμμεταφορέα Na^+/H^+ επάγεται από τη φωσφορυλίωση και από πρόσθετους ρυθμιστικούς παράγοντες: την αγγειοτενσίνη II και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα που αυξάνουν την επαναρρόφηση του Na , και την παραθορμόνη(PTH) και τη ντοπαμίνη που την μειώνουν.⁵⁹

Κατά την είσοδό του στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το διήθημα ή πρόουρο είναι ισοτονικό. Η μεμβράνη είναι διαπερατή στο H_2O και σταδιακά, αυξάνει η συγκέντρωσή του. Έτσι, φτάνοντας στο ανιόν σκέλος της αγκύλης το υγρό είναι υπερωσμωτικό. Αυτό το τμήμα είναι διαπερατό στο NaCl και αδιαπέραστο στο H_2O , οπότε καταλήγοντας στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, είναι και πάλι υπο-ωσμωτικό συγκριτικά με το πλάσμα. Εδώ, το ποσοστό της επαναρρόφησης είναι ανάλογο του φορτίου: όσο υψηλότερο το φορτίο, τόσο υψηλότερο το ποσοστό της επαναρρόφησης και εξαρτάται από τους αγωνιστές β-αδρενεργικών υποδοχέων, την παραθορμόνη(PTH), την καλσιτονίνη, την προσταγλανδίνη E_2 , και σε κάποια τμήματα, από τη βασοπρεσίνη(ADH). Ο ακριβής μηχανισμός ρύθμισης δεν είναι γνωστός. Τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν, πως η αγωγιμότητα του Cl^- στη βασική μεμβράνη επάγεται από τη φωσφορυλίωση του cAMP και αυτή με τη σειρά της από την ενεργοποίηση του συμμεταφορέα $\text{Na}^+2\text{Cl}^- \text{K}^+$ και της Na-K-ΑΤΡασης.

Από το ποσό του Na και του H_2O που φτάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, επαναρροφάται το 5-10%. Εδώ, η επαναρρόφηση εξαρτάται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, την αλδοστερόνη και σε κάποια τελικά τμήματα από τη βασοπρεσίνη (ADH). Η επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- εξαρτάται κυρίως, από την έκκριση αλδοστερόνης στο πλάσμα. Πρόκειται για αλατοκορτικοειδές που παράγεται από τα επινεφρίδια, μέσω της διέγερσης της ρενίνης και της αγγειοτενσίνης II (σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης). Η κύρια δράση της εντοπίζεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, όπου συνδέεται με τους υποδοχείς της και δρα στην ομοίωση του H_2O , του Na και του K . Μπορεί να γίνει μέχρι και ολική επαναρρόφηση του Na , έτσι ώστε τελικά να αποβάλλεται λιγότερο από 1% του διηθημένου Na . Σε αυτή την περίπτωση, αυξάνουν οι απώλειες καλίου.

Παράλληλα, όταν μειώνεται η ωσμωτική πίεση του εξωκυττάρου χώρου, καταστέλλεται η έκκριση ADH και τα άπω και τα αθροιστικά σωληνάκια γίνονται αδιαπέραστα στο H_2O . Και στα αθροιστικά σωληνάκια, η διαπερατότητα των τοιχωμάτων στο νερό ρυθμίζεται από την ADH. Οι υποδοχείς της χωρίζονται σε δύο ομάδες, V1 και V2. Οι υποδοχείς V1 βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ οι V2 εντοπίζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρώνα, όπως τα βασικά κύτταρα του άπω εσπειραμένου

σωληναρίου, καθώς και το επιθηλιακό κανάλι νατρίου (ENaC). Καταρχήν, η ADH ρυθμίζει την αποβολή H_2O , και παράλληλα την διαπερατότητα των σωληναρίων στους διαλύτες κυρίως την ουρία και το $Na(V1)$. Ταυτόχρονα, δρα ξεχωριστά στην απέκκριση $Na(V2)$. Διάφορες μελέτες, έχουν δείξει πως έχει ταυτόχρονα νατριουρητική και μη νατριουρητική δράση που εξαρτάται από την κατάσταση ενυδάτωσης του ατόμου. Έτσι, σε υπερογκαιμία αυξάνει την απέκκριση Na , ενώ σε υποογκαιμία ή σε ευογκαιμία μειώνει την νατριούρηση.⁷² Ταυτόχρονα, υπάρχει δυνατότητα ενεργητικής επαναρόφησης Na^+ και απέκκρισης K^+ και H^+ .

Οι συγκέντρωσεις τόσο στην καρδιά όσο και στο πλάσμα του νατριουρητηρικού πεπτιδίου, atrial natriuretic factor (ANF) στο νεογνό είναι πολύ μεγαλύτερες σε σχέση με του ενήλικα. Οι τιμές στα πρόωρα είναι μεγαλύτερες συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά και αρχίζουν να μειώνονται μετά την 3^η μέρα ζωής. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του νατριουρητηρικού πεπτιδίου, atrial natriuretic factor (ANF), δεν έχει διευκρινισθεί. Φαίνεται πως στον ενήλικα η νατριουρητική δράση του επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τη νεφρική αιμάτωση.⁷³ Υποδοχείς του δεν έχουν βρεθεί ούτε στο εγγύς εσπειραμένο, ούτε στην αγκύλη του Henle, παρά μόνο στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, όπου και αυξάνει την απέκκριση Na .

Μηχανισμοί ωρίμανσης της απέκκρισης Na

Κατά τη μετάβαση από την ενδομήτριο στην εξωμήτριο ζωή, γίνεται ανακατανομή του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου υγρού, με αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια Na και H_2O τις πρώτες 48-72 ώρες ζωής. Αυτή η απώλεια είναι και η αιτία για την απώλεια βάρους σώματος που παρατηρείται την πρώτη εβδομάδα ζωής, και η οποία είναι μεγαλύτερη στα πρόωρα. Τα τελειόμηνα νεογνά χάνουν μέχρι 10% του βάρους γέννησης, ενώ τα πρόωρα, μέχρι 15%. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό στα νεογνά είναι, πως όχι μόνο πρέπει να ρυθμίζουν την αποβολή Na και H_2O , αλλά πρέπει να διατηρούν και θετικό ισοζύγιο Na , απαραίτητο για την αύξηση τους καθώς και για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Παράλληλα, η πρόσληψη Na είναι πολύ χαμηλή, λόγω της αποκλειστικής σίτισης με γάλα. Προσθήκη Na πρέπει να ξεκινά μόλις έχουμε ικανοποιητική διούρηση και χαμηλό Na ορού (<130mEq/Lt) ή απώλεια βάρους σώματος ίση ή μεγαλύτερη του 5-6%.

Τελειόμηνα νεογνά έχουν θετικό ισοζύγιο Na και περιορισμένη δυνατότητα αποβολής πλεονάζοντος Na , ενώ τα πρόωρα <34 εβδομάδων, που τρέφονται με μη ειδικά ενισχυμένη φόρμουλα, ή χρειάζονται παρεντερική χορήγηση υγρών, εμφανίζουν υπονατρίαemia λόγω αυξημένων απωλειών Na .⁷⁴ Αλλαγή, και θετικό ισοζύγιο Na

εμφανίζεται στις 33-34 εβδομάδες κύησης,⁷⁵ ενώ έχει διαπιστωθεί αύξηση της δραστηριότητας της Na-K-ATPάσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια στις 34-35 εβδομάδες, η οποία μέχρι τότε ήταν σταθερά χαμηλή.⁷⁴

Νεογνά πρόωρα, 27-33 εβδομάδων, έχουν αρνητικό ισοζύγιο Na, όταν σιτίζονται με μητρικό γάλα ή μη ειδική φόρμουλα για πρόωρα (1-2mEq/kgBΣ), σε σχέση με τα μεγαλύτερης ηλικίας κύησης καθώς επίσης, και τα τελειόμηνα όταν σιτίζονται με μητρικό γάλα (1-2mEq/kgBΣ). Τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά 27-29 καθώς και τα 30-32 εβδομάδων, έχουν θετικό ισοζύγιο μετά τις πρώτες δύο εβδομάδες ζωής, ενώ τα ηλικίας κύησης 33-35 εβδομάδων στο τέλος της πρώτης εβδομάδας.⁷⁵ Για αυτό και οι φυσιολογικές ανάγκες στα πρόωρα νεογνά μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής, για ικανοποιητική πρόσληψη βάρους είναι 3-5mEq/kgBΣ/ημέρα.^{76,77} Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που τρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα, χρειάζονται συμπλήρωμα Na μέχρι τη διορθωμένη ηλικία των 34 εβδομάδων.⁷⁸

Σε πρόωρα νεογνά <30 εβδομάδων, η κλασματική απέκκριση νατρίου, fractional excretion (FeNa), ξεπερνά το 5% τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής, σε αντίθεση με τα τελειόμηνα νεογνά στα οποία κυμαίνεται στο 0,2%.^{73,79}

Τις πρώτες δύο ώρες μετά τη γέννηση, έχει διαπιστωθεί παροδική, μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης Na στα ούρα συγκριτικά με την εμβρυϊκή ζωή. Η αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, η αύξηση των νατριοουρητηρικών παραγόντων, και οι αλλαγές στην έκκριση ορμονών που σχετίζονται με την απέκκριση Na, είναι οι αιτιολογικοί παράγοντες της αυξημένης νατριούρησης. Έτσι, σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, χορήγηση ντοπαμίνης ενδοφλέβια αυξάνει τόσο τη GFR, όσο και την απέκκριση Na, σχεδόν όπως και στους ενήλικες. Παρόλα αυτά, η χορήγηση μετοκλοπραμίδης, αναστολέα των υποδοχέων DA₂, στους ενήλικες μειώνει την απέκκριση Na ενώ, παράδοξα, στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά την αυξάνει, αποδεικνύοντας διαφορές ανάμεσα στον ενήλικα και το νεογνικό νεφρό. Σε διάφορες μελέτες δεν έχουν βρεθεί διαφορές ως προς την ευαισθησία και τη συνδεσιμότητα των υποδοχέων ντοπαμίνης. Αυτές οι διαφορές ανάμεσα στο νεογνικό και τον ενήλικα νεφρό σχετίζονται με διαφορές στη γένεση του κυκλικού-AMP⁸⁰ ή και στην ελαττωμένη ανασταλτική δράση της ντοπαμίνης στη Na-K-ATPάση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.⁸¹

Υγιή νεογνά εμφανίζουν παροδικό υπεραλδοστερονισμό με υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και ρενίνης στο πλάσμα, με σημεία όμως, λειτουργικού υποαλδοστερονισμού, δηλαδή υπονατρίαζια, υπερκαλιαιμία και αυξημένες απώλειες Na και K στα ούρα. Η αύξηση είναι ενδογενής (de novo) από το νεογνό, αλλά οι αυξημένες

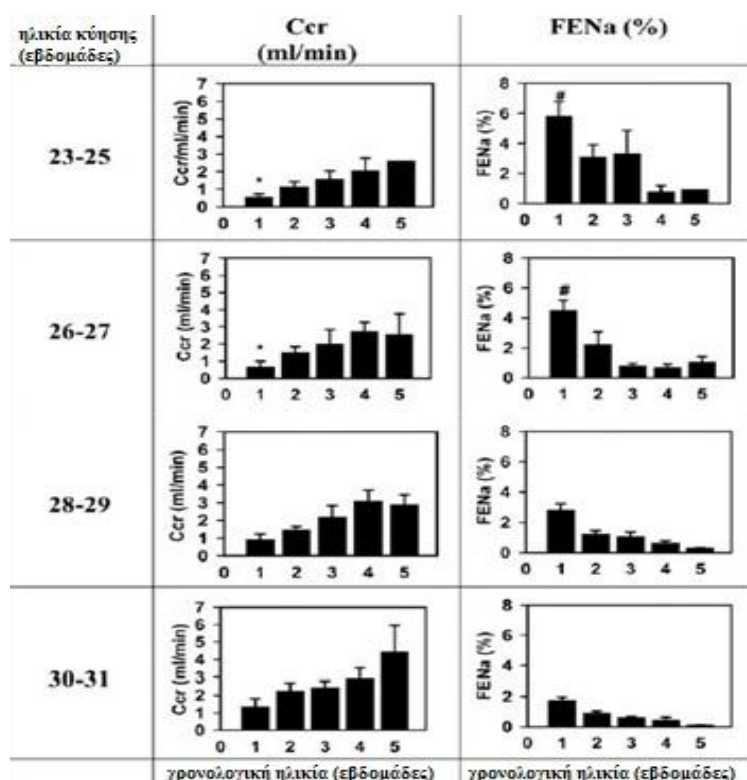
τιμές αλδοστερόνης έρχονται σε αντίθεση με τη νατριούρηση και την αυξημένη διούρηση των πρώτων ημερών ζωής. Ο ακριβής μηχανισμός που πυροδοτεί την παραγωγή αλδοστερόνης δεν έχει διευκρινισθεί,⁸² ενώ υπάρχει μια σχετική μη απαντητικότητα των τελικών οργάνων στην αλδοστερόνη.³² Πρόωρα νεογνά έχουν υψηλότερες τιμές αλδοστερόνης και Κ σε σχέση με τα τελειόμηνα.^{83,84} Αυτά τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν υπέρταση στην ενήλικη ζωή και τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και Κ, πιθανόν αντιπροσωπεύουν μια διαταραχή στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που οδηγεί σε πρώιμη εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης.⁸⁵ Υπάρχει ερωτηματικό κατά πόσο ο βαθμός της ευαισθησίας στην αλδοστερόνη μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για τη μελλοντική εκδήλωση υπέρτασης.⁸⁶

Ο κοιλικός νατριουρητικός παράγοντας (ANF) είναι παρόν νωρίς κατά την εμβρυϊκή ζωή, από την 29^η εβδομάδα. Κατά τη γέννηση, οι τιμές στο νεογνό είναι υψηλότερες από της μητέρας, αρχίζουν να μειώνονται από την 3^η ημέρα ζωής και επανέρχονται την 10^η. Οι αυξημένες τιμές οφείλονται στην διάταση του κόλπου και τις αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις, ενώ η μείωση της στην πτώση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Η αγγειοδιασταλτική, νατριουρητική και διουρητική δράση του είναι μικρότερη από ότι στους ενήλικες και φαίνεται πως σε αυτό συμβάλλει η ανεπάρκεια των υποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται σε σχεδόν τελειόμηνα νεογνά όχι όμως σε πρόωρα. Μελέτες δείχνουν πως τα αυξημένα επίπεδα του ANF συμβάλλουν στην ανακατανομή των υγρών και στην απώλεια βάρους σώματος τις πρώτες ημέρες ζωής.^{32,73} Υπάρχουν πάντως, μελέτες που με την χορήγηση πρόσθετου Na σε υγιή πρόωρα νεογνά, προκλήθηκε αύξηση των επιπέδων του ANF και αυξημένο νάτριο ούρων, αλλά η αύξηση της απέκκρισης ήταν μικρότερη σε σχέση με την αναμενόμενη από την αύξηση του ANF.⁸⁷

Οι προσταγλανδίνες PGI₂ και PGE₂ είναι ιδιαίτερα αυξημένες στα πρόωρα, 5πλάσιες σε σχέση με τα τελειόμηνα και 20πλάσιες σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά. Είναι νατριουρητικοί παράγοντες, αλλά φαίνεται, πως συμβάλλουν ελάχιστα στην αυξημένη απέκκριση Na στα πρόωρα, αφού η χορήγηση ινδομεθακίνης, αναστολέα των προσταγλανδινών, δε μειώνει τη συγκέντρωση Na όταν δοθεί σε νεογνά. Παίζουν όμως σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της νεφρικής αιμάτωσης και της σπειραματικής διήθησης.^(30,84)

Οι μηχανισμοί επαναρρόφησης και απέκκρισης Na και νερού δε διαφέρουν στο νεογνό, ενώ και οι μεταφορείς είναι ίδιοι αλλά λιγότεροι σε αριθμό, όπως και οι μεταφορείς χλωρίου και η Na-K-ATPase. Παράλληλα, και η ποσότητα Na και H₂O που

διηθείται και επαναρροφάται είναι πολύ μικρότερη σε σύγκριση με των ενηλίκων. Πρέπει να σημειωθεί πως τα σωληνάκια του νεογνικού νεφρού είναι μη διαπερατά στο Cl⁻.⁶¹ Σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των συµµεταφορέων και της διαπερατότητας των παρακυττάρων οδών φαίνεται να παίζουν τα γλυκοκορτικοειδή. Έχει αποδειχθεί, πως η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε έµβρυα και νεογνά αυξάνει τη δράση του Na⁺/H⁺ στα επίπεδα των ενηλίκων.⁸⁹ Ως προς τις παρακυττάρειες συνδέσεις και τη διαπερατότητα στα ιόντα χλωρίου κύριο ρόλο παίζει η θυροξίνη. Πειράµατα σε νεογέννητα πειραµατοζώα, έδειξαν πως όσα παρέµειναν υποθυρεοειδικά δεν αποκατέστησαν ποτέ τη διαπερατότητα στο χλώριο, ενώ σε όσα χορηγήθηκε θυροξίνη, τα επίπεδα επαναρρόφησης χλωρίου έφτασαν τις τιμές των ενηλίκων.⁹⁰ Όσο για τις πρωτεΐνες-µεταφορείς του H₂O, ονοµαζόµενες και ακουαπορίνες, υπάρχουν εξίσου στο νεογνικό και στον ενήλικα νεφρό, αλλά µε μικρότερη ευαισθησία στο νεογνό. Η ωρίµανσή τους σχετίζεται µε τα γλυκοκορτικοειδή. Η επαναρρόφηση του νερού στο νεογνό, γίνεται µε άλλους µηχανισµούς, πιθανό µε άλλους µεταφορείς, ή µε αυξηµένη διαπερατότητα της µεµβράνης.⁶¹



Εικόνα 9 FeNa σε ομάδες νεογνών με ΗΚ: 23-25εβδ.,26-27,28-29,20-31.(Τροποποιημένη από Delgado και συν., 2003)⁷⁹

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΚΑΛΙΟΥ

Η μεγαλύτερη ποσότητα του καλίου (K) είναι συγκεντρωμένη στο εσωτερικό των κυττάρων. Η τιμή του K στον ορό είναι ένας έμμεσος δείκτης, αφού αντιστοιχεί στο 1 με 2% της ολικής συγκέντρωσής του στον οργανισμό. Στη διάρκεια της αύξησης, το ολικό K αυξάνει γραμμικά με το ύψος ή το βάρος, ανεξάρτητα από το φύλο, για ύψος κάτω από 135cm και βάρος κάτω από 30kg. Σε απόλυτες τιμές, το ολικό K στα βρέφη (42mEq/kgBΣ) είναι λιγότερο από ό,τι σε μεγαλύτερα παιδιά (51mEq/kgBΣ), και αυξάνει ταχύτατα τους πρώτους δεκαοχτώ μήνες ζωής. Η διαδικασία της αύξησης απαιτεί θετικό ισοζύγιο K. Τα νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα προσλαμβάνουν μόνο 13mEq/Lt, ενώ όσα σιτίζονται με φόρμουλα μπορεί να προσλάβουν μέχρι και τριπλάσια ποσότητα. Η νεφρική του κάθαρση, fractional excretion (FeK), είναι μικρότερη συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά και αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες τιμές K στο πλάσμα σε αυτή την ηλικία, σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες.⁹¹

Αποτελεί κατ'ουσία ενδοκυττάριο ιόν, με μόνο ένα 2% της ολικής του συγκέντρωσης να βρίσκεται εξωκυττάρια. Το ολικό ποσό K μπορεί να αυξηθεί είτε από μεγάλη πρόσληψη είτε από ανακατανομή του ενδοκυττάριου ιόντος. Μία αύξηση ή ένα έλλειμμα του εξωκυττάριου K, αρχικά ρυθμίζεται ταχύτατα με μηχανισμούς ανακατανομής του ενδοκυττάριου ή εξωκυττάριου αποθέματος. Η νεφρική απάντηση είναι πολύ πιο αργή και η νεφρική διόρθωση του απαιτεί αρκετές ώρες. Ως προς την αποβολή του, είναι γνωστό πως το 90% της ημερήσιας απέκκρισης γίνεται από τους νεφρούς και μόνο ένα 10% από την πεπτική οδό.

Η υψηλή αναλογία ενδοκυττάριου προς το εξωκυττάριο κάλιο ρυθμίζεται αρχικά με τη δραστηριότητα της Na-K-ATPασης. Η αντλία αυτή εδράζεται στην οπίσθια επιφάνεια της βασικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων και χρησιμοποιεί την ενέργεια του ATP για τη μεταφορά τριών ιόντων Na εκτός και δύο ιόντων K εντός του κυττάρου, το οποίο οδηγεί στη δημιουργία ενός αρνητικού ενδοκυττάριου φορτίου.

Ως προς τις ορμόνες, η ινσουλίνη είναι ο πιο σημαντικός ρυθμιστής της ομοιόστασης του K. Ουσιαστικά, «σπρώχνει» το K στο εσωτερικό των κυττάρων μέσω διέγερσης της δραστηριότητας της Na-K-ATPασης. Οι κατεχολαμίνες έχουν διττό ρόλο, αφού μέσω των α-υποδοχέων αναστέλλουν, ενώ μέσω των β2 αυξάνουν την κυτταρική του πρόσληψη με διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης και αύξηση της δραστηριότητας της Na-K-ATPασης. Ως προς την αλδοστερόνη, τα επίπεδα της επηρεάζονται από τη συγκέντρωση K στο πλάσμα. Η υπερκαλιαιμία αυξάνει την αλδοστερόνη, και αυτή με τη σειρά της οδηγεί

σε αύξηση της νεφρικής κυρίως, αλλά και της εντερικής αποβολής του, ενώ ταυτόχρονα επάγει την κυτταρική του πρόσληψη.

Το Κ διηθείται ελεύθερα στο νεφρικό σπείραμα, ενώ επαναρροφάται ενεργητικά κατά 60% στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, ενώ ένα 20-30% επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Μορφολογικές μελέτες έχουν αποδείξει πως η απέκκριση του Κ γίνεται αποκλειστικά από τα βασικά σωληναρικά κύτταρα, ενώ η επαναρρόφηση του από τα παρακυττάρια.^{92,93}

Η συγκέντρωση του Κ σε όλο το μήκος των εγγύς εσπειραμένων σωληνάρων ποικίλλει και οι λειτουργικές ποσότητες επαναρρόφησης του είναι παρόμοιες με του Na και του H₂O. Από την άλλη, το διεπιθηλιακό φορτίο είναι αρνητικό ως προς τον αυλό στα αρχικά τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και θετικό στα κατώτερα. Η δε μεταφορά του, επηρεάζεται ισχυρά από τη μεταφορά Na και H₂O. Δύο είναι οι μηχανισμοί επαναρρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, μέσω μεταφοράς διαλύτη άμεσα εξαρτώμενη από τη μεταφορά Na, και με διάχυση.

Στην αγκύλη του Henle, η επαναρρόφηση σχετίζεται με ένα δευτεροπαθή ηλεκτροχημικό συμμεταφορέα Na-K-2Cl, που οδηγείται από την ηλεκτροχημική διαφορά Na, ως αποτέλεσμα της δράσης της Na-K-ATPase. Το Κ παθητικά περνά τη βασική μεμβράνη είτε με διάχυση μέσω των διαύλων Κ είτε με συμμεταφορά με Cl ή HCO₃. Η επαναρρόφηση μπορεί να γίνει απέκκριση σε αυτό το σκέλος της αγκύλης, αν ο συμμεταφορέας ανασταλεί από διουρητικά τύπου αγκύλης. Γίνεται επίσης, ανακύκλωση Κ στην κορυφαία μεμβράνη μέσω των διαύλων, και εξασφαλίζονται ικανές ποσότητες Κ για το συμμεταφορέα Na-K-2Cl και θετικό ισοζύγιο στον αυλό. Σε αυτό το σημείο υπάρχει σημαντική διαπερατότητα και για άλλα κατιόντα ασβέστιο (Ca), μαγνήσιο (Mg), Na και το θετικό ισοζύγιο είναι οδηγός δύναμη για την επαναρρόφησή τους. Έτσι, αναστολή στο διάυλο Κ παρασύρει σε αναστολή την επαναρρόφηση και αυτών των κατιόντων που φτάνουν στο παχύ κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.⁹⁴ Αυτός ο διάυλος της κορυφαίας μεμβράνης, μοριακά έχει παρόμοια δομή με τους διαύλους (renal outer medullary potassium, ROMK) στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο οι οποίοι αναγνωρίζονται ως ROMK.^{94,95}

Η απέκκριση στους άπω νεφρώνες γίνεται ενεργητικά μέσω της Na-K-ATPase, και παθητικά με διάχυση από δευτερεύοντες διαύλους. Το ποσό του Κ που απεκκρίνεται εξαρτάται από την ηλεκτροχημική του διαφορά και από τη διαπερατότητα της κορυφαίας μεμβράνης. Συνήθως, αυτή η διαφορά είναι αρνητική ως προς τον αυλό και εδώ αρχίζει η παθητική απέκκριση του Κ στον αυλό μέσω εκλεκτικών διαύλων καλίου στην κορυφαία

μεμβράνη. Και αυτοί οι διάλυτοι αναγνωρίζονται μοριακά ως ROMK. Γονιδιακές μεταλλάξεις στους διαύλους αυτούς εκφράζουν το σύνδρομο Bartter, που χαρακτηρίζεται από καλιούρηση και υποκαλιαιμία.⁹⁴

Στα αθροιστικά σωληνάρια η απέκκριση καθορίζεται από την ανταλλαγή μέσω της Na-K-ATPασης, η οποία επάγει τόσο την απέκκριση K όσο και την επαναρρόφηση Cl. Στα αθροιστικά σωληνάρια όμως, γίνεται και επαναρρόφηση καλίου μέσω της H-K-ATPασης, ένα ένζυμο που επάγει την ανταλλαγή ενός ιόντος K με ένα ιόν υδρογόνου(H⁺), μέσω της ενέργειας του αδενο-φωσφορικού οξέος, και καταλήγοντας στην απέκκριση H⁺, και στην επαναρρόφηση του K. Διάφορες ισομορφές έχουν απομονωθεί στο νεφρό και φαίνεται πως η δραστηριότητά τους αυξάνει με τη μείωση της συγκέντρωσης του K, ενώ μειώνεται με την αύξησή του. Επίσης, έχει διαπιστωθεί διέγερση της δραστηριότητας της αντλίας K-H⁺ σε μεταβολική οξέωση και σε απώλεια νατρίου.⁹² Τα αθροιστικά σωληνάρια είναι ο βασικός ρυθμιστής της αποβολής K, με μηχανισμούς και απέκκρισης και επαναρρόφησης και με δυνατότητα να οδηγήσει σε συγκεντρώσεις του στον αυλό που φτάνουν μέχρι και τα 100mEq/Lt στους ενήλικες.

Τόσο στα άπω εσπειραμένα όσο και στα αθροιστικά σωληνάρια, η ρύθμιση της απέκκρισης καλίου γίνεται κυρίως, με τη δράση της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη προκαλεί αύξηση του φορτίου K και οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση Na και σε αύξηση της αποβολή του K. Σε κυτταρικό επίπεδο αρχικά, αυξάνει τη διαπερατότητα της κορυφαίας μεμβράνης στο Na και σε δεύτερο χρόνο, λόγω αρνητικού διακυτταρικού ισοζυγίου, οδηγεί σε περαιτέρω απέκκριση K. Σε δεύτερο χρόνο αυξάνει και η ευαισθησία των διαύλων K. Τόσο στα έμβρυα όσο και στα νεογνά, η αλδοστερόνη πλάσματος είναι αυξημένη αλλά φαίνεται να υπάρχει μειωμένη ευαισθησία στα αλατοκορτικοειδή. Η απάντηση σε αυτή ωριμάζει με την ηλικία συμβάλλοντας στην ωρίμανση της απέκκρισης του K στα αθροιστικά σωληνάρια. Πρέπει να σημειωθεί, πως η παρατεταμένη έκκριση ή χορήγηση αλατοκορτικοειδών χαρακτηρίζεται από καλιούρηση, κυρίως από απέκκριση του στα αθροιστικά σωληνάρια, αλλά και από σταθερή απώλεια Na. Αυτό το φαινόμενο «διαφυγής» φαίνεται πως είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της επαναρρόφησης Na σε άλλο σημείο του νεφρώνα.

Εκτός της αλδοστερόνης και άλλες ορμόνες συμμετέχουν στην αποβολή του K, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, που διεγείρουν την απέκκριση του, η αντιδιουρητική ορμόνη που συμμετέχει με μικρή αύξηση της απέκκρισης, και οι κατεχολαμίνες με ελάττωση αυτής.

Η αυξημένη συγκέντρωση Κ στο πλάσμα οδηγεί σε καλιούρηση και με ανεξάρτητους της αλδοστερόνης μηχανισμούς, όπως η αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας Na πέρα από την επίδραση των αλατοκορτικοειδών. Τις πρώτες 4 ώρες μετά την υπερφόρτωση με Κ, σχεδόν το μισό αποβάλλεται από τους νεφρούς, ενώ το υπόλοιπο εισέρχεται στα κύτταρα. Η νεφρική αποβολή του πλεονάζοντος ιόντος συνεχίζεται.

Η αποβολή του Κ επηρεάζεται και από την οξεοβασική ισορροπία. Έτσι, σε οξεία μεταβολική οξέωση μειώνεται τόσο το pH των ούρων όσο και η απέκκριση καλίου, ενώ σε οξεία μεταβολική αλκάλωση και τα δύο αυξάνονται. Η κυτταρική οξέωση καταστέλλει ενώ, η αλκάλωση διεγείρει την δραστηριότητα των pH-ευαίσθητων εκκριτικών διαύλων. Ταυτόχρονα, το χαμηλό pH αναστέλλει τη δραστηριότητα της Na-K-ΑΤΡασης.

Ωρίμανση της νεφρικής αποβολής Καλίου

Ανεξάρτητα από τη σίτιση (μητρικό γάλα ή γάλα φόρμουλα) η νεφρική διατήρηση του Κ είναι τέτοια, ώστε ο λόγος Na/K στα ούρα είναι σημαντικά μεγαλύτερος του 1, σε αντίθεση με τα παιδιά και τους ενήλικες με φυσιολογική πρόσληψη Na και Κ που ο λόγος είναι κοντά στο 1. Έχει βρεθεί πως η κλασματική απέκκριση καλίου (FeK) ακόμη και αν διορθωθεί ως προς τη χαμηλή πειραματική διήθηση, εξακολουθεί να παραμένει χαμηλή σε σχέση με τις μεγαλύτερες ηλικίες.⁹⁶ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τις υψηλότερες τιμές Κ που παρατηρούνται στα νεογνά (πρώωρα, τιμές μέχρι 5-6,5mEq/Lt) σε σχέση με τους ενήλικες (3,5-5,2mEq/Lt) και είναι απαραίτητο για τη σωστή σωματική αύξηση. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο ρυθμός απέκκρισης του Κ είναι μικρότερος από τους ενήλικες, ενώ σε υπερφόρτωση με Κ ο ανώριμος νεφρός δεν ανταποκρίνεται τόσο καλά, όσο ο ενήλικας νεφρός και σταδιακά αναπτύσσεται υπερκαλιαιμία. Τα πρώωρα ηλικίας κύησης κάτω από 31 εβδομάδες, έχουν όμως αυξημένο FeK το οποίο σταδιακά μειώνεται τις πρώτες πέντε εβδομάδες ζωής. Εξαιρεση αποτελούν τα εξαιρετικά πρώωρα, ΗΚ 23-25 εβδομάδων, που στη δεύτερη εβδομάδα ζωής το FeK αυξάνει.⁷⁹ (εικόνα 10)

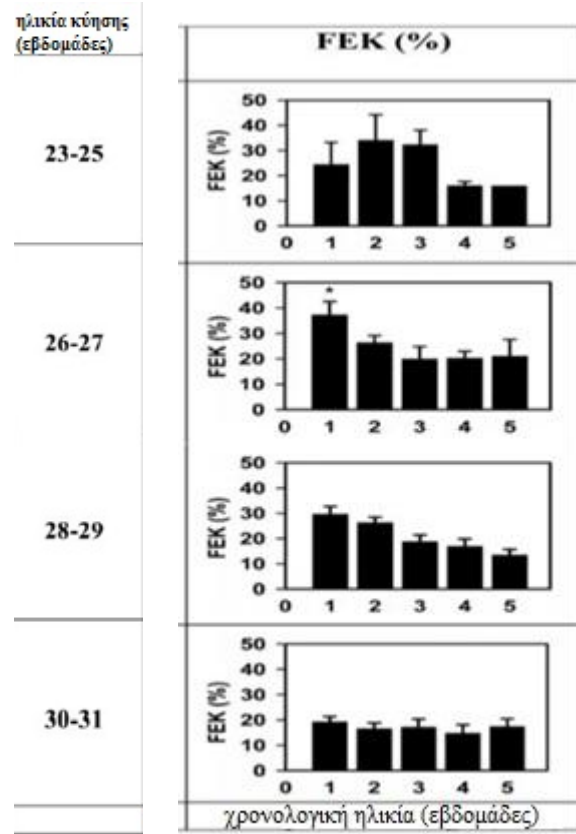
Το Κ διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, και στη συνέχεια το 50% του διηθήματος του επαναροφάται παθητικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, τόσο στους ενήλικες όσο και στα νεογνά. Στους ενήλικες το 5-15% του διηθούμενου Κ φτάνει στα επιφανειακά άπω εσπειραμένα σωληνάρια, ενώ στα νεογνά το 40% αυτού, δείχνοντας έμμεσα ανωριμότητα της αγκύλης του Henle. Ως προς τα άπω εσπειραμένα και τα αθροιστικά σωληνάρια, συγκρίσεις της λειτουργικής μεταφοράς Κ στα πρώιμα άπω σωληνάρια προς το

ποσό του Κ στο τελικό ούρο δείχνουν μειωμένη απέκκριση στα νεογνά συγκριτικά με τους ενήλικες, άρα και ανωριμότητα αυτών των νεφρικών τμημάτων.⁹⁷

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την απέκκριση Κ στα αθροιστικά σωληνάκια: μία μη επιθυμητή ηλεκτροχημική κλίση (μειωμένη δραστηριότητα Na-K-ATPασης ή/και διεπιθηλιακού φορτίου), μειωμένη διαπερατότητα της μεμβράνης στο Na και το Κ, χαμηλή σωληναριακή ροή, μειωμένη συγκέντρωση Na στον αυλό, καθώς και οι ορμόνες-ρυθμιστές της απέκκρισης Κ.^{97,98} Ως προς τη δραστηριότητα του ενζύμου Na-K-ATPασης, φαίνεται πως σε νεογέννητα κουνέλια είναι 50% μειωμένη σε σχέση με τα ενήλικα.⁹⁹ Επίσης, η αυξημένη αποβολή ιόντων υδρογόνου στο αθροιστικό σωληνάριο, σε συνδυασμό με την επαναρρόφηση ιόντων Κ μέσω της αντλίας Η-Κ-ATPασης, συμβάλλει στη μειωμένη απέκκριση Κ. Η αλδοστερόνη, κύριος ρυθμιστής της απέκκρισης Κ, βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα νεογέννητα, ενώ και οι υποδοχείς της είναι ικανοποιητικοί σε αριθμό και λειτουργία. Η ελαττωμένη ευαισθησία στην αλδοστερόνη εξαρτάται προφανώς, από παράγοντες μετά τους υποδοχείς.⁹⁷

Οι Delgado και συν. σε μελέτη προώρων HK 23-31 εβδομάδων έδειξαν πως πάνω από την ηλικία των 30 εβδομάδων τα πρόωρα έχουν ικανότητα διατήρησης θετικού ισοζυγίου Κ. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση της νεφρικής κάθαρσης Κ μετά την 26^η εβδομάδα ζωής και σταθεροποίηση της κοντά στο 15% την 30^η εβδομάδα.⁷⁹ (εικόνα 10)

Πρόωρα νεογνά κάτω των 1000g εμφανίζουν υπερκαλιαιμία τις πρώτες 24 με 72 ώρες ζωής σε ποσοστό 52%. Η κατάσταση είναι επικίνδυνη για τη ζωή όταν οι τιμές Κ στον ορό ξεπεράσουν τα 7mEq/Lt. Ο βασικός αιτιολογικός παράγοντας είναι η λειτουργική ανωριμότητα της Na-K-ATPασης της κυτταρικής μεμβράνης, που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια Κ από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Παρουσία αρρυθμιών χορηγείται άμεσα γλυκονικό Ca 10% και ακολούθως, συνεχής έγχυση ινσουλίνης με γλυκόζη, και αν δεν έχει αποτέλεσμα, αφαιμαξομετάγγιση ή περιτοναϊκή διάλυση. Η χρήση της σαλβουταμόλης σε νεφελopoίηση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.⁸⁴

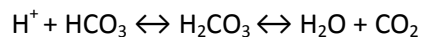


Εικόνα 10. Συγκριτική μελέτη FeK σε ομάδες νεογνών ΗΚ: 23-25εβδ.,26-27, 28-29,20-31 (Τροποποιημένη από Delgado και συν., 2003)⁷⁹

ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ – ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Η ανάπτυξη του νεογνού καθώς και η φυσιολογική λειτουργία των οργάνων του, προϋποθέτει τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Στο πρόωρο νεογνό αυτό αποτελεί μία πρόκληση αφού πολλοί παράγοντες όπως η αναπνευστική δυσχέρεια, η σήψη, η υπόταση, το περιγεννητικό στρες, καθώς και η ίδια η προωρότητα, την επηρεάζουν, ενώ οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί είναι περιορισμένοι. Οξείες μεταβολές κινητοποιούν αντιρροπιστικούς μηχανισμούς από το αναπνευστικό, ενώ χρόνιες από τους νεφρούς, δηλαδή απέκκριση και επαναρρόφηση διττανθρακικών (HCO_3^-) και ιόντων υδρογόνου (H^+).

Τα ανιόντα HCO_3^- που συνδέονται με τα κατιόντα H^+ είναι ο κύριος ρυθμιστής στο εξωκυττάριο υγρό. Ο οργανισμός τα χρησιμοποιεί για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ ρυθμιστικό σύστημα). Η εξίσωση που δείχνει τις μεταβολές που γίνονται είναι η παρακάτω:



Το ένζυμο που καταλύει και τις δύο αντιδράσεις είναι η καρβονική ανυδράση. Το H^+ που σχηματίζεται από τις μεταβολικές οδούς καταλήγει στο σχηματισμό διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) το οποίο και αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Σκοπός είναι η διατήρηση του pH ανάμεσα στο 7,35 με 7,45. Προϋπόθεση είναι ο επαρκής αερισμός για την αποβολή περίσσειας CO_2 μέσω διέγερσης κεντρικού χημειούποδοχέα, και ακολούθως αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας. Στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα ο αερισμός συχνά νοσεί.

Άλλο σημαντικό εξωκυττάριο ανιόν είναι το χλώριο (Cl^-). Και το Cl^- και τα HCO_3^- , αναπληρώνουν το ένα το άλλο σε διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας με σκοπό τη ρύθμισή της. Το Cl^- επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με διάχυση. Εδώ ανταλλάσσεται με HCO_3^- . Στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle η επαναρρόφηση του γίνεται μέσω του συστήματος Na-K-Cl-ATPασης. Οι φυσιολογικές τιμές Cl^- κυμαίνονται από 97 μέχρι 110mEq/Lt.

Η δυνατότητα του νεφρού να ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία, εξαρτάται από την ΗΚ και τη χρονολογική ηλικία του νεογνού. Όπως είναι γνωστό, η νεφρογένεση ολοκληρώνεται στις 34 εβδομάδες. Όσο πιο μικρό σε ΗΚ το νεογνό, τόσο πιο ευάλωτο στην ανάπτυξη διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας. Υπάρχει ανωριμότητα των νεφρώνων και για αυτό οποιαδήποτε διαταραχή στη λειτουργικότητα των οδών επαναρρόφησης και απέκκρισης HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια έχει ως αποτέλεσμα το χαμηλότερο ουδό επαναρρόφησης HCO_3^- .^{100,101} Ο ουδός αυτός ορίζεται, ως η τιμή στον ορό των HCO_3^- πέρα από την οποία σταματά η επαναρρόφηση τους. Ταυτόχρονα, η χαμηλή σπειραματική

διήθηση και η μειωμένη ικανότητα οξέωσης των ούρων στα πρόωρα, τα κάνει πιο ευάλωτα σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Τις πρώτες έξι εβδομάδες ζωής η ικανότητα οξινοποίησης των ούρων αποκαθίσταται σχεδόν στα επίπεδα των τελειομήνων και των ενηλίκων.¹⁰²

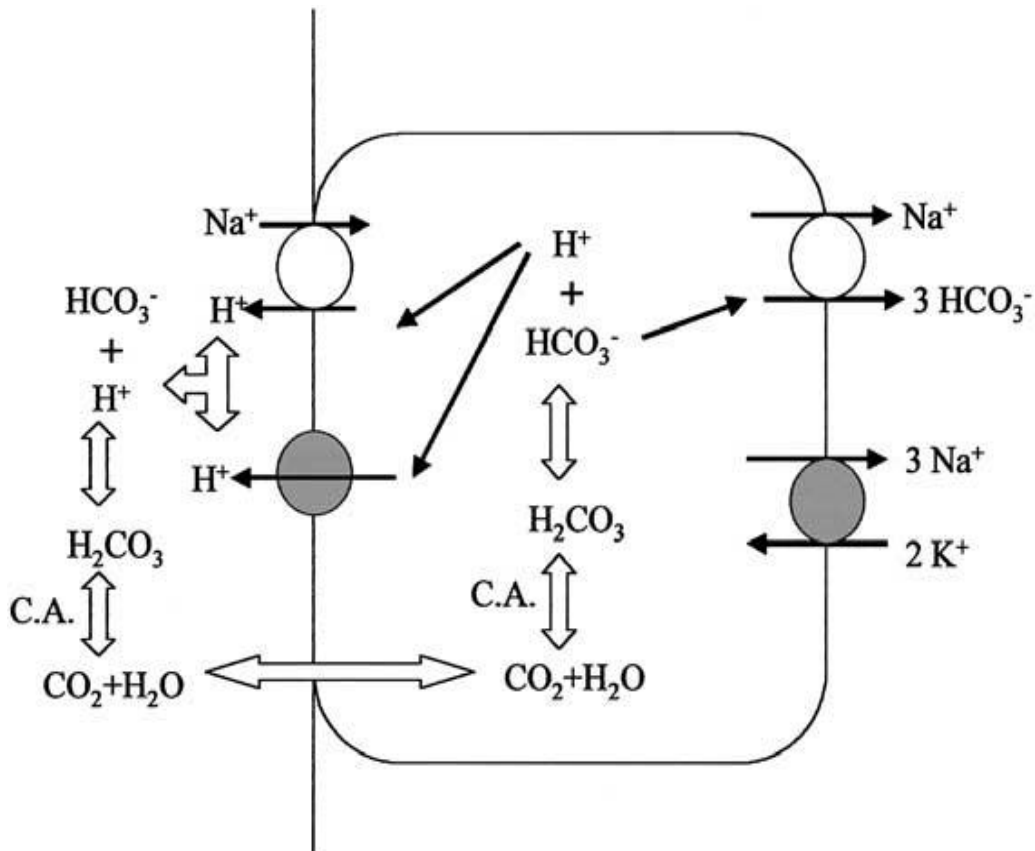
Πίνακας 4. Φυσιολογικές τιμές διττανθρακικών στο αίμα

	HCO ₃ ⁻ (mEq/Lt)
Πρόωρα	16-20
Τελειόμηνα	19-21
Ενήλικες	24-26

Τα HCO₃⁻ αρχικά διηθούνται ελεύθερα στο σπείραμα και στη συνέχεια ένα ποσοστό, γύρω στο 80% στους ενήλικες, επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Ο μηχανισμός επαναρρόφησης τους είναι περίπλοκος και περιλαμβάνει διάφορα στάδια. Αρχικά, τα ιόντα H⁺ εκκρίνονται στον αυλό με κύριο μεταφορέα την αντλία Na⁺/H⁺. Οδηγός δύναμη αυτής της αντλίας είναι το χαμηλό ενδοκυττάριο φορτίο Na και το τελικό αποτέλεσμα είναι η είσοδος ενός ιόντος Na για κάθε ιόν H⁺ που εκκρίνεται. Στους ενήλικες υπάρχει μία αντλία πρωτονίου (H⁺/ATPase), που την ενέργειά της την αντλεί από την υδρόλυση του ATP. Έχει υπολογιστεί πως στους ενήλικες τα 2/3 των ιόντων H⁺ εκκρίνονται μέσω του Na⁺/H⁺ μεταφορέα και το 1/3 μέσω της H⁺/ATPase.¹⁰¹ Μετά την έκκριση στον αυλό, μέσω της εξίσωσης που καταλύεται από την καρβονική ανυδράση, σχηματίζεται πρώτα H₂CO₃ και τελικά CO₂ και H₂O. Στη συνέχεια, εισέρχονται στο κύτταρο, όπου σχηματίζουν εκ νέου H₂CO₃ και τελικά HCO₃⁻ και ιόντα H⁺. Στη συνέχεια τα HCO₃⁻ περνάνε στο αίμα από τη βασική μεμβράνη, μέσω ενός νατριοεξαρτώμενου μεταφορέα (Εικ.11). Το υπόλοιπο 20% επαναρροφάται από το παχύ κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και από τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια.

Πέρα από την επαναρρόφηση, οι νεφροί πρέπει και να απεκκρίνουν τα οξέα που σχηματίζονται από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, αλλά και από την αύξηση των οστών, στο νεογνό και το βρέφος. Η απέκκριση γίνεται στα αθροιστικά σωληνάκια. Για να αποβάλλει ο νεφρός 50mmol οξέος, σε μικρή ποσότητα ούρων ~ 500mL, θα πρέπει το pH των ούρων να μειωθεί στο 4 (το μικρότερο δυνατό pH ούρων είναι 4,5). Για να απεκκρίνει οξέα σε ένα μικρό όγκο ούρων ο νεφρός παράγει αμμωνία. Αρχικά, στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο από τη διάσπαση της γλουταμίνης σχηματίζεται αμμωνία (NH₃) και στη

συνέχεια στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο με την πρόσληψη ενός πρωτονίου σχηματίζεται το ιόν αμμωνίου (NH_4^+). Το σημαντικότερο ένζυμο σε αυτή την αντίδραση είναι η γλουταμινάση, η οποία διεγείρεται σε συνθήκες οξέωσης. Το μεγαλύτερο ποσό απεκκρίνεται με τη μορφή του χλωριούχου αμμωνίου, και μικρότερες ποσότητες με φώσφορο και θειικά.



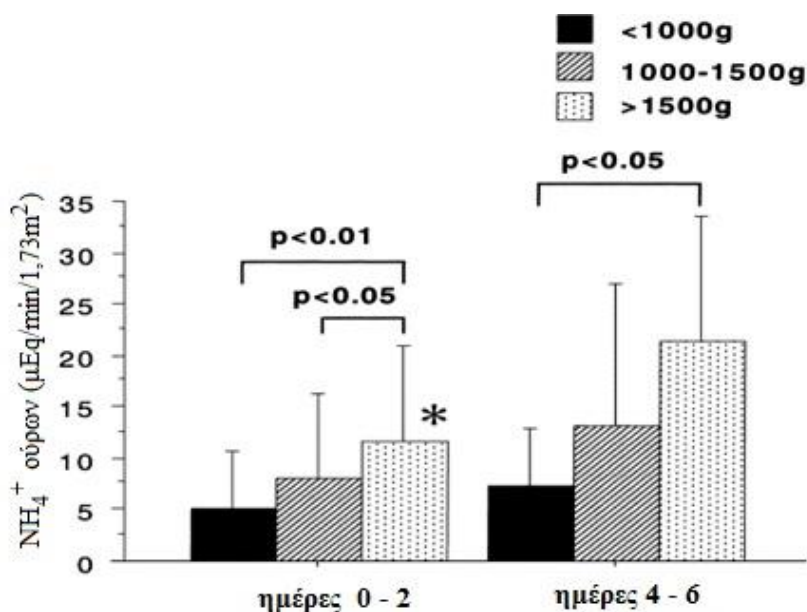
Εικόνα 11 Μηχανισμός επαναρρόφησης διττανθρακικών στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (Τροποποιημένη από Quigley και συν. 2004)¹⁰¹

Δύο είναι οι τύποι κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων που συμμετέχουν στην απέκκριση των HCO_3^- , τα α - και β -παρακυττάρια κύτταρα. Τα α -παρακυττάρια κύτταρα, που μέσω H^+ -ΑΤΡασης απεκκρίνουν ιόντα υδρογόνου, ενώ ταυτόχρονα προάγεται η επαναρρόφηση HCO_3^- μέσω ανταλλαγής χλωρίου-διττανθρακικών (AE1). Η δραστηριότητα

των α -παρακυττάρων κυττάρων, αυξάνει σε οξέωση. Τα β -παρακυττάρια κύτταρα, απεκκρίνουν HCO_3^- και επανααρροφούν H^+ . Η δράση τους επάγεται σε αλκάλωση.

Οι χαμηλές τιμές HCO_3^- στο αίμα των νεογνών οφείλονται στο χαμηλότερο ουδό επαναρρόφησης τους. Το ποσό που επαναρροφάται είναι περίπου το ένα τρίτο από το ποσό που επαναρροφάται στους ενήλικες.¹⁰³ Τόσο η Na-K-ATPase που σχετίζεται με το χαμηλό ενδοκυττάριο φορτίο Na, όσο και η αντλία Na^+/H^+ , έχουν πολύ μικρή δραστηριότητα στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ η H^+ -ATPase στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια δεν έχει καμία δραστηριότητα.¹⁰¹ Οι μηχανισμοί ωρίμανσης των μεταφορέων HCO_3^- δεν είναι ακόμα γνωστοί. Τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο.^{104,105}

Τα πρόωρα εμφανίζουν μεταβολική οξέωση χωρίς χάσμα ανιόντων. Η ισορροπημένη χορήγηση αμινοξέων ώστε να μην αυξηθεί υπερβολικά η παραγωγή αμμωνίας, η διατήρηση του ισοζυγίου και της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, και η πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση του ανοιχτού βοτάλλειου πόρου (PDA) είναι παράμετροι που πρέπει να υπολογίζονται.¹⁰⁶ Διαταραχή στην απέκκριση του NH_4 (εικόνα 12), είναι η κύρια αιτία της μεταβολικής οξέωσης σε πρόωρα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης τις πρώτες ημέρες ζωής,¹⁰⁷ λόγω μειωμένης δραστηριότητας της γλουταμινάσης και ανεπαρκών αποθέματων γλουταμίνης.



Εικόνα 12 Οι απώλειες NH_4^+ είναι μικρότερες στα νεογνά <1000gr και <1500gr τις δύο πρώτες μέρες ζωής. Το εύρημα παραμένει στα νεογνά <1000gr και μετά την 4η ημέρα ζωής, ενώ στις άλλες δύο ομάδες σταδιακά αυξάνεται. (Τροποποιημένη από Sato και συν., 2002)¹⁰⁷

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ, ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

Οι μεγαλύτερες ποσότητες ασβεστίου (Ca) και φωσφόρου (P) στον οργανισμό βρίσκονται με τη μορφή αδιάλυτων αλάτων στα οστά, ενώ μικρό ποσοστό βρίσκεται ως διαλυτή μορφή στο αίμα και στους μαλακούς ιστούς. Για την ακρίβεια, μόνο το 1% του ολικού Ca και το 15% του P, βρίσκονται με τη διαλυτή μορφή στο αίμα και τους ιστούς. Αν και μικρές ποσότητες, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση μεταβολικών οδών και σε μεγάλο αριθμό λειτουργιών.

Τα ιόντα Ca παίζουν κύριο ρόλο στη ρύθμιση της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας, ενώ είναι συμπαραγόντας πολλών ενζύμων, απαραίτητος για την ενεργοποίησή τους, για τη σύνθεση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης κ.α. Ο P παίζει κύριο ρόλο στην απορρόφηση και το μεταβολισμό των υδατανθράκων, στην απορρόφηση λίπους, ενώ είναι συστατικό πολλών οργανικών ενώσεων όπως τα φωσfolιπίδια, τα νουκλεϊκά οξέα, ένζυμα, συνένζυμα (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP) και το σημαντικότερο, φορέων ενέργειας όπως το ATP, και το 2,3 bisphosphoglyceric acid (2,3DPG), του βασικού ρυθμιστή της καμπύλης απελευθέρωσης O₂ από την αιμοσφαιρίνη.

Έχει υπολογιστεί, πως στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης υπάρχει ενεργός μεταφορά μέσω του πλακούντα Ca και P που φτάνουν τα 120 και τα 70mg/kgBΣ, αντίστοιχα. Οι φυσιολογικές τιμές στο αίμα κυμαίνονται στο 8,5-11mg/dL για το Ca σε παιδιά και ενήλικες, ενώ τις πρώτες ημέρες ζωής μπορεί να πέσει μέχρι και τα 7,5mg/dL στα πρόωρα. Για το P οι φυσιολογικές τιμές για τους ενήλικες είναι 2,5-4,5mg/dL ενώ, στα βρέφη και στα παιδιά είναι υψηλότερες φτάνοντας τα 4-7mg/dL. Οι τιμές του στο αίμα επηρεάζονται από τη σίτιση (πρόσληψη υδατανθράκων, γάλατος).

Οι ημερήσιες ανάγκες σε Ca ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία. Στα βρέφη κυμαίνονται σε 400-600mg/ημέρα. Η απορρόφηση γίνεται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο με τη δράση του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, 1,25 διυδροξυκαλσιφερόλη, (1,25(OH)₂D). Η απορρόφηση του επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως οι πρωτεΐνες, η λακτόζη, αμινοξέα που την αυξάνουν και από λιπαρά, φυτικά, θειικά οξέα που την εμποδίζουν σχηματίζοντας αδιάλυτα άλατα. Από ορμόνες, η παραθορμόνη (PTH) και η αυξητική ορμόνη (GH) αυξάνουν την απορρόφηση του Ca, ενώ τα κορτικοστεροειδή και η θυροξίνη τη μειώνουν. Οι ανάγκες σε P εξαρτώνται επίσης, από την ηλικία και για τα βρέφη κυμαίνονται σε 300-500mg ημερησίως. Η απορρόφηση γίνεται στη νήστιδα και τον ειλεό και ελέγχεται κυρίως, από τη βιταμίνη D. Η απορρόφηση του Ca και του P από το έντερο είναι αλληλοεξαρτώμενη μέσω σχηματισμού αδιάλυτων αλάτων, για αυτό μεγάλη σημασία

έχει στα νεογνά, και ειδικά στα πρόωρα, η αναλογία Ca/P στο γάλα να είναι 2:1, ανάλογη δηλαδή του μητρικού. Αξίζει να σημειωθεί πως το ποσό αποβολής του P από τους νεφρούς επηρεάζεται από την περιεκτικότητα των τροφών σε P.

Το μαγνήσιο (Mg) είναι κατά κύριο λόγο ενδοκυττάριο ιόν. Μόνο 1% βρίσκεται στην κυκλοφορία, ενώ το 66% βρίσκεται στα οστά και το 33% ενδοκυττάρια, στα μιτοχόνδρια συγκεκριμένα, κυρίως στους μύες και στο ήπαρ. Από το 1% που βρίσκεται στην κυκλοφορία, το 1/3 ενώνεται με πρωτεΐνες, κυρίως λευκωματίνη, ενώ από τα υπόλοιπα 2/3 το 92% είναι ελεύθερο-ιονισμένο και το υπόλοιπο συνδεδεμένο με άλατα (φωσφορικά, κιτρικά,οξαλικά). Η συγκέντρωση του ιονισμένου Mg αποτελεί το 62-70% του ολικού, τόσο στο ομφαλικό όσο και στο μετά τη γέννηση πλάσμα. Ο ρόλος του ιονισμένου Mg σε διάφορες παθήσεις είναι περιορισμένος.¹⁰⁸ Το κατιόν αυτό, παίζει σημαντικό ρόλο ως συμπαραγοντας διαφόρων ενζύμων και ειδικά στην ενεργοποίηση του ATP, καθώς και στη σύνθεση των RNA και DNA. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης, την ορμονική έκκριση, τη νευρομυϊκή και καρδιαγγειακή λειτουργία. Οι φυσιολογικές τιμές του κυμαίνονται από 1,5-2,3mg/dL. Απορροφάται από το έντερο, η απορρόφησή του όμως εξαρτάται από τη διαιτητική πρόσληψη. Σε καταστάσεις ένδοιας μειώνεται σημαντικά η απέκκριση του από τους νεφρούς. Από τις ορμόνες, η PTH αυξάνει το Mg στον ορό μέσω κινητοποίησής του από τα οστά. Τα ιόντα Ca και Mg στο αίμα είναι αλληλένδετα και ανταλλάσσονται σε σχέση με τις αποθήκες των οστών για την απελευθέρωση τους στο αίμα.

Νεφρική απέκκριση ασβεστίου

Από το 1% του Ca που υπάρχει στο αίμα και στους ιστούς, το 50% είναι ιονισμένο και είναι το βιολογικά ενεργό κομμάτι του ολικού στον ορό. Το 8-10% είναι με τη μορφή οργανικών και ανόργανων αλάτων (κιτρικά, φωσφορικά, θειϊκά κ.α.). Σε φυσιολογικό pH (7,4) το 40% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και κυρίως με αλβουμίνη. Το συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες Ca δεν είναι βιολογικά ενεργό, αλλά είναι μια αποθήκη γρήγορης απελευθέρωσης ιονισμένης μορφής, όταν χρειαστεί.

Όπως προαναφέρθηκε, το τελευταίο τρίμηνο της κύησης παρατηρείται αυξημένη ενεργός μεταφορά Ca μέσω του πλακούντα από 120-150mg/kgBΣ/ημέρα. Τα επίπεδα του Ca στο έμβρυο είναι υψηλότερα από τις τιμές στον ορό της μητέρας με αναλογία 1,4/1. Ο κύριος ρυθμιστής στο ιονισμένο Ca του εμβρύου φαίνεται πως είναι το πεπτίδιο της παραθορμόνης (parathyroid hormone related protein, PTHrP), το οποίο παράγεται από τον

πλακούντα.¹⁰⁹ Η εμβρυϊκή υπασβεστιαϊμία είναι ανεξάρτητη από υπάρχουσα υπασβεστιαϊμία στη μητέρα, λόγω διαφόρων αιτιών, όπως ανεπάρκειας βιταμίνης D ή μείωσης ή απώλειας των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR) ή του υποδοχέα-αισθητήρα (CaR).¹¹⁰ Παρόλα αυτά σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η χρόνια υπασβεστιαϊμία της μητέρας προκαλεί υπασβεστιαϊμία στο έμβρυο τις 3 τελευταίες μέρες της κύησης.¹¹⁰ Στον άνθρωπο, η διεθνής κλινική εμπειρία δείχνει πως η υπασβεστιαϊμία και τα κατάγματα λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D διαγιγνώσκονται εβδομάδες ή και μήνες μετά τη γέννηση. Η διάγνωση γίνεται συνήθως στους 6 με 18 μήνες ζωής, ακόμη και σε ενδημικές περιοχές. Η D βιταμινοεξαρτώμενη εντερική απορρόφηση του Ca επέρχεται με τη μετά τη γέννηση ωρίμανση, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην εμφάνιση των ραχιτικών αλλοιώσεων. Υπάρχουν όμως και μελέτες, όπου φαίνεται ο δείκτης οστικής μάζας των νεογνών να εξαρτάται από τις αποθήκες βιταμίνης D της μητέρας, και πως μητέρες με έλλειψη βιταμίνης D έχουν γεννήσει παιδιά με ραχίτιδα και κατάγματα στη νεογνική ηλικία, αν και η ακτινολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική μετά την 2^η εβδομάδα ζωής.^{111,112}

Σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση Ca στο αίμα, είναι ανάλογη της πρόσληψης, απορρόφησης και αποβολής του. Αρχικά, διηθείται στο σπείραμα και στη συνέχεια το 70% επαναροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Στο αρχικό τμήμα S₁ επαναροφάται κυρίως παθητικά και παράλληλα με την επαναρρόφηση του Na,¹¹³ αλλά και κατά ένα ποσοστό ενεργητικά, διακυττάρια. Στο τμήμα S₂ παθητικά, ενώ στο τελικό S₃ ενεργητικά και ανεξάρτητα από την επαναρρόφηση του Na.¹¹⁴ Η Ca²⁺ATPase παίζει σημαντικό ρόλο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε σχέση με το μεταφορέα ανταλλαγής Na⁺-Ca²⁺. Η συσχέτιση απέκκρισης του Ca με το Na φαίνεται πως υπάρχει και στα παιδιά και στους ενήλικες, καθώς και σε νεογνά ηλικίας κύησης <32 εβδομάδων, γεγονός που αποδεικνύει πως οι αντίστοιχοι μηχανισμοί είναι επαρκείς.¹¹⁵

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναροφάται ποσοστό γύρω στο 20% και παράλληλα με την επαναρρόφηση του Na. Εδώ, η επαναρρόφηση εξαρτάται από την PTH και την καλσιτονίνη και γίνεται τόσο παθητικά όσο και ενεργητικά. Οι υποδοχείς-αισθητήρες του ασβεστίου (calcium sensing receptor, CaSR) εντοπίζονται σε αυτό το τμήμα των νεφρών και ρυθμίζουν την επαναρρόφηση του Ca, καθώς και την επαναρρόφηση Na και Mg. Στις μεμβράνες των κυττάρων του αυλού απαντώνται και ο Na-K-2Cl (NKCC2) συμμεταφορέας και τα κανάλια μεταφοράς καλίου (ROMK) χλωρίου. Σ' αυτό το τμήμα οι μεμβράνες είναι ιδιαίτερα διαπερατές στο Ca.¹¹⁶ Μελέτες έχουν δείξει πως η πρωτεΐνη σύνδεσης παρασελίνη-1 (paracelin-1, PCLN1) παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην επαναρρόφηση και του Ca και του Mg.¹¹⁷ Τα διουρητικά της αγκύλης οδηγούν σε υπερασβεστιουρία, μέσω

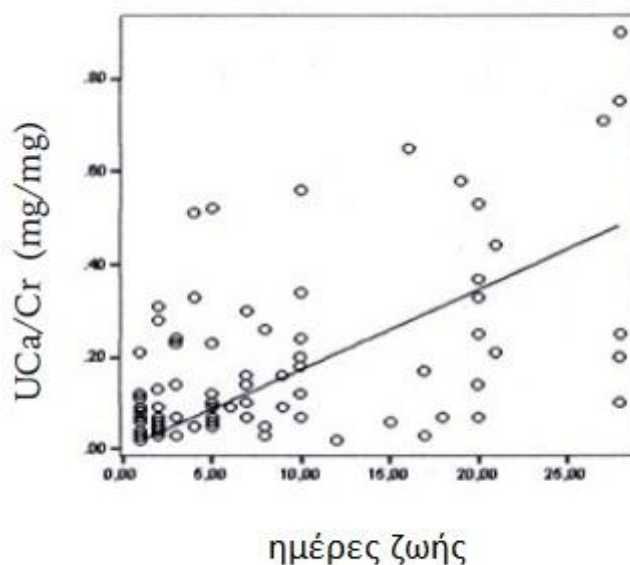
ελάττωσης του διαμεμβρανικού δυναμικού και κατά συνέπεια και της επαναρρόφησης του Ca. Χορήγηση διουρητικών αγκύλης στα νεογνά αποτελεί δυνητικό παράγοντα για την εκδήλωση νεφρασβέστωσης.

Ποσοστό Ca μόνο 5-10%, επαναρροφάται στο άπλω εσπειραμένο σωληνάριο, και η ρύθμιση γίνεται εδώ ανεξάρτητα από το Na. Η είσοδος του Ca στα κύτταρα στη βασική μεμβράνη γίνεται μέσω διαύλου, transient receptor potential cation channel, subunit V (TRPV6) και με την επίδραση της PTH και της καλσιτονίνης. Η PTH αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca, όπως και η έλλειψη Ca και η αλκάλωση. Η καλσιτονίνη, η υπερασβεστιαμία, η έλλειψη P και η οξέωση αντιθέτως ελαττώνουν την επαναρρόφηση του. Σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα δρουν και τα θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία αυξάνουν την είσοδο του Ca μέσω των διαύλων TRPV6 μειώνοντας έτσι το Ca των ούρων.¹¹⁷

Στα αθροιστικά σωληνάρια επαναρροφάται πολύ μικρό ποσοστό του Ca, 1-2%. Η αμιλορίδη δρα προκαλώντας αύξηση της επαναρρόφησης του Ca μέσω του μηχανισμού ανταλλαγής Na και Ca. Όριο στην επαναρρόφηση του Ca στα σωληνάρια δεν υπάρχει.¹¹⁸

Σε πρόωρα ηλικίας κύησης <32 εβδομάδων η απέκκριση του στα ούρα είναι αυξημένη, γύρω στα 5mg/kg/ημέρα, με ανώτερη τιμή τα 11mg/kg/ημέρα. Σταδιακά η απέκκριση μειώνεται και φτάνει στη φυσιολογική τιμή, για βρέφη και ενήλικες, τα <4mg/kg/ημέρα.^{115,119} Προσδιορισμός σε τυχαίο δείγμα ούρων του πηλίκου του ασβεστίου προς την κρεατινίνη (Uca/Ucr) θεωρείται σχετικά αξιόπιστος δείκτης υπερασβεστιουρίας, αν και δείγματα στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές πρέπει πάντα να συνοδεύονται από συλλογές ούρων 24ωρου. Τιμές πάνω από 0,2(mg/mg) ή 0,5(mmol/mmol) σε ενήλικες και παιδιά είναι ενδεικτικές υπερασβεστιουρίας. Σε νεογνά και βρέφη κάτω των 3 μηνών ο δείκτης Uca/Ucre πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, αφού φαίνεται πως επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία κύησης, η χορήγηση γάλατος μητρικού ή φόρμουλα, η ώρα συλλογής του δείγματος.^{120,121} Έχουν γίνει διάφορες μελέτες για τον υπολογισμό Uca/Ucr σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά. Σύμφωνα με τους Karlen και συν., σε τελειόμηνα υγιή νεογνά οι τιμές τις δύο πρώτες εβδομάδες κυμαίνονται από 0,02-0,42mg/mg (0,05-1,2mmol/mmol) και σταθεροποιούνται σε αυτές τις τιμές, ενώ στα πρόωρα <33 εβδομάδων τις πρώτες δύο εβδομάδες κυμαίνονται από 0,1-0,45mg/mg (0,3-1,3mmol/mmol) και από την 3^η εβδομάδα μέχρι τον 3^ο μήνα ζωής οι τιμές σταθεροποιούνται μέχρι 0,8mg/mg (2,3mmol/mmol).¹²² Αντίστοιχες τιμές σε υγιή τελειόμηνα νεογνά από 0,02-0,46mg/mg στο τέλος της 1^{ης} εβδομάδας ζωής βρέθηκαν και στη μελέτη των Giargros και συν., ενώ οι ίδιοι ερευνητές σε υγιή πρόωρα 30-35 εβδομάδων βρήκαν τιμές από 0,02-0,14mg/mg.⁵⁴ Σε πρόσφατη μελέτη 88 τελειόμηνων νεογνών, στα οποία χορηγήθηκε αποκλειστικά μητρικό

γάλα, η μέση τιμή U_{Ca}/U_{Cr} την πρώτη εβδομάδα ζωής ήταν $0,11 \pm 0,1 \text{ mg/mg}$, ενώ από 8-28 ημερών $0,27 \pm 0,23 \text{ mg/mg}$.¹²¹ Οι διαφορές ανάμεσα στις μελέτες οφείλονται σε διαφορές ανάμεσα στις ομάδες μελέτης ως προς την ηλικία κύησης και τη χρονολογική ηλικία, το φύλο, κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες, φυλή και γεωγραφική κατανομή.



Εικόνα 13. Συσχέτιση ανάμεσα στο πηλίκιο ασβέστιο προς κρεατινίνη ούρων και την ημέρα ζωής σε τελειόμηνα νεογνά (Τροποποιημένη από Ozkaya και συν., 2005)¹²¹

Τα νεογνά διαφέρουν από τους ενήλικες όχι μόνο, λόγω της ανώριμης νεφρικής λειτουργίας, αλλά και γιατί οι ανάγκες σε μέταλλα είναι ιδιαίτερα αυξημένες, λόγω της ταχείας αύξησης. Το Ca που καταλήγει στο σπείραμα είναι αυτό που απομένει μετά την εναπόθεση στα οστά και στους μαλακούς ιστούς. Συνεπώς, το φορτίο του Ca που φτάνει στους νεφρούς, εξαρτάται από το σχηματισμό του οστικού άλατος υδροξυαπατίτη με μοριακή αναλογία Ca/P: 1,67. Οι νεφρικές απώλειες Ca στα τελειόμηνα και περισσότερο στα πρόωρα νεογνά, εξαρτώνται άμεσα από την έλλειψη P. Έτσι, η υπερασβεστιουρία μπορεί να εξηγηθεί σε μία σχετική έλλειψη P, αφού δεν μπορούν τα δύο μέταλλα να σχηματίσουν το απαραίτητο άλας για τα οστά.¹²³

Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη (PTH) είναι ένα πεπτίδιο 84 αμινοξέων, που παράγεται από τους παραθυροειδείς αδένες. Αυξάνει τα επίπεδα Ca στο αίμα άμεσα με αποδέσμευση του από τα οστά και με αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του στο έντερο και έμμεσα, επάγοντας τη σύνθεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και στη συνέχεια την απορρόφηση του από το πεπτικό σύστημα. Ταυτόχρονα, ελαττώνει τη συγκέντρωση του P στο αίμα μέσω της φωσφατουρίας που προκαλεί, δρώντας στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το Ca ορού είναι αυτό που ρυθμίζει την έκκριση της PTH. Χαμηλές τιμές Ca αυξάνουν την έκκρισή της, υψηλές τιμές την καταστέλλουν. Η υπερασβεστιαμία ενεργοποιεί τους ευαίσθητους στο Ca υποδοχείς, CaSR που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων των παραθυροειδών. Οι υποδοχείς CaSR υπάρχουν και στο νεφρό και η ενεργοποίησή τους αναστέλλει την επαναρρόφηση των κατιόντων (Ca,Na) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.¹²⁴ Ακολουθεί βραδεία ρύθμιση της έκκρισης μέσω της έκκρισης του mRNA. Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της ελαττώνουν την παραγωγή PTH μέσω της έκφρασης του mRNA, ενώ η υπασβεστιαμία την αυξάνει.

Η PTH δεν περνά τον πλακούντα προς καμία κατεύθυνση. Στο έμβρυο η πρωτεΐνη PTHrP δρα στη μεταφορά του Ca από τη μητέρα στο έμβρυο, για τη διατήρηση υψηλών τιμών Ca, το σχηματισμό οστικών αλάτων και την οστεοποίηση. Κατά τη μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή, με την αποκοπή από τον πλακούντα, οι τιμές Ca πέφτουν κατά 20-30% και αρχίζει η παραγωγή PTH τόσο από τα τελειόμηνα, όσο και από τα πρόωρα νεογνά. Οι παραθυροειδείς αδένες είναι λειτουργικοί από την 12^η εβδομάδα εμβρυϊκής ζωής. Η αύξηση της PTH προηγείται της αύξησης της καλσιτριόλης. Η απορρόφηση του Ca από το γαστρεντερικό είναι κατά κύριο λόγο παθητική, και βοηθούν σε αυτό τα υψηλά επίπεδα λακτόζης του μητρικού γάλατος. Για αυτό και τα πρόωρα δεν απαντούν στη χορήγηση καλσιτριόλης, αλλά εξαρτώνται αποκλειστικά από την εντερική απορρόφηση των μετάλλων. Αργότερα, η λειτουργία αυτή γίνεται άμεσα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D.¹¹⁰ Έτσι τα πρόωρα μπορεί να εμφανίσουν πιο εύκολα υπασβεστιαμία. Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και νεογνά διαβητικών μητέρων εμφανίζουν μειωμένη παραγωγή PTH. Η παραθορμόνη μετά τη γέννηση φτάνει τις φυσιολογικές τιμές τη 10^η μέρα ζωής.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είτε συνθέτεται ενδογενώς στο δέρμα με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (βιταμίνη D₃), είτε προσλαμβάνεται από το πεπτικό σύστημα από ζωϊκές (D₃)

είτε από φυτικές (D_2) τροφές. Ανεξάρτητα της προέλευσης μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου υδροξυλιώνεται στη θέση 25 και παράγεται η 25-υδροξυ-βιταμίνη D ($25(OH)D_3$). Έτσι, η $25(OH)D_3$ αντικατοπτρίζει τόσο την προσλαμβανόμενη, όσο και την ενδογενώς παραχθείσα βιταμίνη D. Στη συνέχεια στο νεφρό υδροξυλιώνεται και στη θέση 1 και παράγεται η καλσιτριόλη, $1,25(OH)_2D_3$. Η σύνθεση της προάγεται από πολλούς παράγοντες, όπως η PTH, η υπασβεστιαϊμία, η υπερφωσφαταιμία και άλλοι ορμονικοί παράγοντες όπως, ο IGF-1, οιστρογόνα, προλακτίνη και η αυξητική ορμόνη. Αντίθετα, η υπερασβεστιαϊμία και η υπερφωσφαταιμία αναστέλλουν τη σύνθεσή της, ενώ ανάλογα δρα και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, fibroblast growth factors, (FGF23) που συμμετέχει στην ομοίωση του P. Έτσι, αύξηση του FGF23 καταστέλλει την 25-υδροξυβιταμίνη D-1α-υδροξυλάση και τη σύνθεση της καλσιτριόλης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.¹²⁵ Παρά την τοπική σύνθεσή της στο νεφρό, δεν συμμετέχει στη ρύθμιση της απέκκρισης του Ca.

Η επάρκεια της βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την ομοίωση του Ca και του P. Δρα στο έντερο αυξάνοντας την απορρόφηση Ca και P μέσω της σύνθεσης ασβέστιο-δεσμευτικών πρωτεϊνών, στα οστά με κινητοποίηση των μετάλλων μετατρέποντας τα μακροφάγα σε οστεοκλάστες, ενώ παράλληλα ευνοεί την επιμετάλλωση τους βελτιώνοντας τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, και στο νεφρό αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca στους άπω νεφρώνες επάγοντας τη δραστηριότητα των επιθηλιακών καναλιών εισροής ασβεστίου.

Οι τιμές της εξαρτώνται από την πρόσληψή και την παραγωγή της. Οι τιμές του εμβρύου εξαρτώνται άμεσα από της μητέρας, αφού η $25(OH)D_3$, διαχέεται εύκολα από τον πλακούντα. Πιο πολύπλοκη είναι η σχέση με την $1,25(OH)_2D_3$. Μεγάλο ποσοστό παράγεται από τον εμβρυϊκό νεφρό, ενώ δεν έχει αποσαφηνιστεί η δραστηριότητα της στον πλακούντα. Η οστική μάζα του νεογνού εξαρτάται από τα επίπεδα βιταμίνης D της μητέρας, για αυτό και συστήνεται να χορηγείται συμπλήρωμα βιταμίνης D 400IU/ημέρα, ενώ σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς μέχρι και 1000IU/ημέρα, τουλάχιστον το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Μελέτες δείχνουν πως οι τιμές της καλσιτριόλης της μητέρας καθορίζουν τη μέγιστη οστική μάζα στην ηλικία των 9 ετών, ενώ η τελική οστική μάζα του νεογνού δεν επηρεάζεται. Κατά τη νεογνική περίοδο η εντερική απορρόφηση των μετάλλων, η ανάπτυξη και η επιμετάλλωση των οστών γίνεται σταδιακά εξαρτώμενη από την καλσιτριόλη. Ο ρόλος της φαίνεται πως μπορεί να αντικατασταθεί, τουλάχιστον τις πρώτες ημέρες ζωής, αυξάνοντας το Ca στη δίαιτα ή χορηγώντας επαρκείς ποσότητες παρεντερικά.¹¹⁰

Η συγκέντρωση της στο μητρικό γάλα είναι χαμηλή (20-60IU/L) και μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη βιταμίνης D, ακόμη και σε περιοχές με ικανοποιητική ηλιοφάνεια. Για

αυτό και συστήνεται πλέον, σε τελειόμηνα νεογνά που θηλάζουν αποκλειστικά, να χορηγείται συμπλήρωμα βιταμίνης D 400IU/ημέρα. Ως προς τα γάλατα-φόρμουλα, αυτά έχουν 400-600IU/L. Σε πολύ χαμηλού βάρους νεογνά, η ανωριμότητα της μεταβολικής οδού, μπορεί να οδηγήσει σε παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό, ορμονική αντίσταση των υποδοχέων των τελικών οργάνων στόχων, και τελικά σε νεογνική υπασβεστιαμία. Χορήγηση βιταμίνης D μετά τη γέννηση, οδηγεί σε φυσιολογικές τιμές 25(OH)D₃ και 1,25(OH)₂D₃.

Είναι πια γνωστό πως η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης, στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην καρδιαγγειακή νόσο και στον καρκίνο. Τα καινούρια όρια που ορίζουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D στους ενήλικες έχουν οριστεί για την 25(OH)D₃ σε μικρότερα από <50nmol/L.¹⁰⁹

Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι μία ορμόνη από 32 αμινοξέα που εκκρίνεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς σε υπερασβεστιαμία. Αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα καλσιτονίνης, calcitonin receptor (CRT), ενώ δρώντας στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο αυξάνει την απέκκριση του στα ούρα, μειώνοντας την επαναρρόφησή του. Επιπρόσθετα, ρυθμίζει τη συγκέντρωση του Ca στον ορό, αυξάνοντας τη μετατροπή της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃, με άμεση διέγερση της μεταγραφής του γονιδίου της 1-α υδροξυλάσης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Σε φυσιολογικές τιμές Ca, η καλσιτονίνη και όχι η παραθορμόνη, φαίνεται να είναι ο κύριος ρυθμιστής της 1-α-υδροξυλάσης και της 1,25(OH)₂D₃.¹²⁶ Αυτή η δράση της καλσιτονίνης είναι ανεξάρτητη της CRT, αφού δεν έχει βρεθεί αυτός ο υποδοχέας στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

Νεφρική απέκκριση φωσφόρου

Ο αλχημιστής Hennig Brand ανακάλυψε πρώτος το P στα ούρα το 1669, μια ανακάλυψη που αποθανατίστηκε στο πίνακα του Joseph Wright το 1771, με τίτλο The Alchemist in Search of the Philosopher's Stone Discovers Phosphorus, ενώ ο John Emsley στο βιβλίο του The Shocking History of Phosphorus: A Biography of the Devil's Element αφηγήθηκε την ιστορία αυτού του μετάλλου.

Βρίσκεται κυρίως στους μαλακούς ιστούς με τη μορφή των φωσφορικών εστέρων και στον ορό, τα 2/3 ως οργανικός φώσφορος (εστέρες, λιπίδια) και το υπόλοιπο 1/3 ως ανόργανα ιόντα. Στην κλινική πράξη μόνο ο ανόργανος P μπορεί να μετρηθεί. Από αυτό, το 85% είναι ιονισμένο, το 10% συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και το 5% ως σύμπλοκο με Na, Mg, Ca. Η συγκέντρωση του P στον ορό ποικίλει και εξαρτάται από την ημερήσια πρόσληψη και τη νεφρική απέκκριση, αλλά και από την ηλικία, το φύλο, το pH και από ορμονικούς παράγοντες. Στη γέννηση η μέση τιμή P φτάνει τα 6,2mg/dL και αυξάνει ταχύτατα στα 8,1mg/dL, γεγονός που οφείλεται στην ενδογενή απελευθέρωση και στη μειωμένη νεφρική απέκκριση, ενώ σε νεογνά που τρέφονται με γάλα φόρμουλα είναι υψηλότερες οι τιμές σε σχέση με νεογνά που τρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα.¹²⁷ Στον πρώτο με δεύτερο χρόνο ζωής, οι τιμές πέφτουν στα 5mg/dL, στην παιδική ηλικία στα 4,4mg/dL και στους εφήβους και ενήλικες στα 3,5mg/dL.

Οι νεφροί συμβάλλουν σε θετικό ισοζύγιο P στη διάρκεια της ταχείας σωματικής αύξησης, με την επαναρρόφηση του διηθημένου ανόργανου φωσφόρου να φτάνει το 85% στα πρόωρα 28 εβδομάδων, το 99% στα τελειόμηνα, ενώ μειώνεται στο 85% ανάμεσα στους 2 με 3 μήνες ζωής φτάνοντας στο 80% στους ενήλικες. Τα πρόωρα έχουν αυξημένη λειτουργική απέκκριση P και αυτό, μπορεί να οδηγήσει σε ένδεια. Το μεγαλύτερο μέρος, 70-80%, επαναροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με νάτριο-εξαρτώμενο μεταφορέα, το Na-P συμμεταφορέα, η δράση του οποίου επάγεται από την αυξητική ορμόνη, growth hormone (GH), μέσω του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα IGF-1.¹²⁸ Η επαναρρόφηση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια γίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα πρώτα τμήματα, S₁ και S₂, παρά στο S₃. Η μεταφορά του P εξαρτάται από την παρουσία Na. Με βάση ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, για κάθε τρία ιόντα Na μεταφέρεται ένα ιόν P μέσω της πρωτεΐνης-συμμεταφορέα Na-P. Υπάρχουν τρεις τύποι συμμεταφορέα Na-P, ο Na-P1 βρίσκεται στην ψηκτροειδή παρυφή των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, ο Na-P2 στην ίδια περιοχή, εδράζεται κυρίως στο τμήμα S₁ και φαίνεται πως είναι ο κύριος μεταφορέας, και ο Na-P3 που βρίσκεται στις πλευρικές επιφάνειες των σωληναριακών κυττάρων.⁵⁶ Το ποσοστό του P που επαναροφάται επηρεάζεται από το pH του σωληναριακού υγρού. Έτσι, ελάττωση του pH μειώνει το ποσό P που επαναροφάται. Η επίδραση του pH είναι μεγαλύτερη σε χαμηλές συγκεντρώσεις Na. Μόνο ένα 20-30% επαναροφάται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και αυτό το ποσοστό είναι μεγαλύτερο απουσία της PTH. Τα αθροιστικά σωληνάρια συμμετέχουν ελάχιστα ή και καθόλου στην επαναρρόφηση P, μόνο κατά 2-3%. Η μείωση στην επαναρρόφηση του μετά τη νεογνική και τη βρεφική ηλικία

οφείλεται στις μικρότερες ανάγκες σε P στους ενήλικες, και σχετίζεται με ταχεία καταστολή του συμμεταφορέα Na-P.¹²⁷

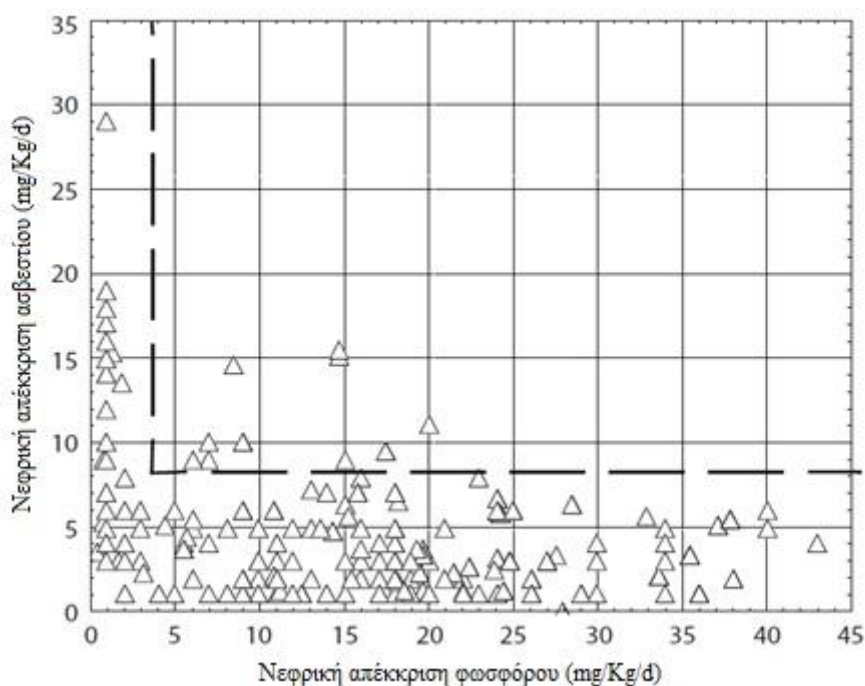
Η σωληναριακή επαναρρόφηση είναι διαδικασία ενεργητική, με στόχο την εξισορρόπηση με βάση τις ανάγκες. Υπάρχει ένας ελάχιστος ουδός πλάσματος, κάτω από τον οποίο η επαναρρόφηση του P είναι σχεδόν πλήρης και η νεφρική απέκκριση κοντά στο μηδέν, και ένας μέγιστος ουδός πάνω από τον οποίο όλα τα συστήματα επαναρρόφησης είναι κορεσμένα, και έτσι για κάθε αύξηση του πειραματικού φορτίου, ανάλογα αυξάνεται η νεφρική απέκκριση.¹²⁷ Στα πρόωρα η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή στο πλάσμα είναι 5,4mg/dL (1,75mmol/Lt) και 7,6mg/dL (2,45mmol/Lt) αντίστοιχα.

Υπάρχει μια λειτουργική σχέση ανάμεσα στη GFR και στη σωληναριακή επαναρρόφηση, η ονομαζόμενη πειραματοσωληναριακή ισορροπία, renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR), έτσι ώστε κάθε αλλαγή στη GFR εξισορροπείται με αλλαγή στην σωληναριακή επαναρρόφηση (TmP), για να ρυθμίζεται η απέκκριση P. Η TmP/GFR είναι ο καλύτερος δείκτης εκτίμησης της νεφρικής διαχείρισης του P. Οι τιμές είναι μεγαλύτερες στα νεογνά και στα βρέφη σε σχέση με τα παιδιά και τους ενήλικες, ενώ η τιμή έχει θετική συσχέτιση με την τιμή πλάσματος του P.¹²⁹ Οι φυσιολογικές τιμές TmP/GFR στα τελειόμηνα νεογνά, κυμαίνονται από 1,43-3,43mmol/Lt (4,64-11,14mg/dL) και πέφτουν στις τιμές των ενηλίκων περίπου στους 6 μήνες ζωής, 1,15-2,60mmol/Lt (3,73-8,45mg/dL). Πάντως, εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά ΗΚ:23-25 εβδομάδων έχουν χαμηλότερη TmP/GFR 0,48-1,56mmol/Lt (1,56-5,07mg/dL) συγκριτικά με νεογνά ΗΚ:26-31 εβδομάδων, 1,62-2,34mmol/Lt (5,26-7,6mg/dL), ίδιας χρονολογικής ηλικίας.¹³⁰ Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με διάφορους μηχανισμούς, όπως πως τα πολύ πρόωρα νεογνά έχουν μικρή ικανότητα επαναρρόφησης, ακόμα κι αν δεν έχουν νεφρική βλάβη και χωρίς να τους χορηγούνται φωσφατουρικά φάρμακα. Σε πιο ώριμα νεογνά, η τιμή της TmP/GFR φτάνει τις φυσιολογικές τιμές των τελειόμηνων νεογνών σε μέση χρονολογική ηλικία 29 εβδομάδων. Ο παράγοντας αυτός συμβάλλει στη διατήρηση των υψηλών τιμών P πλάσματος που παρατηρούνται στα νεογνά.

Η ολική συγκέντρωση P βρίσκεται υπό ορμονικό έλεγχο και συγκεκριμένα, κύριοι ρυθμιστές είναι η PTH, η vitD και ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, FGF-23. Η παραθορμόνη αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου, αλλά η δράση της περιορίζεται στα όρια ανάμεσα στην ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή P στο πλάσμα. Από την άλλη, η ελάττωση του P στο πλάσμα επάγει τη σύνθεση της 1,25(OH)₂vitD η οποία μετακινεί τα ανόργανα άλατα από τα οστά και έμμεσα αυξάνει το P πλάσματος, ενώ η αύξηση του Ca καταστέλλει την απελευθέρωση της PTH. Στις πρώτες μέρες ζωής, η PTH έχει μικρή δράση

στη ρύθμιση του P. Ο αυξητικός παράγοντας FGF-23 που παράγεται από τα οστεοκύτταρα δρα επίσης ως φωσφατουρικός παράγοντας και ως ορμόνη-ρυθμιστής της παραγωγής 1,25(OH)₂vitD. Είναι μέλος μιας ομάδας πεπτιδίων (φωσφατονών) που έχουν απομονωθεί σε διαταραχές υποφωσφαταιμίας λόγω όγκων και γενετικές διαταραχές με νεφρική απώλεια P (υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με αυτοσωματικό επικρατές γονίδιο). Η δράση αυτών των πεπτιδίων στην ομοιόσταση του φωσφόρου δεν είναι πλήρως καθορισμένη¹³¹

Οι τιμές πλάσματος εξαρτώνται από το απόλυτο ποσό που προσλαμβάνεται με τη διατροφή, από την αναλογία Ca/P σε αυτή (υπερβολική ποσότητα του ενός, μειώνει την απορρόφηση του άλλου). Η βιταμίνη D μπορεί να ενεργοποιήσει την απορρόφηση του P σε ποσοστό 90%, ανεξάρτητα του γάλατος που χορηγείται (μητρικό ή φόρμουλα). Πάντως, η προσθήκη αλάτων τριφωσφορικού Ca σε γάλατα φόρμουλα, μειώνει την απορρόφηση του P. Στα νεογνά ο P κατά προτεραιότητα εναποτίθεται στους μαλακούς ιστούς, με αναλογία κατά ατομικό βάρος αζώτου:φωσφόρου 15:1 και στη συνέχεια στα οστά, με αναλογία Ca:P 2,15:1. Αυτό εξηγεί, γιατί σε ένδεια P αυξάνει η νεφρική επαναρρόφηση P, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει η απέκκριση Ca, αφού αρχικά μέχρι την επαναφορά στις φυσιολογικές τιμές πλάσματος του P, αναστέλλεται η εναπόθεση αλάτων στα οστά.



Εικόνα 14 σχέση νεφρικής απέκκρισης Ca και P σε πρόωρα νεογνά(n=198).Υπερασβεστιουρία (>8mg/kg/d) σχετίζεται με χαμηλή απέκκριση P (<3mg/kg/d). Αντίστροφα, νεφρική απέκκριση Ca <8mg/kg/d, παρατηρείται σε νεογνά με απέκκριση P>4mg/kg/d (Τροποποιημένη από Rigo και συν., 2012)¹²⁷

Τα τελειόμηννα νεογνά έχουν χαμηλή κλασματική απέκκριση P, fractional excretion (FeP), που αυξάνει μετά την 3^η μέρα ζωής. Σε όσα τρέφονται με γάλα φόρμουλα, η αύξηση της FeP είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα νεογνά που τρέφονται με μητρικό γάλα, στα οποία το FeP δεν ξεπερνά το 3% την πρώτη εβδομάδα ζωής.¹²²

Τα πρόωρα έχουν υψηλή FeP τις πρώτες ημέρες ζωής κοντά στο 20% το οποίο πέφτει στο 3% στο τέλος της πρώτης εβδομάδας. Αυτή η υψηλή τιμή FeP δικαιολογείται από την ανωριμότητα των σωληναριακών συστημάτων μεταφοράς, την ανισορροπία ανάμεσα στη σπειραματική λειτουργία και τη σωληναριακή μεταφορά, ή τον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο που καταστέλλει την επαναρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.¹²² Τα ειδικά γάλατα φόρμουλα που δίνονται στα πρόωρα, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε P και αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του, με διατήρηση όμως θετικού ισοζυγίου. Για τα πρόωρα καθημερινή πρόσληψη Ca 210mg/dL και P 140mg/dL θεωρείται ικανοποιητική για την ανάπτυξή τους, με αναλογία Ca/P να κυμαίνεται από 1,7 μέχρι 2.¹³²

Πίνακας 5. Συστάσεις Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας για την ημερήσια εντερική πρόσληψη Ca και P (Τροποποιημένος από Bass και συν., 2006)¹³³

	Πρόωρα	Τελειόμηννα
Ασβέστιο	120-230mg/kg/d	210-270mg/d
Φώσφορος	60-140mg/kg/d	100-275mg/d
βιταμίνη D	400IU	200IU

Η χορήγηση παρεντερικής διατροφής, total parenteral nutrition (TPN), σε χαμηλού βάρους νεογνά για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ομοιόστασης τόσο του Ca όσο και του P. Η παρουσία του P εμποδίζει τη διαλυτότητα του Ca. Αυτή βελτιώνεται, αν τα φωσφορικά άλατα προστεθούν πριν την προσθήκη των αλάτων Ca.¹³⁴ Όταν η πρόσληψη P είναι υψηλή τα νεογνά εμφανίζουν φωσφατουρία, ενώ αν η υψηλή πρόσληψη παραταθεί, παρατηρείται και αύξηση του cAMP στα ούρα, σημείο υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω συνεχούς υπερφόρτωσης με P. Αντιθέτως, όταν η πρόσληψη του P είναι πολύ χαμηλή (<10mg/kg/d) παρατηρείται υπερασβεστιουρία και ανεπαρκής επιμετάλλωση των οστών, ενώ η επαναρόφηση του P μπορεί να φτάσει και το 100%. Σε χαμηλού βάρους πρόωρα συστήνεται χορήγηση P 40-50mg/dL TPN, χωρίς να είναι με βεβαιότητα γνωστό ποιο είναι το ιδανικό ποσό. Πάντως, η νεφρική απέκκρισή του

εξαρτάται όχι από το απόλυτο ποσό, αλλά από την αναλογία Ca/P (αναλογία βάρους), η οποία συστήνεται να κυμαίνεται από 1,3/1 μέχρι 1,7/1 για να υπάρχουν οι μικρότερες δυνατές απώλειες.¹³⁵ Ιδανική από τους Rigo και συν. θεωρήθηκε η αναλογία 1.7/1.¹³⁶ Η διαλυτότητα του Ca και του P εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία, τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών, το διάλυμα των λιπιδίων, τις συγκεντρώσεις Ca, P και Mg και ιδιαίτερα από το είδος του φωσφορικού άλατος που προστίθεται. Στην Αμερική χορηγείται με τη μορφή των ανόργανων φωσφορικών αλάτων και κυρίως, του φωσφορικού νάτριου. Τόσο το φωσφορικό νάτριο όσο και το φωσφορικό κάλιο έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε αλουμίνιο, το πρώτο μικρότερη από το δεύτερο. Η μακροχρόνια έκθεση σε αλουμίνιο οδηγεί σε νευροτοξικότητα, μικρόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία και μεταβολική νόσο των οστών. Στην Ευρώπη και τον Καναδά συστήνεται η χρήση οργανικών αλάτων φωσφόρου που έχουν εξαιρετική συμβατότητα με τα άλατα Ca. Τα οργανικά άλατα φωσφόρου είναι συνδεδεμένα με οργανικά ιόντα όπως, η γλυκόζη, η φρουκτόζη, η γλυκερόλη. Συνήθως το Ca χορηγείται με τη μορφή του γλυκονικού ασβεστίου και όχι με τη μορφή του χλωριούχου Ca.¹³⁷

Νεφρική απέκκριση Μαγνησίου

Το μαγνήσιο (Mg) είναι το δεύτερο σημαντικότερο ενδοκυττάριο κατιόν, με πολλά κοινά χαρακτηριστικά με το Ca, αλλά χωρίς ρυθμιστικούς μηχανισμούς όπως η PTH και η βιταμίνη D. Η νεφρική του αποβολή είναι αποτέλεσμα της σπειραματικής διήθησης, επαναρρόφησης και σε μικρό ποσοστό και απέκκρισης του στα σωληνάρια. Περίπου 80% του Mg ορού διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και από αυτό, το 1-3% απεκκρίνεται τελικά από τους νεφρούς.

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στους ενήλικες επαναρροφάται μόνο το 10-15% του διηθούμενου Mg, εμφανίζοντας μεγάλη διαφορά από το επαναρροφούμενο Ca, που σε αυτό το τμήμα του σωληναρίου φτάνει και το 60%-70%. Μεγάλο ποσοστό της απορρόφησης του γίνεται στην αγκύλη του Henle. Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης είναι το κυρίως υπεύθυνο, με ποσοστό επαναρρόφησης που μπορεί να φτάσει το 70%. Εδώ, η επαναρρόφηση καθοδηγείται από το θετικό αυλικό διεπιθηλιακό φορτίο, το οποίο παράγεται από την ανακύκλωση του K σε αυτό το τμήμα. Η διαδικασία απαιτεί την είσοδο Na, K, Cl στο κύτταρο από το μεταφορέα Na-K-2Cl, και ακολούθως την έξοδο του K μέσω των διαύλων ROMK. Σε αυτό το τμήμα, υπάρχουν δύο μοριακές οδοί που ελέγχουν την απέκκριση του Mg. Η πρώτη, είναι η γ-υπομονάδα της αντλίας της Na-K-ATPασης, η οποία ανήκει στην πρωτεϊνική ομάδα των FXyD πρωτεϊνών. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο

οδηγούν σε αυξημένες απώλειες Mg, ο ακριβής μηχανισμός όμως, ακόμα δεν είναι γνωστός.¹³⁸ Η ευενδοτότητα των παρακυττάρων οδών για την επαναρρόφηση του Mg, ελέγχεται από την πρωτεΐνη παρασελίνη-1, που εκφράζει το γονίδιο CLDN16. Ομοίως συμβαίνει και με το Ca, για αυτό και η άμεση συσχέτιση στη νεφρική αποβολή των δύο αυτών κατιόντων. Μετάλλαξη του γονιδίου CLDN16 έχει βρεθεί στο σπάνιο σύνδρομο της συγγενούς υπομαγνησισαιμίας που συνοδεύεται από υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση και ανακαλύφθηκε το 1999 από τον R. Lifton.¹³⁸ Υπάρχουν δεδομένα για πιθανή ενεργό μεταφορά του Mg στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης, αλλά αμφισβητούνται. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται άλλο 10%, διακυττάρια και ενεργητικά. Εδώ, οδηγός είναι το αρνητικό διακυτταρικό δυναμικό, όπου το Mg εισέρχεται στο κύτταρο μέσω του καναλιού TRPM6.¹³⁹ Και αυτό το κανάλι, σχετίζεται με γενετική διαταραχή του Mg η οποία εκδηλώνεται με υπομαγνησισαιμία και δευτεροπαθή υπασβεστιαιμία λόγω μετάλλαξης στον υποδοχέα του TRPM6.¹³⁸ Πρόσφατα, σε μελέτη των Groenesteghe και συν., περιγράφεται ορμονική ρύθμιση της ομοιόστασης του Mg με αύξηση της επαναρρόφησης του μέσω της ενεργοποίησης του TRPM6 από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, epidermic growth factor, (EGF).¹⁴⁰ Ακόμα δεν είναι γνωστό, ποιό είναι το ερέθισμα για την απελευθέρωση του EGF, και αν αυτός δρα και στην εντερική απορρόφηση του Mg.

Διάφοροι ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες καθώς και καταστάσεις επηρεάζουν την επαναρρόφηση του Mg (πίνακας 6). Ιδιαίτερο ρόλο παίζει και στο ανιόν σκέλος της αγκύλης και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ο δισθενής υποδοχέας CaSR ο οποίος ανευρίσκεται σε πολλούς ιστούς, αλλά κυρίως στους παραθυρεοειδείς αδένες και στα νεφρικά σωληνάρια. Αυτός ο υποδοχέας απαντά σε αλλαγές στα επίπεδα του Ca και του Mg με μείωση της παρακυττάριας μεταφοράς τους, πιθανό μέσω της πρωτεΐνης παρασελίνης-1. Μέσω αυτού του μηχανισμού γίνεται η νεφρική ρύθμιση σε υπομαγνησισαιμία.¹³⁹

Μηχανισμοί ωρίμανσης νεφρικής αποβολής μαγνησίου

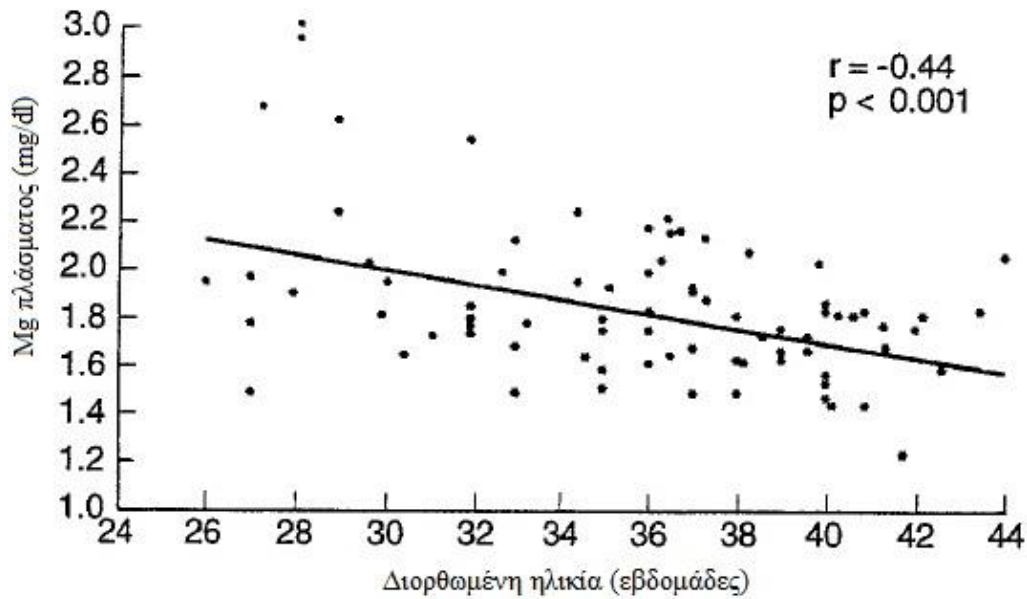
Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, ποσό Mg ίσο με 5mg/μέρα μεταφέρεται από τη μητέρα στο έμβρυο. Αντίθετα με το Ca και το P που η μεταφορά είναι μεγαλύτερη το τρίτο τρίμηνο, το μαγνήσιο μεταφέρεται σε μεγαλύτερες ποσότητες κατά το πρώτο τρίμηνο. Τα επίπεδα Mg στο νεογνό είναι άμεσα εξαρτώμενα από τα επίπεδα Mg της μητέρας. Έτσι, νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με χαμηλές τιμές Mg έχουν χαμηλές αποθήκες Mg,

επίσης. Αμέσως μετά τη γέννηση, η απορρόφηση από το γαστρεντερικό είναι αυξημένη, όπως και η σωληναριακή επαναρρόφηση. Ανάμεσα στους ενήλικες και τα νεογνά, παρατηρείται διαφορά στην επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η οποία κυμαίνεται στο 10-15% στους ενήλικες και στο 60-70% στα νεογνά.¹³⁹

Πίνακας 6: Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση του Mg (Τροποποιημένος από McKay, 2010)¹³⁹

Παράγοντας ή κατάσταση	Παχύ ανιόν σκέλος	Άπω εσπειραμένο
Παραθορμόνη	Αύξηση	Αύξηση
Καλσιτονίνη	Αύξηση	Αύξηση
Βασοπρεσίνη	αύξηση	Αύξηση
1,25(OH)₂D₃	Άγνωστο	Αύξηση
Αλδοστερόνη	Αύξηση	Αύξηση
Ινσουλίνη	Αύξηση	Αύξηση
Υπομαγνησισαιμία	Αύξηση	Αύξηση
Υπερμαγνησισαιμία	Μείωση	Μείωση
Υπερασβεστιαιμία	Μείωση	Μείωση
ελάττωση καλίου	Μείωση	Μείωση
Υποφωσφαταιμία	Μείωση	Μείωση
μεταβολική οξέωση	Μείωση	Μείωση
μεταβολική αλκάλωση	Αύξηση	Αύξηση
διουρητικά αγκύλης	Μείωση	κανένα αποτέλεσμα
θειαζιδικά διουρητικά	κανένα αποτέλεσμα	Αύξηση
Αμιλορίδη	κανένα αποτέλεσμα	Μείωση
υπερ-ογκαιμία	Μείωση	Μείωση

Οι τιμές του Mg στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογες με την ΗΚ, τη διορθωμένη ηλικία (ΔΗ), το βάρος γέννησης (ΒΓ), τις πρωτεΐνες πλάσματος και το Ca ορού, ενώ είναι ανάλογες της τιμής του Κ. Η ΔΗ αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα για τα επίπεδα Mg πλάσματος.¹⁴¹ (εικόνα 15) Η προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη στα τελειόμηνα νεογνά είναι 4-5mg/100kcal, ενώ στα πρόωρα 7-17mg/dL.¹³⁹



Εικόνα 15. Τιμές Mg πλάσματος σε συσχέτιση με τη διορθωμένη ηλικία (Τροποποιημένη από Ariceta και συν., 1995)¹⁴¹

Μελέτες δείχνουν πως η κλασματική απέκκριση Mg (FeMg) δε διαφέρει ανάμεσα στα πρόωρα και στα τελειόμηνα νεογνά.¹⁴¹ Αυτό φανερώνει λειτουργική ωριμότητα του σπειράματος ως προς την επαναρρόφηση του Mg, ακόμη και σε χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Συγκεκριμένα, σε πρόωρα ΗΚ 28-34 εβδομάδων και κανονικού ΒΓ, η FeMg από την 3^η μέρα ζωής μέχρι τη ΔΗ 40 εβδομάδων κυμαίνεται από 0,6-9,4%, ενώ σε νεογνά ίδιας ΗΚ, ίδιας ΔΗ, αλλά χαμηλού ΒΓ από 0,6-7,4.¹⁴² Η νεφρική απέκκριση του είναι πολύ χαμηλή τις πρώτες μέρες ζωής, αυξάνει σταδιακά μετά την πρώτη εβδομάδα και φτάνει τα επίπεδα της παιδικής ηλικίας στο πρώτο έτος. Η υψηλότερη τιμή παρατηρείται στα 4 έτη και μετά ακολουθεί σταδιακή πτώση στα επίπεδα των ενηλίκων.¹⁴³

ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ

Ο όρος νεφρασβέστωση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1934 από τον Albright, για να περιγράψει την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο νεφρικό παρέγχυμα.¹⁴⁴ Εκδηλώνεται με συμπτώματα οξείας ή χρόνιας νεφρικής νόσου ή ανακαλύπτεται σε τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο των νεφρών. Τα αίτια της ποικίλλουν και η τελική επίδραση στη νεφρική λειτουργία εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο, αν και συνήθως δεν επηρεάζεται.

Σχετίζεται με την αυξημένη αποβολή ασβεστίου και κατατάσσεται σε:

- μοριακή ή χημική, με ύπαρξη μετρήσιμης ενδοκυττάριας αύξησης στη συγκέντρωση ασβεστίου, που δεν είναι ορατή ούτε μικροσκοπικά, ούτε ακτινολογικά.
- μικροσκοπική, με εναπόθεση των αλάτων ασβεστίου, ορατή στη μικροσκοπική εξέταση του ιστού μετά από βιοψία, αλλά όχι ακτινολογικά.
- μακροσκοπική, όπου η επασβέστωση είναι ορατή στον ακτινολογικό έλεγχο.^{145,146}

Διερευνώντας τον υποκείμενο μηχανισμό νεφρολιθίασης τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* μελέτες, καθώς και σε παρατηρήσεις από βιοψίες νεφρικού ιστού, διαπιστώθηκε πως η εναπόθεση αλάτων στο νεφρικό ιστό μπορεί να είναι στο σωληναριακό αυλό (ενδοσωληναριακή νεφρασβέστωση) και στο διάμεσο νεφρό (νεφρασβέστωση διάμεσου τύπου). Σε πρόσφατες μελέτες, φαίνεται πως η νεφρασβέστωση και η νεφρολιθίαση είναι ανεξάρτητες κλινικές οντότητες, και πως η πρώτη οδηγεί στη δεύτερη σπάνια, και μόνο σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις.¹⁴⁷

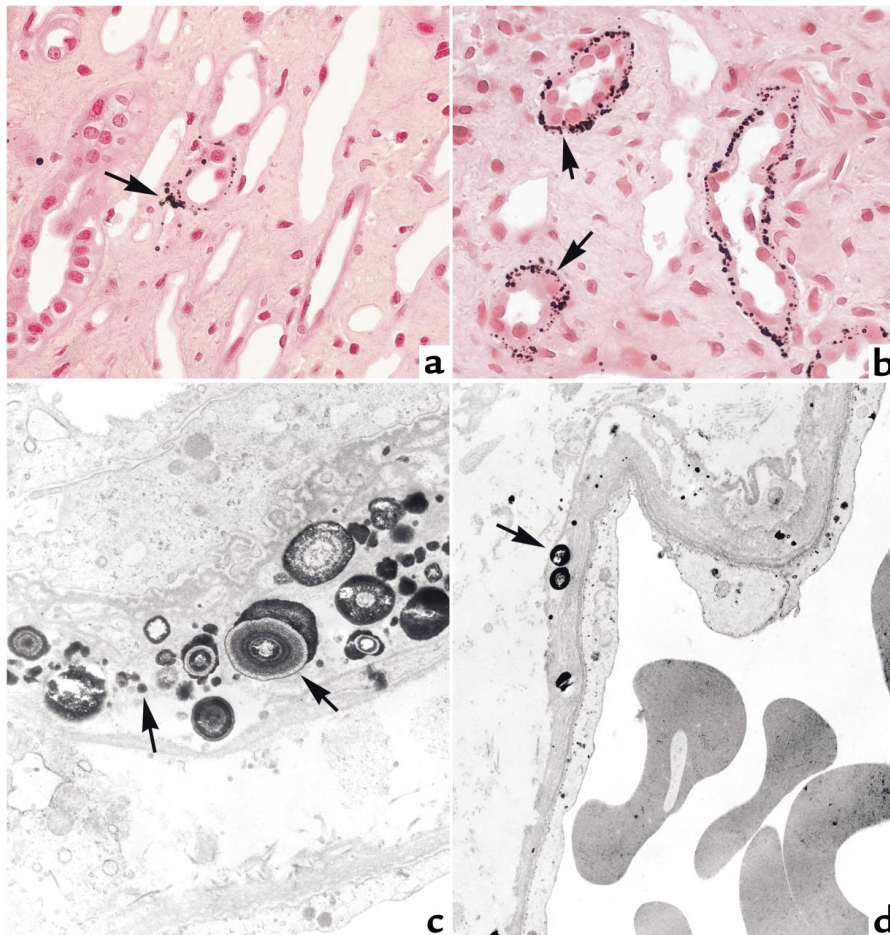
Η νεφρασβέστωση αφορά κατά κύριο λόγο το μυελό και σε πολύ μικρό ποσοστό, μόλις (3%), το φλοιό.¹⁴⁵ Όταν εντοπίζεται στο φλοιό συνυπάρχει σοβαρή υποκείμενη νόσος, όπως νεφρική φλοιϊκή νέκρωση, πιο συχνή στην εγκυμοσύνη, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, απόρριψη αλλογενούς νεφρικού μοσχεύματος, σύνδρομο Alport,¹⁴⁸ πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υπεροξαλουρία, αν και πιο συχνά η εναπόθεση ασβεστίου στις υπεροξαλουρίες εντοπίζεται στο μυελό.^{145,148,149}

Παθογένεια

Η νεφρασβέστωση οφείλεται στην αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, φωσφόρου και/ή οξαλικών. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές βρίσκονται και σε ασθενείς με νεφρολιθίαση, για αυτό και οι δύο κλινικές οντότητες μπορεί να συνυπάρχουν. Συχνότερα πάντως, υπάρχουν άτομα που παρουσιάζουν μόνο νεφρασβέστωση ή μόνο νεφρολιθίαση.

^{146,147} Η νεφρολιθίαση βρίσκεται και σε υγιή άτομα χωρίς μεταβολικό υπόστρωμα, ενώ στα άτομα με νεφρασβέστωση υπάρχει πάντα μεταβολικό υπόστρωμα.¹⁴⁶

Κρύσταλλοι οξαλικού ή/και φωσφορικού ασβεστίου σχηματίζονται όταν το ανώτατο όριο κορεσμού του κάθε μετάλλου ξεπεραστεί. Ουσιαστικά, πρόκειται για μία προσπάθεια του νεφρού να περιορίσει το αυξημένο φορτίο απώλειας ανά μονάδα όγκου.¹⁴⁷ Η εναπόθεση υδροξυαπατίτη, πλάκες του Randall, γίνεται αρχικά στο μυελό και συγκεκριμένα στη βασική μεμβράνη του λεπτού σκέλους της αγκύλης του Henle, όπου και σε φυσιολογικές καταστάσεις το σωληναριακό υγρό είναι υπερκορεσμένο στα άλατα.¹⁵⁰ Οι κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου μπορεί να είναι ομογενείς (μόνο ασβέστιο και οξαλικά),



Εικόνα 16: Βασικές θέσεις εναπόθεσης κρυστάλλων. Στην παραπάνω εικόνα φαίνονται οι θέσεις και το μέγεθος των κρυστάλλων ασβεστίου στον ιστό ενός ασθενούς με υπεροξαλουρία στο φωτεινό (a,b) και στο μεταφορέα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (c,d). Η εναπόθεση γίνεται στη βασική μεμβράνη του λεπτού σκέλους της αγκύλης του Henle (a-c) και σε εν τω βάθει στη βασική μεμβράνη vasa Vectra (d), Τροποποιημένη από Andrew Evan και συν., 2003)¹⁵⁰

ή ετερογενείς (ασβέστιο, οξαλικά και φωσφορικά άλατα). Γενικά, οι ομογενείς κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου σχηματίζονται σε εκσεσημασμένη υπεροξαλουρία, ενώ οι μικτοί σε ηπιότερη αύξηση των οξαλικών.

Ιστολογικά, το πρώτο εύρημα στη νεφρική βοψία είναι σωληναριακές, ενδοκυττάρεις και διάμεσες βασεόφιλες επασβεστώσεις. Η χρόνια εναπόθεση συνοδεύεται από ατροφία σωληναρίων, διάμεση φλεγμονή και ίνωση.

Παράγοντες κινδύνου¹⁴⁵

1.Υπερασβεστουρία με υπερασβεστιαμία

πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

σαρκοείδωση

οργανική ή και φαρμακευτική αύξηση της βιταμίνης D

σύνδρομο γάλατος-αλκαλικών

συγγενής υποθυρεοειδισμός

2.Υπερασβεστιουρία χωρίς υπερασβεστιαμία

Άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση

Πολυκυστική νόσος νεφρών

Κληρονομικές σωληναριοπάθειες (σύνδρομο Bartter, υπομαγνησιαμική

υπερασβεστιουρική νεφρασβέστωση)

Χρόνια υποκαλσιαιμία

Νεφρασβέστωση των προώρων

Λήψη διουρητικών

3.Υπερφωσφατουρία

4.Υπεροξαλουρία

ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ

Η νεφρασβέστωση ως κλινική οντότητα, με την έννοια της νεφρικής αποτιτάνωσης, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hufnagle το 1982, σε πρόωρα νεογνά που είχαν λάβει για μεγάλο χρονικό διάστημα θεραπεία με φουροσεμίδη.¹⁵¹ Είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας ανάμεσα στους παράγοντες που προάγουν και στους παράγοντες που αναστέλλουν το σχηματισμό λίθων.

Η ολοκλήρωση της νεφρογένεσης γίνεται μετά την 34^η με 36^η εβδομάδα ζωής. Έτσι οι νεφροί των προώρων δεν είναι ούτε ανατομικά ούτε λειτουργικά ώριμοι κατά τη γέννηση. Η δομική και λειτουργική τους ωρίμανση συνεχίζεται μετά τη γέννηση, για αυτό και οι τραυματικοί παράγοντες που δρουν σε αυτή την περίοδο οδηγούν σε διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και στην ενήλικη ζωή. Υπάρχουν στοιχεία που επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης (ΒΓ) με μικρό αριθμό νεφρώνων και αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου και νεφρικής ανεπάρκειας.¹⁵² Η νεφρασβέστωση, αποτελεί επιπρόσθετο δυνητικό παράγοντα κινδύνου για τους ανώριμους νεφρούς των προώρων και τη μετέπειτα νεφρική τους λειτουργία.

Μελέτες έχουν γίνει σε νεογνά ηλικίας κύησης (ΗΚ) < 32 εβδομάδων και ΒΓ <1750g. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται από 1,7 έως 64%.¹⁵³⁻¹⁶² Η ευρεία αυτή διακύμανση οφείλεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς κάθε μελέτης, στην ευαισθησία των μηχανημάτων υπερήχων που χρησιμοποιούνται και στα κριτήρια που ορίζονται για την ταξινόμηση ως νεφρασβέστωση.

Πίνακας 7. Συχνότητα νεφρασβέστωσης στα πρόωρα

Αναφορά	έτος έκδοσης	Συχνότητα (%)
Jacinto και συν.	1988	64
Short & Cooke	1991	26,6
Camfield και συν.	1999	16
Schell-Feith και συν.	2000	41
Hoppe και συν.	2001	1,7
Narendra και συν.	2001	16
Hein και συν.	2004	17,5
Porter και συν.	2006	16

Η βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων από το 1982 και μετά, καθώς και η αύξηση της επιβίωσης των προώρων, οδήγησε σε αυξημένα ποσοστά διάγνωσης. Το 1988 οι Jacinto και συν. διατύπωσαν τη θέση πως ένα στα τρία πρόωρα (64%), με βάρος γέννησης κάτω των 1500g εμφανίζουν νεφρασβέστωση.¹⁵³

Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική· η προωρότητα αυτή καθ'αυτή^{151,153,156-159,163}, το χαμηλό ΒΓ^{153,157,158}, το σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ)¹⁵⁶⁻¹⁶⁰, και η ανισορροπία ανάμεσα στους παράγοντες που προάγουν και που αναστέλλουν το σχηματισμό λίθων σχετίζονται με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης. Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της στα μικρά πρόωρα και σε νεογνά χαμηλού ΒΓ, αποδεικνύει πως η κρυσταλλοποίηση στους ανώριμους νεφρούς είναι συνηθισμένη διεργασία. Είναι γνωστό πως η ανάπτυξη του νεφρού είναι φυγόκεντρος. Στα πρόωρα είναι καλά ανεπτυγμένοι οι εν τω βάθει νεφρώνες, και αργότερα αναπτύσσονται οι υπερκείμενοι φλοιϊκοί. Στα σωληνάρια τα μόρια ασβεστίου και φωσφόρου σχηματίζονται και διαλύονται συνεχώς και μπορούν να δράσουν ως ετερογενείς πυρήνες για τους κρυστάλλους οξαλικού ασβεστίου. Στους παραμυελικούς νεφρώνες, οι οποίοι έχουν μια μεγάλη μήκους αγκύλη του Henle, απαιτείται χαμηλότερη συγκέντρωση οξαλικών πλάσματος για το σχηματισμό κρυστάλλων, σε σχέση με τους υπερκείμενους νεφρώνες, ενώ στους εν τω βάθει νεφρώνες των προώρων είναι πιο εύκολος ο σχηματισμός ετερογενών κρυσταλλικών πυρήνων, σε σχέση με τους ενήλικες. Παράλληλα, τα πρόωρα έχουν χαμηλότερη σπειραματική διήθηση (GFR) συγκριτικά με τα τελειόμηνα και τους ενήλικες, και αυτό οδηγεί σε χαμηλή ταχύτητα ροής των ούρων. Και αυτός ο παράγοντας ευνοεί το σχηματισμό κρυστάλλων, την προσκόλληση αυτών στην επιφάνεια και τελικά, τη συσσώρευση και αύξησή τους στα σωληνάρια.^{156,157} Έτσι, η επικράτηση παραγόντων όπως η υπερασβεστιουρία ή η υπεροξαλουρία, που ευνοούν τη δημιουργία κρυστάλλων ή αντιθέτως, η ελάττωση παραγόντων που εμποδίζουν τη δημιουργία τους, όπως τα κιτρικά άλατα, δυνητικά οδηγούν σε νεφρασβέστωση.

Μηχανικός αερισμός-Χρόνια Πνευμονική Νόσος: Η μηχανική υποστήριξη, τόσο ως προς την διάρκειά της, όσο και ως προς τις ανάγκες σε οξυγόνο παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νεφρασβέστωσης. Υψηλό ποσοστό προώρων εκδηλώνει και χρόνια πνευμονική νόσο, ποσοστό που στη μελέτη των Short και συν. σε πρόωρα μέσης ΗΚ (ΜΗΚ) 27 εβδομάδων και μέσου ΒΓ (ΜΒΓ) 940g φτάνει το 100%.^{156,158} Αντίθετα, στη μελέτη της Schell-Feith και συν. σε 215 πρόωρα με ΜΗΚ 28,8 εβδομάδες και ΜΒΓ 1138g δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα με και χωρίς νεφρασβέστωση ως προς τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τη χορήγηση οξυγόνου. Και σε αυτή τη μελέτη όμως, όσα πρόωρα

εμφάνισαν νεφρασβέστωση σε ΔΗ40 εβδομάδων έπασχαν από χρόνια πνευμονική νόσο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁵⁷

Παράγοντες που ευνοούν τη δημιουργία νεφρασβέστωσης

Ι) υπερασβεστιουρία

Δείκτες εκτίμησης της αποβολής ασβεστίου θεωρούνται η συγκέντρωση ασβεστίου στα ούρα 24ώρου και το πηλίκο UCa/UCr (ασβέστιο προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων). Η τιμή ασβεστίου στα ούρα 24ώρου σε πρόωρα <2 εβδομάδων κυμαίνεται από 5 μέχρι 11mg/kg την ημέρα^{115,119}, ενώ στα τελειόμηνα και στα βρέφη η μέγιστη τιμή φτάνει τα 4mg/kg την ημέρα. Ακόμη μεγαλύτερο εύρος παρουσιάζουν οι τιμές του πηλίκου UCa/UCr Σε μελέτη των Bert και συν. σε πρόωρα <32 εβδομάδων αυτή κυμαίνεται από 0,48±0,39mg/mg¹¹⁵, ενώ σε άλλες μελέτες μιλούν για πολύ μικρότερες τιμές από 0,02-0,46mg/mg.^{54,122} Όλα τα πρόωρα τις πρώτες ημέρες ζωής έχουν υπερασβεστιουρία, που σε άλλα επιμένει λόγω ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, και σε άλλα όχι. Το δε πηλίκο ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr) σε νεογνά με νεφρασβέστωση είναι αυξημένο συγκριτικά με νεογνά χωρίς νεφρασβέστωση.^{157,164}

Οξέωση: η οξέωση οδηγεί σε μια σειρά αλλαγών που αυξάνουν τη δυνατότητα σχηματισμού λίθων, όπως η αυξημένη αποβολή ασβεστίου αποτέλεσμα της ανακατανομής του στα οστά (αναστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και διέγερση των οστεοκλαστών), τα ελαττωμένα κιτρικά λόγω αυξημένης επαναρρόφησής τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και το μειωμένο pH ούρων.¹⁶⁵ Τα πρόωρα συχνά εμφανίζουν περιόδους με αναπνευστική ή μεταβολική οξέωση. Σε μελέτη των Hein και συν. σε 114 νεογνά με ΜΗΚ 29,2 εβδομάδες και ΜΒΓ 1,135g, ποσοστό 80% αυτών που ανέπτυξαν νεφρασβέστωση είχαν μόνιμα μεταξύ 2^{ns} με 7^{ns} ημέρας pH <7,25 συγκριτικά με το 20% της ομάδας ελέγχου.¹⁶⁴

Πρόσληψη ασβεστίου: το τελευταίο τρίμηνο της κύησης παρατηρείται αυξημένη ενεργός μεταφορά Ca και P μέσω του πλακούντα (120-150mg/kgBΣ/ημέρα και 60-90mg/kg/ημέρα αντίστοιχα) που χρησιμοποιείται για την επιμετάλλωση και αύξηση των οστών, λειτουργία που στα πρόωρα νεογνά γίνεται εξωμήτρια. Η ποσότητα ασβεστίου που απαιτείται για την πρόληψη της οστεοπενίας της προωρότητας φτάνει τα 120-230mg/kg/ημέρα, ποσό πολύ μεγαλύτερο από αυτό που χρειάζονται τα τελειόμηνα νεογνά (40-70mg/kg/ημέρα).¹³³ Η αυξημένη αυτή πρόσληψη ασβεστίου σχετίστηκε με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης¹⁵⁷, αν

και σε μελέτη των Saarela και συν. που κατέγραψαν την πρόσληψη ασβεστίου την 4η, 6η και 8^η εβδομάδα ζωής, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρόσληψη του ασβεστίου σε όσα πρόωρα εμφάνισαν νεφρασβέστωση.¹⁶⁶ Η αυξημένη χορήγηση ασβεστίου γίνεται είτε από του στόματος, με διαλύματα συμπληρωματικά στη διατροφή, είτε ενδοφλέβια μέσω της παρεντερικής διατροφής. Νεογνά με νεφρασβέστωση φαίνεται να έχουν λάβει υψηλότερες δόσεις συμπληρώματος ασβεστίου και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.¹⁵⁸

Πρόσληψη φωσφόρου: Όπως η πρόσληψη ασβεστίου, έτσι και η πρόσληψη φωσφόρου είναι αυξημένη στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά. Η πρόσληψη φωσφόρου επηρεάζει την εμφάνιση νεφρασβέστωσης με δύο τρόπους. Η χαμηλή πρόσληψη του οδηγεί σε υποφωσφαταιμία σταδιακά. Η υποφωσφαταιμία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρόφησης φωσφόρου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, αύξηση της μετακίνησης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά και στην παραγωγή 1,25(OH)₂vit D₃ από τους νεφρούς. Η βιταμίνη D διεγείρει την απορρόφηση από το γαστρεντερικό και την εναπόθεση ασβεστίου και φωσφόρου στα οστά. Η επακόλουθη αύξηση του ασβεστίου καταστέλλει την απελευθέρωση της PTH, με αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη υποφωσφατουρία και υπερασβεστιουρία. Νεογνά με νεφρασβέστωση παρουσιάζουν παροδική υποφωσφαταιμία και υπερασβεστιουρία σε στατιστικά σημαντικά βαθμό συγκριτικά με τα νεογνά χωρίς νεφρασβέστωση¹⁶⁴, ενώ οι Short και συν. σε μελέτη τους σε 74 νεογνά επεσήμαναν μικρότερες τιμές φωσφόρου ορού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.¹⁵⁶ Σε αντιδιαστολή, η αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου τις πρώτες τέσσερις με οχτώ εβδομάδες ζωής έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης.^{157,166} Νεογνά που λαμβάνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρεντερική διατροφή, total parenteral nutrition (TPN), λαμβάνουν και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φώσφορο. Σε μελέτη των Horpe και συν. σε 31 πρόωρα <37 εβδομάδων αυτή η ομάδα εμφάνισε πιο συχνά νεφρασβέστωση.¹⁶⁷

Παρεντερική διατροφή: Στη μελέτη σε πρόωρα <32 εβδομάδων ζωής και ΒΓ <1500g οι Narendra και συν. κατέδειξαν πως τα πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν TPN για μεγάλο χρονικό διάστημα εμφανίζουν πιο συχνά νεφρασβέστωση¹⁵⁹, αντίθετα με τους Schell-Feith και συν. που δεν βρήκαν να υπάρχει τέτοια συσχέτιση.¹⁵⁷ Ο λόγος ασβεστίου/κιτρικά στα ούρα είναι αυξημένος στα νεογνά στα οποία χορηγείται TPN τις πρώτες 10 μέρες ζωής, σε αντίθεση με τα νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα, όπου ο λόγος μειώνεται. Η αύξηση του λόγου ασβέστιο/κιτρικά αυξάνει τον κίνδυνο για νεφρασβέστωση στα πρόωρα που λαμβάνουν TPN.¹⁶⁷ Παράλληλα, η TPN αυξάνει την απέκκριση οξαλικών στα ούρα, κι αυτό

αποτελεί πρόσθετο παράγοντα για ανάπτυξη αλάτων οξαλικού ασβεστίου.¹⁶⁸ Νεογνά που λαμβάνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα TPN, λαμβάνουν και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φώσφορο, νάτριο, πρωτεΐνη και ασκορβικό οξύ σε σύγκριση με νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα. Στη μελέτη των Horre και συν. η ομάδα που έπαιρνε TPN εμφάνισε νεφρασβέστωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁶⁷

II)υπεροξαλουρία

Υψηλή συγκέντρωση οξαλικών αλάτων στα ούρα αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για νεφρασβέστωση, όπως φαίνεται και από στοιχεία κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου που έχουν βρεθεί σε νεογνά με νεφρασβέστωση.¹⁵⁹ Μελέτες που συγκρίνουν την αποβολή οξαλικών στα ούρα σε πρόωρα σε σχέση με τελειόμηνα νεογνά, φαίνεται πως ο λόγος Uox/Ucr είναι υψηλότερος στα πρόωρα.¹⁵⁷ Σε νεκροτομικά ευρήματα νεογνών που νοσηλεύθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας, το σύμπλεγμα οξαλικού ασβεστίου βρέθηκε να είναι ο πιο συχνός τύπος νεφρικής επασβέστωσης.¹⁶⁹

Πρόδρομοι οξαλικών: το ασκορβικό οξύ και το αμινοξύ γλυκίνη είναι πρόδρομες ουσίες του οξαλικού οξέος. Ομάδα προώρων που εμφάνισε νεφρασβέστωση λάμβανε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ασκορβικό οξύ συγκριτικά με την ομάδα χωρίς νεφρασβέστωση¹⁵⁷, ενώ πρόωρα σε TPN εκκρίνουν μεγαλύτερες ποσότητες οξαλικών σε σχέση με πρόωρα που λαμβάνουν απλό διάλυμα δεξτρόζης και ηλεκτρολυτών.¹⁶⁸ Νεογνά που σιτίζονται με γάλα φόρμουλα απεκκρίνουν μεγαλύτερη ποσότητα οξαλικών σε σχέση με νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα, και πιθανόν αυτό να σχετίζεται είτε με τη μεγαλύτερη ποσότητα ασκορβικού στο γάλα φόρμουλα είτε με δευτεροπαθή υπεροξαλουρία.^{170,171}

Δευτεροπαθής υπεροξαλουρία: όταν το ασβέστιο συνδέεται με ένα συμμεταφορέα του στο έντερο όπως το λίπος και ο φώσφορος, τα οξαλικά συνδέονται με το νάτριο. Αυτό το σύμπλεγμα νατρίου-οξαλικών, απορροφάται πιο εύκολα από το γαστρεντερικό. Τα λιπαρά οξέα του μητρικού γάλατος απορροφώνται καλύτερα σε σύγκριση με τα λίπη του γάλατος φόρμουλα, για αυτό και η σχετική δυσαπορρόφηση των λιπαρών οξέων από το γάλα φόρμουλα, οδηγεί στο σχηματισμό συμπλέγματος ασβεστίου-λιπαρών οξέων και δευτεροπαθώς οδηγεί σε υπεροξαλουρία.^{170,171}

Δημογραφικά χαρακτηριστικά που έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης σε μεμονωμένες μελέτες είναι το άρρεν φύλο¹⁵⁹, η Καυκάσια φυλή και το θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθίασης.¹⁷²

III) φάρμακα

Φάρμακα που χορηγούνται σε πρόωρα και έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης είναι η φουροσεμίδη, οι μεθυλοξανθίνες, τα γλυκοκορτικοειδή, η βιταμίνη D και οι αμινογλυκοσίδες.

Φουροσεμίδη: στις πρώτες μελέτες, αλλά και σε πιο πρόσφατες, για τη νεφρασβέστωση στα πρόωρα η χορήγηση φουροσεμίδης για τη χρόνια πνευμονική νόσο καταγράφηκε ως ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας.^{151,153,157,173} Σε μελέτη των Downing και συν. σε πρόωρα ΒΓ <1500g η χορήγησή της σχετίζεται και με την υποχώρηση της νεφρασβέστωσης, καθώς σε όσα νεογνά χρειάστηκε να συνεχιστεί η συνταγογράφησης της τα ευρήματα δεν υποχώρησαν μέχρι και τον 30^ο μήνα ζωής.¹⁵⁵ Η φουροσεμίδη μέσω της πειραματικής διήθησης φτάνει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και από εκεί στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Εδώ, το νάτριο και το χλώριο επανααρροφώνται μέσω του διαύλου Na-K-2Cl. Η φουροσεμίδη μπλοκάρει την περιοχή του χλωρίου στο δίαυλο, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της επαναρρόφησης νατρίου και χλωρίου και τελικά, νατριούρηση. Η επαναρρόφηση ασβεστίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, είναι παθητική και εξαρτώμενη από τη θετική διεπιθηλιακή κλίση που δημιουργείται από τη μεταφορά νατρίου και χλωρίου. Έτσι, η αναστολή της επαναρρόφησης Na από τη φουροσεμίδη οδηγεί όχι μόνο σε νατριούρηση αλλά και σε υπερασβεστιουρία.¹⁷⁴ Νεφρασβέστωση έχει διαγνωσθεί και ανεξάρτητα από τη χορήγηση φουροσεμίδης^{156,158,159,175}, ενώ ειδικά για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες η εμφάνιση της είναι ανεξάρτητη από τη χορήγηση διουρητικών.¹⁵⁷ Σύμφωνα με τους Short και συν. επειδή η φουροσεμίδη χορηγείται σε πρόωρα με βαριά γενική κατάσταση, η άποψη πως η υπερασβεστιουρία που αυτή προκαλεί είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας νεφρασβέστωσης, πιθανόν υπεραπλουστεύει την πολυπλοκότητα των αληθινών προδιαθεσικών παραγόντων.¹⁵⁶

Μεθυλοξανθίνες: η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη (μεθυλοξανθίνες) χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στην άπνοια της προωρότητας. Προκαλούν υπερασβεστιουρία και έχουν θεωρηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας στην εμφάνιση νεφρασβέστωσης.¹⁵⁷ Σε μελέτη των Zanardo και συν. μελετήθηκαν 20 πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε είτε θεοφυλλίνη είτε καφεΐνη λόγω ΣΑΔ ή απνοιών. Και στις δύο ομάδες διαπιστώθηκε υπερασβεστιουρία ενώ, η αύξηση του ασβεστίου στα ούρα ήταν δεκαπλάσια έως και δεκαπενταπλάσια στην ομάδα της θεοφυλλίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.¹⁷⁶ Σε μελέτη των Naseri και συν. δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα προώρων με και χωρίς νεφρασβέστωση ως προς τη χορήγηση μεθυλοξανθινών.¹⁷⁵

Γλυκοκορτικοειδή: τα γλυκοκορτικοειδή και κυρίως η δεξαμεθαζόνη χορηγούνται σε χρόνια πνευμονική νόσο. Συσχέτιση της δεξαμεθαζόνης με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση

έχει γίνει σε μελέτες των Narendra et al, Schell-Feith et al. και Cranefield et al.^{159,177,178} Αντίθετα, σε μελέτη 31 προώρων ΒΓ <1500g που έλαβαν δεξαμεθαζόνη δεν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα νεφρασβέστωσης, παρά αυξημένη αποβολή φωσφόρου και δυνητικά αυξημένος κίνδυνος για οστεοπενία της προωρότητας.¹⁷⁹

Βιταμίνη D: αναφέρονται τρεις περιπτώσεις βρεφών 2 έως 4 μηνών και δύο μεγαλύτερων των έξι μηνών με υπερδοσολογία βιταμίνης D (30.000-60.000)IU/ημέρα που οδήγησε σε υπερασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία, υπερασβεστιουρία και μυελική νεφρασβέστωση.^{180,181} Δεν υπάρχουν ανάλογα βιβλιογραφικά δεδομένα που να αφορούν είτε πρόωρα είτε τελειόμηνα νεογνά.

Για την πρόληψη της ραχίτιδας λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας, Διατροφής, European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), συστήνει χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D μέχρι και 800-1000IU/ημέρα¹⁸², ενώ πρόσφατα η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία, American academy of pediatrics (AAP), συστήνει τις 400IU/ημέρα και παρακολούθηση.¹⁸³ Η περίσσεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία. Μέχρι τώρα δεν έχει συσχετιστεί η νεφρασβέστωση ούτε με αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D ούτε με τα επίπεδα της 1,25(OH)2vitD3 στο πλάσμα.^{156,157}

Νεφροτοξικά αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη): Σε μελέτη τελειόμηνων νεογνών που λάμβαναν αμικασίνη(10), γενταμυκίνη(9) και νετιλμικίνη(10) διαπιστώθηκε υπερασβεστιουρία με αύξηση του πηλίκου UCa/UCr μέχρι και δύο ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.¹⁸⁴ Οι Narendra και συν. συσχέτισαν τη νεφρασβέστωση με τη χορήγηση γενταμυκίνης και βανκομυκίνης, κυρίως με τον αριθμό των δόσεων και τη διάρκεια της θεραπείας με γενταμυκίνη. Η συγχορήγηση των φαρμάκων δε βοηθούσε στο να μελετηθεί χωριστά η δράση του καθενός.¹⁵⁹

Παράγοντες που αναστέλλουν τη νεφρασβέστωση

κιτρικά: τα κιτρικά είναι ένας ακόμα χηλικός παράγοντας που σχηματίζει λίθους με το ασβέστιο, πολύ πιο ευδιάλυτους από το οξαλικό και το φωσφορικό ασβέστιο και ταυτόχρονα αναστέλλει τη διαδικασία σχηματισμού κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου. Η εξωγενής χορήγηση κιτρικών αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία σε παιδιά και ενήλικες με νεφρολιθίαση. Σε μια τυχαία ελεγχόμενη μελέτη 69 προώρων <32 εβδομάδων των Feith και συν., διαπιστώθηκε πως η χορήγηση κιτρικού νατρίου (0,52mmol/kg/ημέρα) από το τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής μέχρι τη ΔΗ40 εβδομάδων είναι ασφαλής, αυξάνει την

απέκκριση των κιτρικών στα ούρα και μειώνει το λόγο ασβεστίου προς οξαλικά στα ούρα, όμως δε μειώνει τη συχνότητα της νεφρασβέστωσης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁸⁵ Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να υπάρξουν οριστικά αποτελέσματα. Η υποκιτρουρία μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για νεφρασβέστωση σε πρόωρα πολύ χαμηλού ΒΓ <1000g.¹⁶⁰ Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός που ευθύνεται για τη χαμηλή αποβολή κιτρικών στα πρόωρα. Η εκσεσημασμένη μεταβολική οξέωση θα μπορούσε να είναι μία πιθανή εξήγηση, όπως και η κλινική κατάσταση, θρεπτικοί ή και φαρμακευτικοί παράγοντες.^{157,160} Σε μελέτη των White και συν. το 2005, σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, διαπιστώθηκε πως στα τελειόμηνα ο λόγος κιτρικών προς κρεατινίνη παρουσιάζει μεγάλο εύρος, αλλά εντός των φυσιολογικών τιμών, ενώ τα πρόωρα φτάνουν τις κατώτερες φυσιολογικές τιμές στη ΔΗ40εβδομάδων. Αυτό τα καθιστά ακόμα πιο ευάλωτα σε παράγοντες που προάγουν τη νεφρασβέστωση. Παρόλα αυτά, ο χαμηλός λόγος των κιτρικών προς τα οξαλικά δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με νεφρασβέστωση.¹⁸⁶

μαγνήσιο: το μαγνήσιο σχηματίζει λίθους με τα οξαλικά που είναι πιο ευδιάλυτοι από του οξαλικού ασβεστίου. Αύξηση της χορηγούμενης με τη δίαιτα ποσότητας μαγνησίου σε θηλυκά ποντίκια δεν επηρέασε το ποσοστό νεφρασβέστωσης.¹⁸⁷ Δεν έχει όμως μελετηθεί ο ρόλος του στη νεφρασβέστωση στα πρόωρα.

μακρομόρια που αναστέλλουν το σχηματισμό λίθων: η οστεοποντίνη είναι μία όξινη γλυκοπρωτεΐνη, συστατικό των οστών που προλαμβάνει τη νεφρασβέστωση και τη νεφρολιθίαση αναστέλλοντας την αύξηση και τη συγκέντρωση των κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου μέσα στον αυλό. Η συγκέντρωσή της στα ούρα, τόσο στα πρόωρα όσο όμως και στα τελειόμηνα νεογνά, είναι μικρότερη από τη συγκέντρωσή της στα ούρα ενηλίκων.¹⁸⁸ Το αν η χαμηλή αυτή συγκέντρωση στα ούρα μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση νεφρασβέστωσης είναι αντικείμενο που πρέπει να διερευνηθεί. Το υαλουρονικό είναι ένα μακρομόριο δεσμευτικό κρυστάλλων. Τόσο το υαλουρονικό όσο και η οστεοποντίνη, εκφράζεται στη μεμβράνη των υπό ωρίμανση κυττάρων των άπω εσπειραμένων σωληναρίων στη διάρκεια της νεφρογένεσης. Στα πρόωρα υπάρχει υπερκορεσμός τόσο σε ασβέστιο όσο και σε βιταμίνη D λόγω της δίαιτας, χαμηλά κιτρικά και λήψη φουροσεμίδης, παράγοντες που ευνοούν την κρυσταλλοποίηση στα ούρα. Η ελαττωμένη έκφραση του υαλουρονικού και της οστεοποντίνης στα ανώριμα άπω εσπειραμένα σωληνάκια προάγει τη νεφρασβέστωση στα πρόωρα, υποδεικνύοντας πως αυτός ο ισχυρά δεσμευτικός φαινότυπος παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των κρυστάλλων.¹⁸⁹

Διάγνωση

Η νεφρασβέστωση δε δίνει κλινική σημειολογία και συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα στον τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο των προώρων.

Απεικονιστικές μέθοδοι

Νεφρασβεστώσεις απεικονίζονται με την απλή ακτινογραφία, με το υπερηχογράφημα νεφρών, ultrasound scan (US) και με την αξονική τομογραφία, computer tomography (CT). Στην απλή ακτινογραφία δεν είναι όλοι οι λίθοι ακτινοσκοικοί. Λίθοι οξαλικού ασβεστίου και φωσφορικού ασβεστίου έχουν υψηλή ευκρίνεια. Μία απλή ακτινογραφία κοιλίας δε βοηθά ιδιαίτερα, αφού μόνο η ύπαρξη υπερηχοϊκών πυραμίδων με οπίσθιο ακουστικό παράθυρο είναι αποδεικτικό σημείο νεφρασβέστωσης. Απαιτούνται πολλαπλές επαβεστώσεις για να διαγνωσθεί νεφρασβέστωση με απλή ακτινογραφία.¹⁹⁰ Το υπερηχογράφημα υπερέχει αυτής ως προς την ευαισθησία, ενώ δεν έχει καθόλου ακτινοβολία.

Λίθοι οποιασδήποτε σύστασης, εκτός των φαρμακευτικών (σουλφαδιαζίνη, κεφτριαζόνη) και ουσιών (πρωτεΐνες), έχουν στοιχεία που τις διαφοροποιούν ως προς την ηχογένεια και τη σκίαση στο υπερηχογράφημα. Άλλα πλεονεκτήματα των υπερήχων είναι η ευκολία στην πρόσβασή του, η έλλειψη ακτινοβολίας, το χαμηλό κόστος, η άμεση απεικόνιση της υδρονέφρωσης καθώς, και η ικανότητα να απεικονίσει κάποιες ανατομικές ανωμαλίες.¹⁹⁰

Να επισημανθεί πως μικρού μεγέθους λίθοι δεν απεικονίζονται και δεν μετρώνται παρά μόνο με την αξονική τομογραφία. Οι μικρότεροι λίθοι που μπορούν να απεικονιστούν υπερηχογραφικά, φτάνουν το 1,5-2mm σε διάμετρο, αλλά αυτό εξαρτάται και από την ικανότητα και την πείρα, μεταξύ των ακτινολόγων. Σε μελέτη των Schell-Feith και συν. διαπιστώθηκε πως η επαναληψιμότητα του υπερηχογραφήματος στον ίδιο απεικονιστή (intraobserver) στη διάγνωση της νεφρασβέστωσης ήταν υψηλή (kappa 0.84), ενώ ανάμεσα σε διαφορετικούς απεικονιστές (Interobserver) μέτρια (kappa 0,46), με το οποίο συμφωνεί και η μελέτη των Cheidde και συν.^{191,192} Σύγκριση των δύο απεικονιστικών μεθόδων, υπερηχογραφήματος και αξονικής, σε κουνέλια από τους Cramer και συν. έδειξε υψηλότερη ευαισθησία των υπερήχων (96% έναντι 64%) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα της αξονικής (96% έναντι 85%). Συμπερασματικά, όλες οι ηχογενείς περιοχές που βρίσκονται στον υπέρηχο δεν είναι στοιχεία νεφρασβέστωσης.¹⁹³ Υπάρχουν μελετητές που υποστηρίζουν πως για την ακριβή διάγνωση της νεφρασβέστωσης πρέπει να γίνεται

συνδυασμός των απεικονιστικών μεθόδων, ειδικά όταν η αιτιολογία της οφείλεται σε μεταβολικό νόσημα.¹⁹²

Παρόλα αυτά, η υψηλής ευκρίνειας υπερηχοτομογραφία εξακολουθεί να αποτελεί την πρώτη διαγνωστική επιλογή σε νεογνά και παιδιά με υποψία λίθων ή νεφρασβέστωσης τόσο για την ανίχνευση όσο και για την παρακολούθηση της νόσου. Η νόσος κατατάσσεται ανάλογα με την ανατομική περιοχή που ανευρίσκεται. Η μυελική νεφρασβέστωση πρέπει να διακριθεί είτε από τη φλοιώδη (οξεία φλοιώδης νέκρωση, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα), είτε από τη διάχυτη και χωρίζεται σε τρεις υπότυπους ανάλογα με το βαθμό της. Φυσιολογικά, ο μυελός είναι υποηχοϊκός σε σχέση με το φλοιό. Η νεφρασβέστωση διακρίνεται ως αυξημένη ηχογένεια σε περιοχές του μυελού.^{190,194} Αρχικά, οι εναποθέσεις ασβεστίου διακρίνονται ως υπερηχογενής παρυφή στην περιφέρεια των πυραμίδων με ηχοδιαφανές κέντρο. Όσο προχωράει η διαδικασία όλη η μυελική πυραμίδα γίνεται ηχογενής.¹⁹² Οι κοινώς αποδεκτές εικόνες της είναι είτε ως λευκές κηλίδες ή ως λευκά στίγματα.^{191,195} (εικόνα 17) Στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα, υπάρχουν κλινικές οντότητες οι οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από τη νεφρασβέστωση. Η μία είναι οι εναποθέσεις της πρωτεΐνης Tamm-Horsfall στους νεφρικούς κάλυκες που συνήθως συνοδεύονται από ολιγουρία. Παρόλα αυτά, εξαφανίζονται σε 1-2 εβδομάδες και στον επανέλεγχο οι νεφροί είναι φυσιολογικοί.^{190,194} Άλλα αίτια που δείχνουν αυξημένη ηχογένεια στη νεφρική μυελική χώρα στα πρόωρα είναι η καντιντίαση, η λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό, η νεογνική μορφή της πολυκυστικής νόσου, η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας.¹⁹¹ Να σημειωθεί πως η ηχογένεια του νεφρικού φλοιού είναι αυξημένη στα νεογνά καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση της νεφρασβέστωσης κάποιες εβδομάδες αργότερα, όταν η παρυφή της φλοιϊκής επασβέστωσης γίνεται ορατή.¹⁹⁰



Εικόνα 17 Υπερηχογενείς εστίες στο μυελό στον ΔΕ νεφρό (Προσωπικό αρχείο κ.Παπαδοπούλου Φρ.)

Εξέλιξη ευρημάτων στον υπέρηχο

Παραμονή ευρημάτων: στην πλειονότητα των περιστατικών τα ευρήματα υποχωρούν στη διάρκεια των πρώτων ετών ζωής. Σε 11 πρόωρα με νεφρασβέστωση σε επανέλεγχο σε ηλικία 4 με 5 ετών, τα 4 είχαν στοιχεία νεφρασβέστωσης¹⁹⁶, στη μελέτη των Horre και συν. 4/16 πρόωρα κάτω των 37 εβδομάδων είχαν ευρήματα στον επανέλεγχο στα 3 με 6 έτη¹⁵⁸, ενώ σε 3 από τα 12 στη μελέτη της Porter και συν. η νεφρασβέστωση παρέμενε στα 5 με 7 έτη.¹⁶¹ Δύο είναι οι μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών που κατέγραψαν την παραμονή των ευρημάτων στη νηπιακή ηλικία. Η πρώτη σε 201 πρόωρα ΗΚ < 32 εβδομάδων, έδειξε πως ύπαρξη νεφρασβέστωσης στην τελειόμηνη ηλικία (ΔΗ 40 εβδομάδων), αυξάνει τις πιθανότητες να παραμείνει ως τους 15 μήνες ζωής κατά 34%, και στους 30 μήνες ζωής κατά 15%.¹⁹⁷ Στη δεύτερη σε 74 πρώην πρόωρα που επανεξετάστηκαν στα 6 με 7 έτη ευρήματα βρέθηκαν στο 10% των νεογνών.¹⁶²

Τα πιθανά αίτια παραμονής των απεικονιστικών ευρημάτων σε έναν αριθμό ασθενών δεν έχει σαφώς διευκρινισθεί. Η χρόνια πνευμονική νόσος φαίνεται να συνδέεται όχι μόνο με την εκδήλωση νεφρασβέστωσης αλλά και με την παραμονή της μέχρι τουλάχιστον τα 2 έτη.¹⁹⁸ Πιθανόν, η συνοδός αναπνευστική οξέωση να αντανακλά συμμετοχή της οξεοβασικής μη-ισορροπίας στην παράταση της κατάστασης. Η αναγκαία μεν, παρατεταμένη δε, χορήγηση φουροσεμίδης συμβάλλει στην επιμονή των ευρημάτων μέχρι και τους 30 μήνες ζωής.¹⁵⁵

Απώτερες επιπτώσεις

Νεφρολιθίαση: αναφέρονται σπάνια περιστατικά ουρολιθίασης σε πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση.¹⁹⁶ Σε μεγάλη προοπτική μελέτη των Feith και συν. κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε νεφρασβέστωση μέχρι τα δύο έτη παρακολούθησης.¹⁹⁷

Αιματοουρία: δεν αποτελεί εύρημα της νεφρασβέστωσης, αλλά της νεφρολιθίασης.¹⁹⁷

Ουρολοίμωξη: η ύπαρξη νεφρασβέστωσης δε φαίνεται να σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση ουρολοίμωξης.^{158,197}

Αρτηριακή υπέρταση: το χαμηλό βάρος γέννησης συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο¹⁹⁹ και στα πλαίσια αυτού και με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε μεγαλύτερες ηλικίες.^{200,201} Σε δύο ομάδες πρώην πρόωρων με και χωρίς νεφρασβέστωση που επανεξετάστηκαν στα 6 με 7 έτη, μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και δεν βρέθηκε να

υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της. Να σημειωθεί όμως, πως ήταν υψηλότερη από την αναμενόμενη για υγιή παιδιά ίδιας ηλικίας.¹⁶²

Μέγεθος νεφρών: πρόωρα κάτω των 32 εβδομάδων έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν μικρότερο μέγεθος νεφρών και νεφρική δυσλειτουργία στην ενήλικη ζωή.⁴⁰ Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την παρουσία ή όχι νεφρασβέστωσης.^{161,162,191}

Σπειραματική λειτουργία: το σημαντικότερο ερώτημα είναι αν τελικά επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία, λάμβανοντας πάντα υπόψη πως η ομάδα των προώρων εκτίθεται στη διάρκεια της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής σε παράγοντες που δυνητικά βλάπτουν τη λειτουργία των νεφρών, όπως η υποξία, η υποογκαιμία, η σήψη, τα νεφροτοξικά φάρμακα.

Στις μελέτες των Short και συν. και Narendra και συν. καταγράφηκαν ως έμμεσοι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας στη νεογνική ηλικία οι τιμές της ουρίας και της κρεατινίνης ορού, και βρέθηκαν αυξημένες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αυτά τα ευρήματα υποχώρησαν μετά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες ζωής, όπου τελικά οι τιμές και στις δύο ομάδες δε διέφεραν, δείχνοντας φυσιολογική λειτουργία του σπειράματος.^{156,159}

Σε μελέτες 20, 14 και 16 νεογνών με νεφρασβέστωση αντίστοιχα, δε διαπιστώθηκε ελαττωμένη σπειραματική λειτουργία στη νηπιακή ηλικία,^{158,161,198} σε αντίθεση με τους Downing και συν., οι οποίοι στην ηλικία των 1 και 2 ετών βρήκαν ελαττωμένη την κάθαρση της κρεατινίνης στην ομάδα με νεφρασβέστωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στη νεογνική ηλικία.²⁰² Όλες οι μελέτες έγιναν σε μικρό αριθμό ασθενών.

Οι Schell-Feith και συν. μέτρησαν τη σπειραματική διήθηση (GFR) στο 1^ο και στο 2^ο έτος ζωής σε παιδιά γεννημένα πρόωρα ΗΚ <32 εβδομάδων με νεφρασβέστωση, τόσο με τον τύπο του Schwartz όσο και με τη κάθαρση ιουλίνης. Στην ηλικία των 2 ετών, 4 από τα 18 παιδιά είχαν μειωμένη GFR παίρνοντας ως τιμές αναφοράς τις φυσιολογικές τιμές για υγιή παιδιά αυτής της ηλικίας.¹⁹⁷ Το ίδιο δείγμα ασθενών μαζί με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου επανεξετάσθηκε στη σχολική ηλικία (7,5±1 έτη). Σε σύγκριση με υγιή παιδιά αντίστοιχης ηλικίας, σε ποσοστό 6% της ομάδας με νεφρασβέστωση καταγράφηκε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (GFR <85mL/min/1,73m²), ενώ κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των πρώην-προώρων χωρίς νεφρασβέστωση. Παρόλα αυτά, η μέση τιμή GFR ανάμεσα στις δύο ομάδες των πρώην-προώρων δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁶²

Συμπερασματικά, η νεφρασβέστωση φαίνεται να μην επηρεάζει μακροπρόθεσμα τη σπειραματική λειτουργία. Παρόλα αυτά, καταγράφεται μικρός αριθμός ασθενών με ελαττωμένη νεφρική σπειραματική διήθηση (GFR).

Σωληναριακή λειτουργία: Σε 20 νήπια με ιστορικό νεφρασβέστωσης στη νεογνική ηλικία και 20 μάρτυρες μετρήθηκε η ικανότητα οξινοποίησης των ούρων μετά από χορήγηση per os ακεταζολαμίδης και δε διαπιστώθηκε να επηρεάζεται η λειτουργία των άπω εσπειραμένων σωληναρίων. Η απέκκριση της β-2 μικροσφαιρίνης όμως ήταν αυξημένη στην ομάδα των ασθενών κατά την ηλικία επανελέγχου.¹⁹⁸ Η β2-μικροσφαιρίνη είναι μία χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που βρίσκεται στη μεμβράνη των εμπύρηνων κυττάρων των θηλαστικών. Διηθείται ελεύθερα απο το σπείραμα, το μεγαλύτερο ποσοστό επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια κι έτσι, μικρό ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

Οι Horpe και συν. δεν διαπίστωσαν οξέωση κατά την επανεκτίμηση πρώην προώρων με νεφρασβέστωση στα 3 με 6 έτη.¹⁵⁸ Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα στη μελέτη των Downing και συν., στα 1 και 2 έτη, όπου στο τεστ ακεταζολαμίδης η οξειδωτική ικανότητα ήταν επηρεασμένη στα νεογνά με νεφρασβέστωση συγκριτικά με τα νεογνά χωρίς νεφρασβέστωση.²⁰² Ελαττωμένα επίπεδα διττανθρακικών με φυσιολογικό pH και ελαττωμένο pCO₂, δηλαδή αντιρρυθμιστική μεταβολική αλκάλωση διαπιστώθηκε στον επανέλεγχο προώρων με νεφρασβέστωση σε ηλικία 1 και 2 ετών.¹⁹⁷ Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω η μεταβολική αλκάλωση που παρατηρήθηκε φαίνεται να οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργικότητας των άπω εσπειραμένων σωληναρίων παρά σε βλάβη της λειτουργικότητας των εγγύς.

Όπου μετρήθηκε η ικανότητα για συμπύκνωση των ούρων μέσω της ωσμωτικότητας δεν βρέθηκε αυτή να επηρεάζεται.^{158,162} Μόνο σε μία μελέτη προώρων με νεφρασβέστωση που επανεξετάστηκαν στους 12 και στους 24 μήνες ζωής, βρέθηκε μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων σε 4 από 28 ασθενείς στο 1^ο έτος και σε 3 από 21 στο 2^ο έτος ζωής.¹⁹⁷ Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει σε παιδιά και εφήβους με υπερασβεστιουρία και ουρολιθίαση ή αιματουρία.²⁰³

Η μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου διορθωμένη ως προς το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, tubular maximum of phosphate reabsorption corrected for glomerular filtration rate (TmP/GFR), χρησιμοποιείται ως δείκτης της σωληναριακής λειτουργίας και ειδικότερα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Σε μελέτη 20 νηπίων με ιστορικό νεφρασβέστωσης δε φαίνεται να επηρεάζεται.¹⁹⁸ Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα είναι η μελέτη 83 πρώην προώρων με νεφρασβέστωση των Schell-Feith και συν., όπου στο 1ο και 2ο χρόνο ζωής οι μετρήσεις της TmP/GFR ήταν σύμφωνες με τα ορισμένα ως φυσιολογικά για την ηλικία όρια.¹⁹⁷ Η ίδια ομάδα στην ηλικία των 6 με 7 ετών επανελέγχθηκε μαζί με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Η σωληναριακή επαναρρόφηση του

φωσφόρου (tubular reabsorption of phosphate) TRP βρέθηκε χαμηλότερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στα παιδιά με νεφρασβέστωση συγκριτικά με τα παιδιά χωρίς νεφρασβέστωση. Παρόλα αυτά, οι τιμές φωσφόρου πλάσματος ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών για την ηλικία και στις δύο ομάδες. Με βάση τα παραπάνω η ενοχοποίηση της χαμηλής TRP αμφισβητείται.¹⁶² Οι Jones και συν. σε 11 πρώην πρόωρα με νεφρασβέστωση διαπίστωσαν χαμηλή μέση τιμή TmP/GFR στην ηλικία των 4 με 5 χρόνων σε σχέση με τις υπάρχουσες φυσιολογικές τιμές.¹⁹⁶ Μέτρηση της TmP/GFR στην ομάδα ελέγχου δεν έγινε ούτε από τους Porter και συν. όπου 2 από 14 πρώην πρόωρα στα 6 με 7 έτη είχαν χαμηλή TmP/GFR και παράλληλα αυξημένο πηλίκιο β2 μικροσφαιρίνης προς κρεατινίνη, υποδεικνύοντας πιθανή σωληναριακή δυσλειτουργία.¹⁶¹ Χαμηλή τιμή TmP/GFR καταγράφηκε και από τους Downing και συν. στην ομάδα που είχε λάβει φουροσεμίδη και εμφάνισε νεφρασβέστωση.

Με τις μέχρι τώρα μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις πως μπορεί να επηρεάζεται μακροπρόθεσμα η ικανότητα οξείδωσης των ούρων και πιθανόν και η TmP/GFR, άρα η λειτουργία τόσο των εγγύς όσο και των άπω εσπειραμένων σωληναρίων.

Υπερασβεστιουρία: η ανεύρεση υπερασβεστιουρίας σε πρόωρα με νεφρασβέστωση σε μεγαλύτερες ηλικίες-νηπιακή, παιδική-είναι συχνό εύρημα. Εννέα από τα 41 παιδιά με νεφρασβέστωση κατά τη νεογνική ηλικία βρέθηκε να έχουν υπερασβεστιουρία στα 7,5 έτη που έγινε κλινικοεργαστηριακός επανέλεγχος, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.¹⁶² Τα αποτελέσματα συμφωνούν και με μελέτες με μικρότερο αριθμό ασθενών (πίνακας 8).

Πίνακας 8: υπερασβεστιουρία σε πρώην πρόωρα με νεφρασβέστωση

	Ευρήματα	σχόλια
Saarela και συν.	αυξημένο U_{Ca}/U_{Cr} και U_{Ca}/U_{Na}	επανέλεγχος στα 4,5 έτη ¹⁹⁸
Downing	αυξημένο U_{Ca}/U_{Cr}	επανέλεγχος στα 1 με 2 έτη ²⁰²
Porter και συν.	αυξημένο U_{Ca}/U_{Cr}	επανέλεγχος στα 5-7 έτη ¹⁶¹

Παράλληλα, υπερασβεστιουρία παρατηρείται και σε πρώην πρόωρα χωρίς νεφρασβέστωση ή εξίσου στις ομάδες με και χωρίς νεφρασβέστωση.^{158,196} Η αύξηση στην απέκκριση του ασβεστίου δεν εξηγείται αποκλειστικά από την ύπαρξη νεφρασβέστωσης. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την απέκκριση του ασβεστίου όπως η ηλικία, η καθημερινή

πρόσληψη νατρίου ή οξέος, η υποφωσφαταιμία, η αύξηση των προσταγλανδινών. Το ασβεστίου ούρων 24 ωρου σε πρόωρα (Μ.Ο ηλικίας 8,3 έτη) ήταν υψηλότερο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συγκριτικά με τα τελειόμηνα παιδιά (Μ.Ο. ηλικίας 8,6 έτη).²⁰⁴ Δεν υπήρχαν σημαντικές διατροφικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, ενώ δεν υπήρχε και συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη διουρητικών στη νεογνική ηλικία και την ύπαρξη υπερασβεστιουρίας. Αντιθέτως, βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα γενταμυκίνης και την ύπαρξη υπερασβεστιουρίας.²⁰⁴ Μελέτες συσχετίζουν τη χορήγηση αμινογλυκοσίδης σε θεραπευτικές δόσεις με διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας.⁵⁴

Με βάση τα παραπάνω, αυξημένο ασβέστιο ούρων βρίσκεται γενικά σε πρώην πρόωρα στη νηπιακή ή παιδική ηλικία. Η νεφρασβέστωση αποτελεί ανεξάρτητο ή επιπρόσθετο παράγοντα, κάτι που ακόμα δεν έχει αποσαφηνισθεί.

Θεραπεία

Σε μελέτη των Schell-Feith και συν. χορηγήθηκαν άλατα κιτρικού νατρίου σε δόση 0,52mmol/kg/day, από τη δεύτερη εβδομάδα ζωής μέχρι και τη διορθωμένη ηλικία 40 εβδομάδων, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Βρέθηκε να αυξάνει η απέκκριση κιτρικών στα ούρα, και παράλληλα να μειώνεται το πηλίκο ασβεστίου προς κιτρικά. Η συχνότητα της νεφρασβέστωσης δε μειώθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.¹⁸⁵ Ίσως η χορήγηση κιτρικού καλίου ή μεγαλύτερης δόσης κιτρικού νατρίου να αποδειχθεί πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της νόσου.

Σε παιδιά με υπερασβεστιουρία η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών φαίνεται να οδηγεί σε ελάττωση της απέκκρισης ασβεστίου.²⁰⁵ Οι Knoll και συν. χορήγησαν υδροχλωθιαζίδη σε ποντίκια που είχαν εμφανίσει νεφρασβέστωση μετά από χορήγηση φουροσεμίδης. Φάνηκε πως από τη στιγμή που εγκαθίσταται η νεφρασβέστωση τα θειαζιδικά διουρητικά δεν έχουν καμία προστατευτική δράση, αν και ελαττώνουν το βαθμό της υπερασβεστιουρίας.²⁰⁶

Πρόληψη

Η χορήγηση φουροσεμίδης θεωρείται ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεφρασβέστωσης στα πρόωρα. Χορήγηση φουροσεμίδης

10mg/kgBΣ πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για νεφρασβέστωση κατά 48 φορές.¹⁷³ Πρέπει να χορηγείται με προσοχή στη δοσολογία και μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη.

Προσοχή πρέπει να δίνεται στην ισορροπημένη χορήγηση πρωτεϊνών, φωσφορικών, ασβεστίου και βιταμίνης D, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή αύξηση χωρίς επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή-σκοπός της μελέτης

Η νεφρασβέστωση στα νεογνά περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hufnagle το 1982, ως εναποθέσεις ασβεστίου στο νεφρικό παρέγχυμα και με μοναδικό αιτιολογικό παράγοντα τη χορήγηση φουροσεμίδης.¹⁵¹ Από τότε αποτελεί συχνό πρόβλημα στα πρόωρα ηλικίας κύησης (ΗΚ)<32 εβδομάδων και Βάρους Γέννησης (ΒΓ)<1500g, με συχνότητα που κυμαίνεται από 1,5 έως 64%.^{153-162,175,207} Η νεφρασβέστωση είναι αποτέλεσμα μη-ισορροπίας ανάμεσα σε παράγοντες που επάγουν (π.χ.οξαλικά) και αναστέλλουν (π.χ.κιτρικά) το σχηματισμό αλάτων και δυνητικά και λίθων.^{157,158,160,164,170,175,185} Τα ευρήματα συνήθως υποχωρούν στα πρώτα χρόνια ζωής. Μικρός είναι ο αριθμός των μελετών που έχουν γίνει μέχρι και την πρώτη παιδική ηλικία και σε κάποιες το ποσοστό παραμονής των ευρημάτων μέχρι τα 3 με 6 έτη φτάνει το 36%.^{158,161} Στη μεγαλύτερη μελέτη που έχει γίνει από τους Kist-Van Holthe και συν. σε 74 νεογνά με παρακολούθηση μέχρι την ηλικία των 7 ετών τα ευρήματα παρέμειναν σε ποσοστό 10% των ασθενών.¹⁶²

Η ωρίμανση της νεφρικής λειτουργίας συνεχίζεται και ολοκληρώνεται μέχρι την 34 με 36 εβδομάδα ζωής, με περίπου 60% των νεφρώνων να σχηματίζονται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Ο αριθμός των νεφρώνων υπολείπεται στα πρόωρα νεογνά, αλλά η ωρίμανση συνεχίζεται και μετά τη γέννηση, αν και η σπειραματογένεση φαίνεται να σταματά 40 ημέρες μετά.⁴¹ Υπάρχει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στην ενήλικη ζωή σε πρόωρα και σε χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνά, small for gestational age (SGA).²⁰⁸ Οποιοσδήποτε επιβλαβής εξωγενής παράγοντας επέμβει σε αυτό το κριτικό στάδιο ωρίμανσης των νεφρών, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμα μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η επίδραση της εμφάνισης νεφρασβέστωσης στα πρόωρα και οι πιθανές απώτερες επιδράσεις της στη νεφρική λειτουργία υπήρξαν αντικείμενο αρκετών μελετών. Οι περισσότερες από αυτές ήταν αναδρομικές, με μικρό αριθμό ασθενών και κάποιες δεν είχαν ομάδα ελέγχου.^{158,160,196,202} Δύο είναι οι προοπτικές μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών με μεγαλύτερη ηλικία επανελέγχου τα 4 και τα 7 έτη, στις οποίες φαίνεται να επηρεάζεται και η σπειραματική και η σωληναριακή λειτουργία.^{162,197}

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της νεφρικής σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας και η παράλληλη καταγραφή του μεγέθους των νεφρών, σε ηλικίες – σταθμούς για την αύξηση των βρεφών και μέχρι την ηλικία των 24 μηνών, σε νεογνά με νεφρασβέστωση συγκριτικά με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Υλικά – Μέθοδοι

Ερευνητική Μέθοδος (Δείγμα-Μέγεθος Δείγματος)

Πρόκειται για μια προοπτική ατομικών δεδομένων, αναλυτική έρευνα παρατήρησης (μελέτη Κοόρτης). Στη μελέτη περιελήφθησαν 107 πρόωρα νεογνά (ασθενείς n=63, μάρτυρες n=44), ΗΚ<36 εβδομάδων που νοσηλεύθηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και διαγνώστηκαν με νεφρασβέστωση στη διάρκεια 2,5 ετών, από τον Ιανουάριο 2006 μέχρι τον Ιούνιο 2008. Η MENN αποτελεί κέντρο αναφοράς για τα νεογέννητα στην περιφέρεια Ηπείρου. Ποσοστό τοκετών που πλησιάζει το 85% πραγματοποιείται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, ενώ νεογνά που γεννιούνται σε άλλο νοσοκομείο της περιφέρειας με προβλήματα κατά την περιγεννητική περίοδο διακομίζονται και νοσηλεύονται κατά την πλειοψηφία τους στη MENN. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν το θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, η ύπαρξη ή ανεύρεση συγγενών ανωμαλιών ή νόσου του νεφρικού παρεγχύματος και το ιστορικό περιγεννητικής ασφυξίας. Η εκτίμηση των παραπάνω κριτηρίων έγινε με τη λήψη ιστορικού και με τον απεικονιστικό έλεγχο. Σε οποιοδήποτε στάδιο της μελέτης γινόταν πιθανή η διάγνωση νεφρικής νόσου, ο ασθενής δεν συμπεριλαμβανόταν στο δείγμα.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής, όλα τα πρόωρα νεογνά μετά την έξοδο τους από τη MENN, παρακολουθούνται ανά τρίμηνο στα Εξωτερικά Ιατρεία Προώρων μέχρι το τέλος του 2^{ου} έτους ζωής. Στους επανελέγχους πραγματοποιείται και υπέρηχος νεφρών, στον 3^ο, 6^ο, 12^ο και 24^ο μήνα, ενώ ο πρώτος υπέρηχος γίνεται σε τελειόμηνη ηλικία, δηλαδή σε Διορθωμένη Ηλικία (ΔΗ) 40 εβδομάδων. Τα πρόωρα που διαγνώστηκαν με νεφρασβέστωση σε οποιαδήποτε ηλικία επανελέγχου περιελήφθησαν στη μελέτη ως ασθενείς. Ταυτόχρονα στις ίδιες ηλικίες, γινόταν λήψη ποσότητας αίματος και συλλογή δείγματος ούρων και αποστέλλονταν και τα δύο για βιοχημικό έλεγχο ηλεκτρολυτών και δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Για κάθε ασθενή έγινε στάθμιση μάρτυρα ως προς το φύλο, την ΗΚ και το ΒΓ μέσα στην ίδια περίοδο παρακολούθησης.

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με την ισχύουσα έκδοση της Διακήρυξης του Ελνσίνκι²⁰⁹ και σύμφωνα με τους κανόνες της επιτροπής Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι γονείς των ασθενών είχαν ενημερωθεί προφορικά και εγγράφως για το πρωτόκολλο παρακολούθησης και είχαν δώσει ενυπόγραφα την συγκατάθεσή τους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ή κατά την πρώτη επίσκεψη στα Εξωτερικά Ιατρεία.

Αναλυτικές Μέθοδοι

Σε όλα τα δείγματα (n=107) και σε όλες τις χρονικές περιόδους επανεξέτασης, έγινε αιμοληψία και ταυτόχρονη συλλογή δείγματος ούρων.

Δείγμα αίματος: 1-1,5cc ολικού αίματος και μέτρηση Ure, Cr, K, Na, Ca, P, Mg, UA ορού.

Δείγμα ούρων: η συλλογή έγινε ταυτόχρονα με την αιμοληψία, μετά από τουλάχιστον 3ωρη προηγηθείσα κένωση της κύστης (διαπιστωμένη με έλεγχο της πάνας ή με ψηλαφητικό έλεγχο της κύστης). Μετρήθηκαν Ure, Cr, K, Na, Ca, P, Mg, UA, κιτρικά και οξαλικά άλατα. Ο έλεγχος της Νεφρικής Σωληναριακής Λειτουργίας έγινε με υπολογισμό της κλασματικής απέκκρισης κάθε ουσίας (δηλαδή FeK, FeNa, FeP, FeUA, FeMg). Ο υπολογισμός έγινε με τον τύπο $Fe_x = \{(U_x/P_x)/(U_{Cr}/P_{Cr})\} \times 100$ όπου x η κάθε παράμετρος (π.χ. Na), U_x και P_x η συγκέντρωσή της στα ούρα και στον ορό αντίστοιχα και U_{Cr} και P_{Cr} , η συγκέντρωση της κρεατινίνης στα ούρα και στον ορό αντίστοιχα. Επίσης, σε κάθε δείγμα ούρων υπολογίστηκε το πηλίκο ασβεστίου προς την κρεατινίνη (UCa/UCr), οξαλικών προς την κρεατινίνη (Uox/UCr) καθώς και το πηλίκο της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου (P) προς τη σπειραματική διήθηση ($TmP/GFR = \{P_p - (U_p \times P_{Cr}/U_{Cr})\}$), όπου P_p και P_{Cr} , η συγκέντρωση φωσφόρου και κρεατινίνης στον ορό και U_p , U_{Cr} η συγκέντρωση στα ούρα, όλα σε mmol/L. Η αποβολή κιτρικών στα ούρα υπολογίστηκε με δύο πηλίκια, κιτρικά προς κρεατινίνη (U_{cit}/UCr) και ασβεστίου προς κιτρικά (UCa/U_{cit}), μέχρι την ηλικία-σταθμό των 6 μηνών και στις δυο ομάδες. Παράλληλα, εκτιμήθηκε η Νεφρική Σπειραματική Λειτουργία με υπολογισμό της υπολογιζόμενης σπειραματικής διήθησης, estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($mL/min/1,73m^2$) χρησιμοποιώντας τον τύπο του Schwartz $eGFR = k \times \text{ύψος}/PCr$, όπου k σταθερά (k=0,35 για τα πρόωρα μικρότερα του έτους, k=0,45 για μεγάλα πρόωρα (>35 εβδομάδων) κάτω του έτους, k=0,55 και για τις δύο ομάδες άνω του έτους.

Οι μετρήσεις των ηλεκτρολυτών τόσο στον ορό όσο και στα ούρα έγιναν με τους αυτόματους αναλυτές Olympus AU640TM και Olympus AU2700TM (Beckman Coulter, Inc., Brea CA) σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας. Επιβεβαίωση για τις τιμές Na, K, Ca έγινε με τη χρήση του αυτόματου αναλυτή Nova 10TM (Nova Biomedical Corporation, Waltham MA). Τα οξαλικά άλατα των ούρων μετρήθηκαν με φωτομετρική ενζυματική μέθοδο, χρησιμοποιώντας το Sigma Diagnostics kit, (St. Louis MO). Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην ενζυματική κατάλυση των οξαλικών από την οξαλική οξειδάση σε CO_2 και H_2O_2 και στη συνέχεια τη μέτρηση του παραγόμενου H_2O_2 κατά την οξείδωσή του σε H_2O . Αυτό γίνεται από την υπεροξειδάση παρουσία 3-μεθυλ-2-βενζοθιαζολινόνης (MBTH) και 3-διμεθυλαμινο-βενζοϊκού οξέος (DMAB) αποδίδοντας και μία χρωστική ουσία

η απορρόφηση της οποίας μετράται στο φάσμα των 590 nm και η ένταση του χρώματος είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα των οξαλικών. Τα κιτρικά μετρήθηκαν με UV ενζυματική μέθοδο χρησιμοποιώντας το kit από Boehringer Mannheim/R-Biopharm (Darmstadt, Γερμανία). Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην ενζυματική κατάλυση των κιτρικών από την κιτρική λυάση σε οξαλοοξικό οξύ και οξικό. Στη συνέχεια το οξαλοοξικό και το πυροσταφυλικό που προέρχεται από την αποκαρβοξυλίωσή του ανάγονται σε μηλικό και γαλακτικό παρουσία των αντίστοιχων αφυδρογονοσών ενζύμων (L-MDH και L-LDH) και την παράλληλη οξειδωση του NADH σε NAD⁺. Η ποσότητα του NADH που οξειδώνεται υπολογίζεται βάσει της απορρόφησης στο φάσμα των 340 nm και είναι στοιχειομετρικά ανάλογη της ποσότητας των κιτρικών. Η κρεατινίνη ορού μετρήθηκε με τροποποιημένη μέθοδο Jaffe, που είναι χρωματομετρική. Η μέθοδος κινητικής δύο σημείων βασίζεται στη μέτρηση του ερυθρο-πορτοκαλεού χρώματος του συμπλόκου που σχηματίζεται από την κρεατινίνη και το πικρικό οξύ σε αλκαλικό περιβάλλον. Η αύξηση της απορρόφησης στο φάσμα των 490 nm είναι ευθέως ανάλογη της περιεκτικότητας του δείγματος σε κρεατινίνη (Beckman coulter and Olympus Diagnostics, Brea, CA, USA).

Στην ίδια επίσκεψη, γινόταν παράλληλα υπερηχογράφημα νεφρών για ανεύρεση πιθανής νεφρασβέστωσης και εκτίμηση του μεγέθους των νεφρών, σε σύγκριση με προηγούμενη εξέταση. Το υπερηχογράφημα γινόταν από ειδικό παιδοακτινολόγο με μηχανήματα HDI Philips 5000 χρησιμοποιώντας γραμμική ή κυρτή κεφαλή μεγέθους 5 με 8MHz μεταφορέα(7MHz, Ιατρικά συστήματα Philips, Best, Ολλανδία). Ως νεφρασβέστωση, ορίστηκε η ύπαρξη φωτεινών αντανάκλασεων σε δύο λήψεις (επιμήκης και στην κάθετη), με ή χωρίς συνοδό ακουστικό παράθυρο. Στην επιμήκη λήψη, στη μέγιστη απόσταση έγινε μια μοναδική μέτρηση του μήκους των νεφρών με το νεογνό στην ύπτια θέση. Σε κάθε ασθενή γινόταν μέτρηση του μήκους (κεφαλή – πέλμα) και επαναπροσδιορισμός του μεγέθους των νεφρών για τυχόν αποκλίσεις. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, το z-score για το μήκος των νεφρών και το ύψος, από στοιχεία βασισμένα στους μάρτυρες.

Τα νεογνά κατά τη νοσηλεία τους στη MENN λάμβαναν είτε παρεντερική διατροφή είτε εντερική σίτιση (μητρικό γάλα, ή γάλα φόρμουλα είτε για πρόωρα είτε για τελειόμηνα, ανάλογα με την ΗΚ, ή μικτή διατροφή) ενώ για κάποιες μέρες λάμβαναν παράλληλα με τη σίτιση και παρεντερική διατροφή. Σε νεογνά με ΒΓ< 1500g η χορήγηση παρεντερικής ξεκινούσε από το 1^ο 24ωρο ζωής, ενώ η ελάχιστη εντερική σίτιση ξεκινούσε στο 1^ο 48ωρο εφόσον οι συνθήκες του νεογνού το επέτρεπαν. Τα χαρακτηριστικά στην ολική παρεντερική διατροφή, total parenteral nutrition (TPN), όπως η συγκέντρωση και το είδος των

χορηγούμενων αλάτων (Ca και P), καθώς και το είδος του χορηγούμενου γάλατος και τα χαρακτηριστικά του περιγράφονται παρακάτω: (πίνακας 9)

Πίνακας 9: Χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου ανάλογα με την ΗΚ στην TPN

ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ	Ca στην TPN (Ca/P:1,3-1,7)
<28 εβδομάδων	70-90mg/kg/24ωρο
28-31 εβδομάδων	60-80mg/kg/24ωρο
31-34 εβδομάδων	50-70mg/kg/24ωρο
> 34 εβδομάδων	40-60mg/kg/24ωρο

Ως προς τη χορήγηση γάλατος φόρμουλα, κριτήριο αποτελούσε η ΗΚ και το ΒΓ, όπως φαίνεται και παρακάτω:

ΗΚ < 34 εβδομάδες ή ΒΓ < 1800g	σίτιση με γάλα προώρων (Ca: 110 – 140 mg/100mL)
ΗΚ > 34 εβδομάδες ή ΒΓ > 1800g	σίτιση με γάλα τελειόμηνων (Ca: 45-60mg/100mL)

Σε όλα τα νεογνά καταγράφηκε η συνολική διάρκεια χορήγησης TPN και η ηλικία έναρξης στερεών τροφών.

Έγινε καταγραφή των φαρμάκων χορήγησης, όπως η φουροσεμίδη, η κορτιζόνη, θεοφυλλίνη (δόση και διάρκεια).

Στατιστική ανάλυση

Στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε ανάλυση μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures ANalysis Of VAriance, ANOVA) με χρήση του λογισμικού Startview™ (SAS Institute, Cary, NYC). Διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των νεογνών με νεφρασβέστωση και στην ομάδα ελέγχου για κάθε παράμετρο και για κάθε συγκεκριμένη περίοδο, ανεξάρτητα, εκτιμήθηκαν με εφαρμογή της ανάλυσης μεταβλητότητας μιας κατεύθυνσης (one-way ANalysis Of VAriance, ANOVA) και στη συνέχεια της κατά Fischer δοκιμασίας των ελαχίστων διαφορών (Fisher Protected Least Significant Difference, Fischer PLSD test). Για την ανάδειξη συσχέτισης του χρόνου εμφάνισης νεφρασβέστωσης με περιγεννητικούς παράγοντες (Πίνακας 10) ή/και με νεφρικές παραμέτρους (πίνακας 11,12) εφαρμόστηκε ανάλυση λογαριθμιστικής εξάρτησης (logistic regression analysis). Αρχικά, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ως προς κάθε μεταβλητή και στη συνέχεια όλες οι μεταβλητές με τιμή p (p-value), $p < 0,10$ συμπεριλήφθηκαν στη τελική ανάλυση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε

$p < 0,05$. Ο αριθμός των νεογνών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, επιλέχθηκε ώστε να επιτρέπει ένα ελάχιστο αριθμό 60 μετρήσεων για κάθε παράμετρο σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο μελέτης, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τις πιθανές απώλειες μονάδων του δείγματος κατά τη διάρκεια της μελέτης, βάσει της συσσωρευμένης πείρας από προηγούμενες μελέτες της κλινικής.²¹⁰ Αυτό το μέγεθος δείγματος θεωρείται ικανό να στοιχειοθετήσει διαφορά μέχρι 15% στις μελετώμενες παραμέτρους αίματος και ούρων καθώς και στο μέγεθος των νεφρών ανάμεσα στην ομάδα ασθενών και την ομάδα ελέγχου με δύναμη (power) $> 0,80$ σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$.²¹¹

Αποτελέσματα

Περιγραφικά δεδομένα δείγματος

Η μελέτη ξεκίνησε τον Ιανουάριο 2006 και ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο 2008 με συνολική διάρκεια 2,5 ετών. Στο παραπάνω χρονικό διάστημα εξήλθαν της MENN συνολικά 290 πρόωρα, ΗΚ 24 έως 36 εβδομάδων. Από αυτά 275 συνέχισαν την παρακολούθηση στο Εξωτερικό Ιατρείο Προώρων. Νεφρασβέστωση διαγνώσθηκε σε 67 από τα 275 νεογνά (24,36%). Οι γονείς 4 εκ των 67 παιδιών με νεφρασβέστωση αρνήθηκαν τη συνέχιση της παρακολούθησης στις καθορισμένες περιόδους και δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Συνολικά, 63 νεογνά με νεφρασβέστωση αποτέλεσαν την ομάδα ασθενών. Στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν πρόωρα νεογνά, τα οποία αντιστοιχήθηκαν ως προς την ΗΚ, το ΒΓ και το φύλο. Αυτά επιλέχθηκαν από τα υπόλοιπα 208 νεογνά που γεννήθηκαν την ίδια χρονική περίοδο και στα οποία δεν διαγνώσθηκε νεφρασβέστωση. Αντιστοίχιση με αναλογία 2:1 (ασθενείς έναντι μαρτύρων) έγινε σε κάποια νεογνά, ειδικά σε αυτά της ομάδας με ΗΚ<28 εβδομάδων, λόγω του μικρού αριθμού νεογνών που μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως μάρτυρες.

Στον πίνακα 10 περιγράφονται τα κύρια περιγεννητικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Ως προς τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία κατά την περιγεννητική περίοδο (αιμορραγία πλακούντα, πιθανή λοίμωξη μητέρας, Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας) δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Λήψη αλκοόλ από τη μητέρα προγεννητικά δεν είχε καταγραφεί στο ιστορικό οποιουδήποτε νεογνού.

Σχετικά με την παράμετρο διατροφή, TPN έλαβε παρόμοιο ποσοστό νεογνών και από τις δύο ομάδες και για παρόμοιο χρονικό διάστημα. Το ποσό των χορηγούμενων αλάτων ασβεστίου (Ca) και φωσφόρου (P) σχετιζότανε με την ΗΚ, τις συγκεντρώσεις Ca και P στον ορό και την τήρηση της αναλογίας Ca/P στο χορηγούμενο διάλυμα από 1,3 έως 1,7. Επτά νεογνά από κάθε ομάδα θήλασαν αποκλειστικά μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Η διάρκεια του θηλασμού και η εισαγωγή στερεών τροφών τόσο στα νεογνά σε αποκλειστικό μητρικό θηλασμό όσο και στα νεογνά σε μικτή διατροφή, δεν διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων. Η εισαγωγή των στερεών τροφών έγινε σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδογαστρεντερολογίας για τη σίτιση των βρεφών, χωρίς να αναφέρονται ιδιαίτερες διατροφικές αποκλίσεις από τους γονείς.

Τέλος, όσον αφορά στη λήψη φαρμακευτικών ουσιών, κανένα από τα νεογνά, είτε στην ομάδα των ασθενών είτε στην ομάδα ελέγχου, δεν έλαβε φουροσεμίδη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε τέσσερα μόνο περιστατικά, δύο από κάθε ομάδα, χορηγήθηκε φουροσεμίδη σε τριήμερο βραχύ σχήμα ως θεραπεία για παραμένοντα ανοιχτό αρτηριακό πόρο. Διουρητικά φάρμακα άλλων κατηγοριών δε χορηγήθηκαν. Πρόσθετα, σε νεογνά με κλινική εικόνα σήψης χορηγήθηκε αμπικιλίνη και νετιλμικίνη για 3 με 5 ημέρες, μέχρι τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιεργειών. Το ποσοστό σήψης δε διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Συνολικά, από τα 63 νεογνά με νεφρασβέστωση τα 45 διαγνώστηκαν κατά την πρώτη εξέταση σε διορθωμένη ηλικία ΔΗ40 εβδομάδων ενώ τα υπόλοιπα 18 στη δεύτερη προκαθορισμένη ηλικία επανέλεγχου, στους 3 μήνες ζωής. Συνολικά 400 μετρήσεις σε ορό και ούρα έγιναν στα 107 νεογέννητα (μέσος όρος 3,7 μετρήσεις/νεογνό) στη διάρκεια των 2,5 ετών. Σε κανένα χρονικό σημείο της μελέτης δε διαπιστώθηκε διαφορά ως προς το φύλο, την ΗΚ και το ΒΓ, ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και των μαρτύρων (πίνακας 11).

Νεφρασβέστωση ως υπερηχογραφικό εύρημα παρέμεινε σε έξι παιδιά στα δύο έτη. Αυτά τα έξι παιδιά και τα έξι από τα δεκαπέντε με νεφρασβέστωση στους 12 μήνες, που δεν είχαν προσκομισθεί για επανέλεγχο στους 24 μήνες, ζητήθηκε να έρθουν για νέα εξέταση στα 3 έτη. Από τα δώδεκα παιδιά προσήλθαν επτά, τα οποία και εξακολουθούσαν να έχουν ευρήματα νεφρασβέστωσης στο υπερηχογράφημα. Συνολικά, 51/58 (88%) παιδιά είχαν φυσιολογικό υπερηχογράφημα στον 3^ο χρόνο ζωής.

Νεφρική λειτουργία

Το σύνολο των παραμέτρων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας που μελετήθηκαν περιγράφονται στους πίνακες 12, 13 και 14.

Ως προς τη κρεατινίνη (Cr) ορού, δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με νεφρασβέστωση και στην ομάδα ελέγχου, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ελέγχου. Παρομοίως, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), ως δείκτης της σπειραματικής λειτουργίας, δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, σε οποιονδήποτε έλεγχο. Επισημαίνεται, όμως, πως υπολογίστηκε υψηλότερος στην ομάδα ελέγχου (97 ± 17 mL/min/1,73m²) έναντι της ομάδας των ασθενών (88 ± 13 mL/min/1,73m²) στους 24 μήνες ζωής χωρίς σημαντικότητα ($p=0,084$). Πρόσθετα, στους 24 μήνες ζωής, σε 9 ασθενείς με νεφρασβέστωση και τέσσερα παιδιά από την ομάδα ελέγχου βρέθηκε το eGFR <85

mL/min/1,73m², τιμή χαμηλότερη της κατώτερης φυσιολογικής για την ηλικία, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Πίνακας 10. Κύρια περιγραφικά δεδομένα του δείγματος της μελέτης.

Παράμετροι	Ομάδα νεφρασβέστωσης (N=63)	Ομάδα ελέγχου (N=44)
Βάρος Γέννησης (g)	1615±480	1651±430
Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)	31,8±3	31,9±2,2
Φύλο (άρρενες)	33 (52%)	23 (52%)
SGA¹	14	9
Προγεννητικά στεροειδή	21	14
Μητρικοί παράγοντες		
PROM²	9	6
Προεκλαμψία	2	3
Αιμορραγία/Αποκόλληση Πλακούντα	12	5
Χοριοαμνιονίτιδα	2	1
Ολική Παρεντερική Διατροφή³	10/15±4	7/14±4
Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας, στάδια III-IV	6	3
Επιφανειοδραστικός παράγοντας	8	6
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα >Ib⁴	2	1
Πιθανή λοίμωξη	41	31
Σήψη	9	4
Νεφρική δυσλειτουργία⁵	5	1
Φάρμακα		
Διουρητικά	2	2
Θεοφυλλίνη	5	2
Αμινογλυκοσίδες (> 3 ημέρες)	32	17
Ινδομεθακίνη	1	0
Υπασβεσταμία⁶	1	0
Υποφωσφαταιμία⁷	4	3

¹ SGA: Small for Gestational Age, Χαμηλού Βάρους Γέννησης για την Ηλικία Κύησης, ² PROM: Prolonged Rupture of Membranes, Παρατεταμένη Ρήξη Υμένων, ³ Αναγράφεται ο απόλυτος αριθμός των νεογνών και οι ημέρες χορήγησης ολικής παρεντερικής διατροφής, ⁴ Νεκρωτική εντεροκολίτιδα κατά σταδιοποίηση Bell, ⁵ Νεφρική δυσλειτουργία ορίστηκε η παρουσία κρεατινίνης ορού >1,3 mg/dl ή/και ολιγουρία (όγκος ούρων <1 ml/kg/h), ^{6,7} Υπασβεσταμία ορίστηκε τιμή ασβεστίου ορού <7,5 mg/dl και υποφωσφαταιμία τιμή φωσφόρου ορού <4 mg/dl σε περισσότερες από δύο διαδοχικές μετρήσεις.

Πίνακας 11. Αριθμός νεογνών στις δεδομένες χρονικές στιγμές μετρήσεων στις ομάδες νεφρασβέστωσης και ελέγχου, με διαστρωμάτωση ως προς την ηλικία κύησης.¹

Χρονική στιγμή	Ομάδα ασθενών	Ηλικία Κύησης	Ηλικία Κύησης	Ηλικία Κύησης	Συνολικά
		24–28 Εβδομάδες	28 ⁺¹ –32 Εβδομάδες	32 ⁺¹ –36 Εβδομάδες	
40 εβδομάδων	NC	10 (90%)	25 (92%)	15 (87%)	50 (90%)
	Control	6	16	12	34
3 μηνών	NC	9 (89%)	23 (87%)	16 (75%)	48 (83%)
	Control	5	19	15	39
6 μηνών	NC	10 (60%)	27 (67%)	15 (67%)	52 (65%)
	Control	6	18	15	39
12 μηνών	NC	11 (27%)	27 (29%)	17 (23%)	55 (27%)
	Control	5	16	10	31
24 μηνών	NC	8 (25%)	17 (17%)	7 (14%)	32 (19%)
	Control	4	10	6	20

NC: Nephrocalcinosis, Ομάδα νεφρασβέστωσης, Control, Ομάδα ελέγχου

Τα ως άνω δεδομένα αφορούν τον αριθμό των νεογνών. Στις παρενθέσεις παρατίθεται η εκατοστιαία αναλογία των νεογνών στα οποία έγιναν οι μετρήσεις ως προς τον αρχικό αριθμό των νεογνών της μελέτης στην κάθε υποομάδα:

¹ Ο αριθμός των νεογνών στις διαφορετικές υποομάδες Ηλικίας Κύησης (Η.Κ.) στις ομάδες νεφρασβέστωσης και ελέγχου, είναι: Η.Κ.: 24–28 εβδομάδες: N=12, και N=6, αντίστοιχα, Η.Κ.: 28⁺¹–32 εβδομάδες: N=30, και N=21, αντίστοιχα, Η.Κ.: 32⁺¹–36 εβδομάδες: N=21, και N=17, αντίστοιχα.

Σχετικά με τις μετρήσεις των υπόλοιπων μελετώμενων δεικτών πειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας στην ηλικία των τριών και των έξι μηνών η μέση τιμή των UCa/UCr, FeK και FeUA ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της νεφρασβέστωσης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$ στους 3 μήνες και $p < 0,01$ στους 6 μήνες για την UCa/UCr, $p < 0,05$ για την FeK και $p < 0,01$ για την FeUa, αντίστοιχα). Η διαφορά ως προς τις UCa/UCr και FeUA παρατηρήθηκε και στον επανέλεγχο των 12 μηνών ($p < 0,05$). Επιπρόσθετα, στα χρονικά σημεία ελέγχου των κιτρικών αλάτων στα ούρα, δηλαδή σε ΔΗ 40 εβδομάδων, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες ο λόγος UCa/UCit ήταν σταθερά, στατιστικά σημαντικά αυξημένος στην ομάδα των ασθενών ως προς την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$ για ΔΗ40 εβδομάδες και στους 6 μήνες, $p < 0,01$ στους 3 μήνες) ενώ δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά για τις Uox/UCr και UCit/UCr (πίνακας 14). Από το 1^ο έτος ζωής και μετά, στο σύνολο των μετρήσεων των μελετώμενων δεικτών πειραματικής και

σωληναριακής λειτουργίας δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου.

Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών που αναλύθηκαν πιο πάνω δεν μεταβλήθηκε όταν μελετήθηκε αποκλειστικά η ομάδα που εμφάνισε νεφρασβέστωση πρώιμα, δηλαδή σε ΔΗ40 εβδομάδων (n=45). Σε μία ανάλυση επιμέρους υποομάδων, τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης ως προς την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA) με νεφρασβέστωση (n=14, Μέση Ηλικία Κύησης (ΜΗΚ), 31,9±3 εβδομάδες) μελετήθηκαν συγκριτικά με τα κανονικού βάρους γέννησης ως προς την ηλικία κύησης (appropriate for gestational age, AGA) με νεφρασβέστωση (n=49, ΜΗΚ 32,2±3 εβδομάδες). Για οποιαδήποτε παράμετρο νεφρικής λειτουργίας και για οποιοδήποτε χρόνο επανελέγχου στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν.

Πίνακας 12. Δείκτες νεφρικής, σωληναριακής και σπειραματικής λειτουργίας στα νεογνά των ομάδων νεφρασβέστωσης και ελέγχου στις δεδομένες χρονικές στιγμές μετρήσεων.

Χρονική στιγμή	Ομάδα	N	Scr (mg/dl)	eGFR (ml/min)	UCa/UCr (mg/mg)
40 εβδομάδων	NC	50	0,44±0,08	44±12	0,58±0,5
	Control	34	0,45±0,05	46±8	0,42±0,2
3 μηνών	NC	48	0,43±0,04	47±11	0,47±0,3*
	Control	39	0,42±0,05	49±14	0,32±0,2
6 μηνών	NC	52	0,44±0,06	55±11	0,40±0,3**
	Control	39	0,44±0,02	55±11	0,22±0,14
12 μηνών	NC	55	0,48±0,07	62±13	0,28±0,19*
	Control	31	0,48±0,05	56±10	0,18±0,12
24 μηνών	NC	32	0,50±0,04	88±13***	0,16±0,08
	Control	20	0,48±0,05	96±17	0,15±0,11

Scr: Serum creatinine, κρεατινίνη ορού, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, UCa/UCr: λόγος ασβεστίου προς κρεατινίνη ούρων,

NC: Nephrocalcinosis, Ομάδα νεφρασβέστωσης, Control, Ομάδα ελέγχου.

Απόδοση τιμών ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

*p<0,05; **p<0,01 *** p = 0,084 στη διαφορά των μέσων όρων μεταξύ των ομάδων νεφρασβέστωσης και ελέγχου (t-test).

Πίνακας 13. Δείκτες νεφρικής, σωληναριακής και σπειραματικής λειτουργίας στα νεογνά των ομάδων νεφρασβέστωσης και ελέγχου στις δεδομένες χρονικές στιγμές μετρήσεων.

Χρονική στιγμή	Ομάδα	N	FENa (%)	FEK (%)	FEUA (%)	FEMg (%)	FEP (%)	TmP / GFR
40 εβδομάδων	NC	50	0,4±0,4	18±8	35±16	5,1±2	12±11	5,7±0,7
	Control	34	0,5±0,5	17±7	29±15	4,6±2	13±12	5,7±1,1
3 μηνών	NC	48	0,4 ± 0,3	21± 12*	34±13**	6,2±3	13±6	5,8±0,6
	Control	39	0,4±0,4	14 ± 9	25±11	5,1±2	12±9	5,8±0,7
6 μηνών	NC	52	0,3±0,2	24± 12*	22±7**	6,0±4	12,3±7	5,8±0,6
	Control	39	0,3 ± 0,4	16±14	15±5	4,5±3	11±5	5,7±0,4
12 μηνών	NC	55	0,3±0,7	23±12	19±7*	4,7±2	15±5	5,1±0,7
	Control	31	0,5±0,3	19±10	14±7	4,9±4	16±4	4,9±1,3
24 μηνών	NC	32	0,4±0,4	16 ± 11	16±6	3,8±2	13±5	4,7±0,4
	Control	20	0,6±0,4	14±4	14±4	5,0±2	13 ± 4	4,4±0,5

FE: Fractional excretion, κλασματική απέκκριση, Na: Νάτριο, K: Κάλιο, UA: Ουρικό οξύ, Mg: Μαγνήσιο, P: Φώσφορος, TP/GFR: μέγιστη τιμή σωληναριακής επαναρόφησης P/100mL σπειραματικής διήθησης
 NC: Nephrocalcinosis, Ομάδα νεφρασβέστωσης, Control, Ομάδα ελέγχου. Απόδοση τιμών ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD)

*p<0,05; **p<0,01 στη διαφορά των μέσων όρων μεταξύ των ομάδων νεφρασβέστωσης και ελέγχου (t-test.)

Πίνακας 14. Αναλογίες νεφρικής απέκκρισης οξαλικών, κιτρικών, κρεατινίνης και ασβεστίου σε πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση και στις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου.

Χρονική στιγμή	Ομάδα	N	UOx/UCr	UCit/UCr	UCa/UCit
40 εβδομάδων	NC	50	0,16 ± 0,14	0,43 ± 0,31	1,20 ± 0,47*
	Control	30	0,14 ± 0,09	0,55 ± 0,36	0,70 ± 0,49
3 μηνών	NC	47	0,13 ± 0,09	0,48 ± 0,33	0,80 ± 0,51**
	Control	33	0,18 ± 0,28	0,62 ± 0,32	0,42 ± 0,40
6 μηνών	NC	51	0,17 ± 0,26	0,71 ± 0,41	0,52 ± 0,34*
	Control	31	0,16 ± 0,13	0,77 ± 0,48	0,29 ± 0,21
12 μηνών	NC	37	0,08 ± 0,06	-	-
	Control	-	-	-	-
24 μηνών	NC	25	0,04 ± 0,01	-	-
	Control	-	-	-	-

UOx: Urinary oxalate, οξικά άλατα, UCit: Urinary citrate, κιτρικά άλατα, Ucr: Urinary creatinine, κρεατινίνη ούρων, UCa: Urinary calcium, ασβέστιο ούρων, NC: Nephrocalcinosis, Ομάδα νεφρασβέστωσης, Control: Ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων αποδίδονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD)

*Στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων μεταξύ της ομάδας νεφρασβέστωσης και της ομάδας ελέγχου κατά την εφαρμογή της δοκιμασίας t κατά ζεύγη, με σημαντικότητα p<0,05. **Στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων μεταξύ της ομάδας νεφρασβέστωσης και της ομάδας ελέγχου κατά την εφαρμογή της δοκιμασίας t κατά ζεύγη, με σημαντικότητα p<0,01. Η ένδειξη «-» υποδεικνύει απουσία διαθέσιμων δεδομένων.

Μήκος νεφρών

Στα νεογνά με νεφρασβέστωση μετρήθηκε μικρότερο μέγεθος νεφρών (Kidney Length, KL) μέχρι το 12^ο μήνα όσον αφορά στον αριστερό νεφρό (AN), και μέχρι τον 24^ο μήνα όσον αφορά στο δεξιό νεφρό (ΔEN), συγκριτικά με τους μάρτυρες, επί απουσίας στατιστικά σημαντικών διαφορών ως προς το μήκος σώματος και το βάρος γέννησης (πίνακας 15). Πρόσθετα, πραγματοποιήθηκε σύγκριση του λόγου μήκους νεφρού προς μήκος νεογνού (Kidney Length / Crown-to heel length, KL/CHL) για τους AN και ΔEN για κάθε χρονική στιγμή μέτρησης στην ομάδα νεφρασβέστωσης και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα (εικόνα 18). Για τον AN, στην ομάδα νεφρασβέστωσης ο KL/CHL υπολογίστηκε σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στους προγραμματισμένους επανελέγχους των 3 μηνών και των 12 μηνών ζωής. Αντίστοιχα, για το ΔN, ο KL/CHL παρέμεινε σταθερά, σημαντικά μικρότερος στο σύνολο των προγραμματισμένων επανελέγχων έως και τον 24^ο μήνα ζωής. Σημειώνεται πως ανάμεσα στα SGA και AGA νεογνά, παρουσία ή απουσία νεφρασβέστωσης, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο μήκος νεφρού, ακόμα και μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία κύησης.

Επιπρόσθετα, μελετήθηκε και η συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος των νεφρών (συνδυασμός των μετρούμενων τιμών για κάθε νεφρό) και των νεφρικών παραμέτρων που υπολογίστηκαν σημαντικά επηρεασμένες στην ομάδα των ασθενών (FeK, FeUA, UCa/UCr). Η ανάλυση συσχέτισης ανέδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του KL και της FeK, με $r=-0,23$, $p<0,05$, στους 3 μήνες ζωής. Επίσης, στους ελέγχους των 6 μηνών και των 12 μηνών, αρνητική συσχέτιση αναδείχθηκε μεταξύ του KL και της FeUA ($r=-0,23$ και $r=-0,21$, $p<0,05$, αντίστοιχα) καθώς και του KL και του λόγου UCa/UCr ($r=-0,22$ και $r=-0,23$, $p<0,05$, αντίστοιχα). Μετά από συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων στους 3, 6 και 12 μήνες ζωής, η ανάλυση συσχέτισης υπολόγισε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των KL και FeUA ($r=-0,21$, $p<0,01$) και παρόμοια μεταξύ των KL και UCa/UCr ($r=-0,19$, $p<0,05$).

Τέλος, προς διερεύνηση της επίδρασης των πολλαπλών μελετώμενων περιγεννητικών παραγόντων (πίνακας 10) στο χρόνο εμφάνισης της νεφρασβέστωσης, ως διχότομη μεταβλητή με τιμές προ ΔΗ40 εβδομάδων και μετά ΔΗ40 εβδομάδων, εφαρμόστηκε ανάλυση λογαριθμιστικής εξάρτησης. Η HK αποτέλεσε το μόνο παράγοντα που επηρεάζει την ηλικία υπερηχογραφικής εμφάνισης της νεφρασβέστωσης με σχετικό λόγο (odds ratio) 0,69, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% Central Interval, 95%CI) 0,53 έως 0,91, $p=0,02$. Αντίστοιχα, από τις μελετώμενες στην εργασία παραμέτρους του ορού και των ούρων (πίνακες 12, 13, 14) καμία δεν αποδείχθηκε να επηρεάζει το χρόνο εμφάνισης

νεφρασβέστωσης, μετά κατηγοριοποίησή του σε πρώιμη εμφάνιση στη ΔΗ 40 εβδομάδων και όψιμη εμφάνιση, στους 3 μήνες.

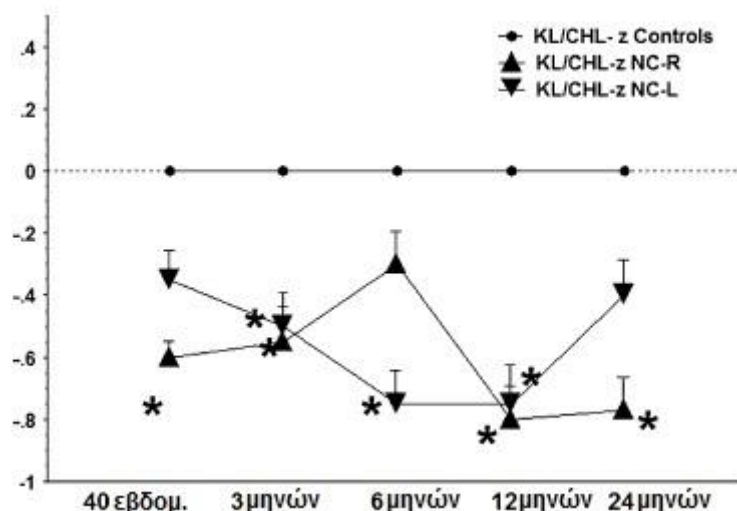
Πίνακας 15. Μήκος νεφρών (Kidney Length, KL) σε πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση και στις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου.

Χρονική στιγμή	Ομάδα	N	RKL (cm)	LKL (cm)
40 εβδομάδων	NC	50	4,53±0,53*	4,64±0,47*
	Control	34	4,85±0,44	4,91±0,51
3 μηνών	NC	48	5,01±0,47	5,05±0,41
	Control	39	5,24±0,48	5,26±0,44
6 μηνών	NC	52	5,29±0,60	5,39±0,56
	Control	39	5,51±0,44	5,69±0,36
12 μηνών	NC	55	5,73±0,57*	5,85±0,46*
	Control	31	6,11±0,51	6,18±0,36
24 μηνών	NC	32	6,05±0,66*	6,31±0,77
	Control	20	6,48±0,25	6,44±0,22

RKL: Right Kidney longitudinal Length, μήκος δεξιού νεφρού, LKL: Left Kidney longitudinal Length, μήκος αριστερού νεφρού, NC: Nephrocalcinosis, Ομάδα νεφρασβέστωσης, Control: Ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων αποδίδονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD)

*Στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων μεταξύ της ομάδας νεφρασβέστωσης και της ομάδας ελέγχου κατά την εφαρμογή της δοκιμασίας t κατά ζεύγη, με σημαντικότητα $p < 0,05$.



Εικόνα 18 Γραφική παράσταση του λόγου μήκους νεφρού προς μήκος νεογνού για το δεξιό και τον αριστερό νεφρό για κάθε χρονική στιγμή μέτρησης στην ομάδα νεφρασβέστωσης και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Οι τιμές αποδίδονται ως z-score (\pm τυπικό σφάλμα της μέσης, standard error of the mean, SEM). *Στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων μεταξύ της ομάδας νεφρασβέστωσης και της ομάδας ελέγχου, με σημαντικότητα $p < 0,05$. KL: Kidney Length, μήκος νεφρού, CHL: Crown-to-heel length, μήκος νεογνού, Controls: ομάδα ελέγχου, NC: Nephrocalcinosis, νεφρασβέστωση, R: right, δεξιό, L: Left, αριστερό.

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

- 1) **Δείγμα μελέτης:** Μελετήθηκαν νεογνά πρόωρα, ΗΚ 24 έως 36 εβδομάδων, που γεννήθηκαν στη ΜΕΝΝ σε χρονική περίοδο 2,5 ετών. Τα νεογνά, ασθενείς και μάρτυρες, που πήραν μέρος στη μελέτη δε διέφεραν ως προς τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά τους.
- 2) **Ποσοστό νεφρασβέστωσης:** Το ποσοστό νεφρασβέστωσης στο δείγμα μας ήταν 24,86%.
- 3) **Παραμονή ευρημάτων νεφρασβέστωσης:** στα 3 έτη, σε ποσοστό 88% δε βρέθηκαν υπερηχογραφικά ευρήματα νεφρασβέστωσης.
- 4) **Χρόνος εμφάνισης νεφρασβέστωσης:** ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης, πρώιμα ή όψιμα, είναι η ΗΚ.
- 5) **Νεφρική λειτουργία:** σε οποιοδήποτε στιγμιότυπο επανελέγχου δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την Cr ορού ασθενών και μαρτύρων.
- 6) **Σπειραματική νεφρική λειτουργία:** στα δύο έτη ζωής οι τιμές eGFR υπολογίστηκαν χαμηλότερες στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0,084$). Σε όλες τις άλλες χρονικές στιγμές της μελέτης οι τιμές ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.
- 7) **Σωληναριακή νεφρική λειτουργία:** στους 3, 6 και 12 μήνες ζωής οι τιμές των UCa/UCr, FeK, FeUA και UCa/UCit ήταν υψηλότερες στα νεογνά με νεφρασβέστωση συγκριτικά με τα νεογνά μάρτυρες.
- 8) **Μήκος νεφρών:** τα νεογνά με νεφρασβέστωση έχουν μικρότερο μέγεθος νεφρού μέχρι και τα 2 έτη, ανεξάρτητα του βάρους και του μήκους σώματος.
- 9) **Μήκος νεφρών και νεφρικοί παράμετροι:** στους 3, 6 και 12 μήνες ζωής υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος νεφρού και τις τιμές FeUA, UCa/UCr.

Συζήτηση

Η νεφρασβέστωση ως παράγοντας που παρεμβαίνει κατά τη διάρκεια της εξωμήτριας νεφρικής ωρίμανσης μπορεί, δυνητικά, να επηρεάσει τη μετέπειτα νεφρική λειτουργία είτε στην παιδική ηλικία είτε και στην ενήλικη ζωή.²⁰⁸ Η παρούσα προοπτική μελέτη σχεδιάστηκε έτσι, ώστε να υπάρχουν τακτικοί, σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους, επανέλεγχοι μέχρι και την προνηπιακή ηλικία. Στους επανελέγχους πραγματοποιούνταν τόσο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, όσο και υπερηχογραφικός έλεγχος για την ανεύρεση ή μη νεφρασβέστωσης. Μέχρι το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και την ολοκλήρωση των αποτελεσμάτων δεν υπήρχε ανάλογη μελέτη με τέτοιο αριθμό ασθενών και μαρτύρων. Στις ήδη υπάρχουσες μελέτες είτε ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός^{158,161,196,198,202}, είτε ο επανέλεγχος στην παιδική ηλικία γινόταν σε τυχαία, όχι σαφώς καθορισμένη χρονική στιγμή^{158,162,196,202}, είτε δεν υπήρχε παράλληλα ομάδα ελέγχου.^{158,197} Το τελευταίο γεγονός από μόνο του αποτελεί σημαντική μεθοδολογική αδυναμία.

Στην παρούσα μελέτη από τους περιγεννητικούς παράγοντες που μελετήθηκαν, μόνο η Ηλικία Κύησης (ΗΚ), (Gestational Age, GA) εμφάνισε συσχέτιση με το χρόνο εμφάνισης της νεφρασβέστωσης, και συγκεκριμένα την εμφάνιση της νόσου πρώιμα σε διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) 40 εβδομάδων ή όψιμα σε χρονολογική ηλικία 3 μηνών. Μάλιστα, όσο μικρότερη η ΗΚ τόσο αυξάνει και το ποσοστό εμφάνισης νεφρασβέστωσης πρώιμα. Από τους υπόλοιπους παράγοντες που μελετήθηκαν δεν αναδείχθηκε συσχέτιση με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης, αν και σκοπό της μελέτης δεν αποτελούσε η ανάδειξη των παραγόντων που οδηγούν στη νεφρασβέστωση. Στη βιβλιογραφία καθορίζονται ως σαφείς προδιαθεσικοί παράγοντες η ΗΚ^{151,153,156-159,163,207} και το βάρος γέννησης, (ΒΓ).^{153,157,158,207} Η χορήγηση φουροσεμίδης έχει φανεί να επηρεάζει και ως προς την εμφάνιση^{151,153,155} και ως προς τη διάρκεια της νόσου¹⁷³. Όμως, πρέπει να σημειωθεί, πως η χορήγηση φουροσεμίδης και ιδιαίτερα η μακρά χορήγησή της αφορά συνηθέστερα νεογνά εξαιρετικά πρόωρα με βρογχοπνευμονική δυσπλασία¹⁵⁶ και αποτελεί μία θεραπεία που έχει αμφισβητηθεί προς τα αποτελέσματά της.²¹² Στη δική μας μελέτη 2 από τα 63 νεογνά με νεφρασβέστωση και 2 από τους 44 μάρτυρες είχαν λάβει φουροσεμίδα.

Η ανωριμότητα της νεφρικής λειτουργίας των προώρων καθώς και η συνέχιση εξωμητρίως της ολοκλήρωσης της ωρίμανσης των νεφρών είναι αποδεδειγμένη.^{208,213,214} Η νεφρογένεση ολοκληρώνεται στις 34 έως 36 εβδομάδες ενδομήτριας ζωής, με αποτέλεσμα οι νεφροί στα πρόωρα να μην είναι ανατομικά και λειτουργικά ώριμοι. Τις πρώτες εβδομάδες συμβαίνουν ραγδαίες εξελίξεις, ταχεία νεφρογένεση, με το μέγιστο να παρατηρείται γύρω στις 32 εβδομάδες ζωής. Χαρακτηριστικά, στον ανώριμο νεφρό έχουν

περιγραφεί μειωμένος αριθμός νεφρώνων και μορφολογικές ανωμαλίες των σπειραμάτων.^{213,214} Ο σχηματισμός και η ωρίμανση του νεφρού συνεχίζεται μετά την πρόωρη γέννηση αλλά η σπειραματογένεση τροποποιείται. Στη μελέτη της Rodriguez και συν. φάνηκε πως η νεφρογένεση συνεχίζεται στα πρόωρα νεογνά, αλλά ο τελικός αριθμός των σπειραμάτων είναι μικρότερος, με τη νεφρική ανεπάρκεια να οδηγεί σε περαιτέρω έκπτωση της σπειραματογένεσης. Αντιρροπιστικά, αυξάνει το μέγεθος των σπειραμάτων διατηρώντας έτσι, σε φυσιολογικά επίπεδα την κάθαρση της κρεατινίνης.⁴¹ Οποιοσδήποτε παράγοντας δράσει αρνητικά στους νεφρούς αυτή την περίοδο, δρα προσθετικά στην ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και στην ενήλικη ζωή. Το μέγεθος των νεφρών, όπως υπερηχογραφικά μπορεί να εκτιμηθεί, είναι ένας έμμεσος δείκτης του αριθμού των νεφρώνων και της νεφρικής ανάπτυξης υπό διάφορες κλινικές καταστάσεις.²¹⁴⁻²¹⁶ Στην παρούσα μελέτη, για πρώτη φορά στη σχετική βιβλιογραφία, το μήκος του νεφρού των νεογνών με νεφρασβέστωση συσχετίστηκε με την ύπαρξη της νόσου. Συγκεκριμένα, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων μεταξύ της ομάδας νεφρασβέστωσης και της ομάδας ελέγχου, με το λόγο μήκος νεφρού προς μήκος σώματος να είναι μικρότερος στην ομάδα νεφρασβέστωσης ως προς την ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος του νεφρού έχει αποτελέσει και στο παρελθόν αντικείμενο μελέτης, αφού απασχολεί κατά πόσο μπορεί να επηρεαστεί ο νεφρός από την προωρότητα σε συνδυασμό με τη νεφρασβέστωση. Οι Saarela και συν. βρήκαν μόνο σε 1 από τα 20 μελετώμενα νεογνά με νεφρασβέστωση μικρότερο μέγεθος νεφρού¹⁹⁸, ενώ οι Porter και συν. εξίσου και στις δύο ομάδες, ασθενών και μαρτύρων.¹⁶¹ Οι Kist-van Holthe και συν. μελέτησαν ασθενείς και μάρτυρες στην ηλικία των 7,5 χρόνων και δε διαπίστωσαν διαφορά στο μέγεθος των νεφρών μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά μόνο ως προς τις μετρήσεις και των δύο ομάδων σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά.¹⁶² Συμπερασματικά, σε αντίθεση με τα μέχρι τώρα δεδομένα, στην παρούσα μελέτη διαφαίνεται ο ρόλος της νεφρασβέστωσης είτε ως ανεξάρτητος παράγοντας είτε ως επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας στην προωρότητα στο μέγεθος του νεφρού. Περαιτέρω σημειώνεται πως τα ως άνω ευρήματα παρέμειναν μέχρι και το 2^ο χρόνο ζωής.

Είναι γνωστό πως νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA) έχουν μικρότερο αριθμό νεφρώνων συγκριτικά με όσα έχουν γεννηθεί κανονικά για την ηλικία κύησης (appropriate for gestational age, AGA).²¹⁷⁻²¹⁹ Τελειόμηνα νεογνά SGA και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (Intraterine growth restriction, IUGR) έχουν κατά 20% μικρότερο αριθμό νεφρώνων σε σχέση με AGA τελειόμηνα νεογνά. Επίσης, βρέθηκε θετική σχέση ανάμεσα στο ΒΓ και τον αριθμό των

σπειραμάτων και αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο ΒΓ και τον όγκο των σπειραμάτων.²¹⁹ Μελέτες έχουν δείξει πως η αύξηση του νεφρού στα SGA νεογνά εξαρτάται από την ΗΚ. Το μήκος των νεφρών σε μεγάλα πρόωρα >36 εβδομάδων και τελειόμηνα SGA νεογνά δεν διαφέρει συγκριτικά με την ομάδα των AGA νεογνών.^{210,220} Αντίθετα, SGA πρόωρα <36 εβδομάδων έχουν μικρότερο μέγεθος νεφρού συγκριτικά με αντίστοιχη ομάδα AGA προώρων.²²⁰ Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε να διαφέρει το μήκος των νεφρών στα νεογνά SGA με (n=14) ή χωρίς (n=9) νεφρασβέστωση, συγκριτικά με τα AGA των αντίστοιχων ομάδων. Βέβαια, ο αριθμός του δείγματος για τα SGA νεογνά είναι μικρός και δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Το πιο σημαντικό ερώτημα είναι κατά πόσο η νεφρασβέστωση επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία όχι μόνο κατά τη νεογνική ηλικία αλλά και αργότερα. Στα αποτελέσματα της μελέτης μας, η κρεατινίνη ορού (Cr) δε διέφερε ανάμεσα σε ασθενείς και ομάδα ελέγχου, για όλες τις μετρήσεις ανά χρονική στιγμή ελέγχου, και παρέμενε εντός των φυσιολογικών τιμών για την ηλικία. Η υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση (estimated Gromerular Filtration Rate, eGFR) σε όλες τις χρονικές περιόδους παρακολούθησης μέχρι και τους 12 μήνες υπολογίστηκε εντός των φυσιολογικών τιμών για την ηλικία και χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες μελέτης. Όμως, στον επανέλεγχο των δύο ετών στα παιδιά με νεφρασβέστωση παρατηρήθηκε χαμηλότερη eGFR συγκριτικά με τα υγιή, χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0,084$). Συνολικά, τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή ελέγχου, σε 13 παιδιά (9 με νεφρασβέστωση και 4 χωρίς νεφρασβέστωση) υπολογίστηκαν τιμές eGFR κατώτερες του φυσιολογικού για την ηλικία. Μολονότι η διαφορά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα, ο υπερδιπλάσιος αριθμός νεογνών με νεφρασβέστωση και μειωμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί ένα ανησυχητικό εύρημα. Σε δύο μελέτες, σε έλεγχο πρώην πρόωρων νεογνών με νεφρασβέστωση στα τέσσερα έτη ζωής παρατηρήθηκε χαμηλή GFR, αλλά ο αριθμός των μελετώμενων νεογνών ήταν ιδιαίτερα μικρός και πρόσθετα, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου το οποίο αποτελεί σημαντική μεθοδολογική αδυναμία, καθιστώντας τις μελέτες στατιστικά μη ισχυρές.^{196,221} Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τους Downing και συν. σε επανέλεγχο πρόωρων νεογνών <27 εβδομάδων και <1500g στον 1^ο και 2^ο χρόνο ζωής.²⁰² Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα από τους Horpe και συν., και Porter και συν. όπου διαπιστώθηκε φυσιολογική νεφρική σπειραματική λειτουργία στα τέσσερα με επτά έτη, σε επίσης μικρό, όμως, αριθμό ασθενών, 16 και 14 αντίστοιχα.^{158,161} Σύμφωνα με πιο πρόσφατα δεδομένα από τους Kist-Van Holthe και συν. σε νεογνά με Μέση Ηλικία Κύησης 28⁺³ εβδομάδων, οι τιμές της eGFR σε ηλικία επανεξέτασης τα 7,4±1 έτη ήταν πιο χαμηλή στην ομάδα πρώην

πρόωρων παιδιών με νεφρασβέστωση συγκριτικά με υγιή πρώην πρόωρα. Παρόλα αυτά, η παραπάνω σχέση δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα.¹⁶² Παρομοίως, στην παρούσα μελέτη, φαίνεται πως η νεφρική πειραματική διήθηση (εκτιμώμενη με την e-GFR) δεν επηρεάζεται σαφώς, αλλά πιθανόν μακροπρόθεσμα σε νεογνά με νεφρασβέστωση να έχει επίπτωση, κάτι που χρειάζεται περαιτέρω διευκρίνιση με παρακολούθηση αυτών των παιδιών για περισσότερο χρονικό διάστημα.

Στο πλαίσιο της διερεύνησης επηρεασμού της νεφρικής λειτουργίας από τη νεφράσβεσωση, το δεύτερο σκέλος που ελέγχεται είναι η σωληναριακή λειτουργία. Οι εναποθέσεις των αλάτων ασβεστίου γίνονται στα σωληνάκια και συγκεκριμένα κοντά στο σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Αυτό, πιθανά, μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση της σωληναριακής λειτουργίας. Στη διεθνή βιβλιογραφία οι μελετώμενες παράμετροι ως προς τη λειτουργία των σωληναρίων είναι η ωσμωτικότητα και η οξινοποίηση των ούρων, οι κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών και η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου ως προς τη πειραματική διήθηση (TmP/GFR). Όσον αφορά στην ωσμωτικότητα των ούρων σε καμία μελέτη δεν βρέθηκε να υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων νεφρασβέστωσης και ελέγχου.^{158,161,202} Στη μελέτη των Jones και συν., καθώς και των Schell-Feith και συν. η ωσμωτικότητα των ούρων στα νεογνά με νεφρασβέστωση ήταν χαμηλότερη ως προς τα υγιή τελειόμηνα νεογνά.^{162,196} Σχετικά με την οξινοποίηση των ούρων, στη μελέτη των Saarela και συν. σε πρόωρα HK $26^{+2} \pm 0,4$, σε 20 νεογνά με νεφρασβέστωση και σε ισάριθμη ομάδα μαρτύρων, στον επανέλεγχο των 4,5 ετών, η δοκιμασία ακεταζολαμίδης ήταν παθολογική σε ένα μόνο παιδί με νεφρασβέστωση και μάλιστα, παροδική. Σε όλα τα άλλα η δοκιμασία ήταν φυσιολογική, υποδεικνύοντας τη διατήρηση της ικανότητας για οξινοποίηση των ούρων.¹⁹⁸ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα στη μελέτη των Horre και συν. όπου η οξινοποίηση των ούρων δε φάνηκε να επηρεάζεται στον επανέλεγχο σε ηλικία 3 έως 6 ετών.¹⁵⁸ Αντίθετα, οι Downing και συν. κατέγραψαν μικρότερη ικανότητα για απέκκριση ιόντων υδρογόνου μετά από τη δοκιμασία ακεταζολαμίδης σε πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση (n=10) συγκριτικά με πρόωρα χωρίς νεφρασβέστωση (n=14), στο 1^ο και 2^ο έτος ζωής.²⁰² Πρόσθετα, στην τελευταία μελέτη μετρήθηκαν και οι κλασματικές απεκκρίσεις (Fractional excretion) Νατρίου (FeNa) και Καλίου (FeK). Σε αυτές τις μετρήσεις η FeNa ανευρέυθη αυξημένη στα παιδιά με νεφρασβέστωση.²⁰² Αντίθετα, οι ανάλογες μετρήσεις των Saarela και συν. δεν ανέδειξαν διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες.¹⁹⁸ Στην παρούσα μελέτη, οι μέσες τιμές των FeK και FeUA ήταν υψηλότερες στην ομάδα ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων στους 3 και στους 6 μήνες ζωής και όσον αφορά στο FeUA παρέμεναν υψηλές μέχρι και τους 12 μήνες. Στους 24 μήνες ζωής, δε

διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες, ως προς τις νεφρικές απεκκρίσεις των διαφόρων δεικτών. Όμως, πρέπει να σημειωθεί πως στους 24 μήνες προσήλθε και ελέγχθηκε μόνο η μισή από την αρχικά ορισμένη Κοόρτη. Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορεί να αποκλεισθεί διαταραχή στη νεφρική σωληναριακή λειτουργία, και ειδικότερα στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, αν και έλεγχος σε μεγαλύτερες ηλικίες θα είναι διευκρινιστικός.

Η επαναρρόφηση φωσφόρου είτε ως TmP/GFR (κλίση της σωληναριακής κάθαρσης προς την σπειραματική διήθηση) είτε ως FeP (Κλασματική Απέκκριση Φωσφόρου) έχει μελετηθεί εκτενώς. Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο διαφορά στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς το FeP, την TmP/GFR και το P ορού. Παρόμοια, στις μελέτες των Saarela και συν., Schell-Feith και συν., και Porter και συν., οι τιμές TmP/GFR βρέθηκαν χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, καθώς και σε σχέση με τις τιμές των υγιών τελειομένων.^{161,197,198} Αντίθετα, στη μελέτη των Jones και συν., σε 11 πρόωρα με μέση ΗΚ 27 εβδομάδες, που ελέγχθηκαν στα 4 με 5 χρόνια, η TmP/GFR ήταν μειωμένη αλλά σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές τελειομένων.¹⁹⁶ Σε δύο ακόμα μελέτες, φάνηκε να είναι μειωμένη η TmP/GFR στην ομάδα της νεφρασβέστωσης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αν και οι τιμές φωσφόρου ορού παρέμεναν φυσιολογικές.^{155,162} Συνολικά, η λειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, όπου κύρια πραγματοποιείται η επαναρρόφηση του φωσφόρου, δε φαίνεται να επηρεάζεται παρουσία νεφρασβέστωσης, τουλάχιστον μέχρι τους 24 μήνες ζωής.

Τέλος, όσον αφορά στην απέκκριση ασβεστίου, τα αποτελέσματα της εργασίας μας καταδεικνύουν την αυξημένη απέκκρισή του στα ούρα (υπερασβεστιουρία) μέχρι και τους 12 μήνες ζωής στα παιδιά με νεφρασβέστωση. Μελέτες σε παιδιά αλλά και ενήλικες έδειξαν πως δεν είναι οι απόλυτες τιμές ασβεστίου ή κιτρικών στα ούρα που καθορίζουν το σχηματισμό αλάτων και την εμφάνιση ουρολιθίασης, αλλά η σχετική υπερέκκριση ασβεστίου σε σχέση με τα κιτρικά.^{222,223} Έτσι, το αυξημένο κλάσμα UCa/UCit με φυσιολογικό UCit/UCr μέχρι και τους 6 μήνες ζωής στην ομάδα με νεφρασβέστωση στη παρούσα μελέτη, μπορεί να συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου. Σημειώνεται πως οι συγκρινόμενες ομάδες, ασθενών και μαρτύρων, δε διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, την αύξηση, το προσλαμβανόμενο νάτριο, τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής, καθώς και το δεδομένο πως τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου ορού ήταν σε όλες τις μετρήσεις εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με αποτελέσματα προγενέστερων μελετών, τα οποία υποστηρίζουν την παρουσία μεμονωμένης

υπερασβεστιουρίας στην ομάδα νεογνών με νεφρασβέστωση στις 8 πρώτες εβδομάδες ζωής και υποχώρηση στον επανέλεγχο των 4-5 ετών¹⁵⁸ ενώ σε άλλες περιπτώσεις παραμονή αυτής έως και την πρώτη παιδική ηλικία.^{162,198} Πρόσθετα, στη μελέτη των Downing και συν. παρουσιάζεται η παρουσία υπερασβεστιουρίας σε συνδυασμό με αυξημένη απέκκριση νατρίου.²⁰² Τέλος, οι Schell- Feith και συν., σε πλήρη συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, παρατήρησαν αυξημένο λόγο ασβεστίου προς κιτρικά στην ομάδα με νεφρασβέστωση στον 1^ο και 2^ο χρόνο ζωής, και μάλιστα κατέδειξαν τη συσχέτισή του με την εμφάνιση νεφρασβέστωσης αλλά και την παραμονή των απεικονιστικών ευρημάτων της στο ίδιο διάστημα.¹⁹⁷ Αντίθετα, σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες η παρουσία υπερασβεστιουρίας βρέθηκε να συσχετίζεται αποκλειστικά με την προωρότητα, χωρίς περαιτέρω συσχέτιση με την παρουσία νεφρασβέστωσης.^{161,196} Στη μελέτη των Jones και συν., σε 46 πρώην πρόωρα <32 εβδομάδων, ηλικίας 7 έως 9 ετών και ομάδα 40 μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, η υπερασβεστιουρία συσχετίστηκε με θετική συσχέτιση με την προωρότητα και τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών κατά τη νοσηλεία τους και με αρνητική συσχέτιση με το ύψος.²⁰⁴ Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποδεικνύουν πως η υπερασβεστιουρία μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση ή και την παραμονή της νεφρασβέστωσης, ιδιαίτερα το αυξημένο κλάσμα UCa/UCit μέχρι τουλάχιστον και τους 12 μήνες ζωής.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση νεφρασβέστωσης φαίνεται να είναι η προωρότητα *per se*, όπως υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες. Όμως και η υπερασβεστιουρία πιθανόν να δρα συνεργικά όχι μόνο για την εμφάνιση αλλά και την παραμονή των ευρημάτων της νόσου και κυρίως όταν ο λόγος UCa/UCit εμφανίζεται αυξημένος. Νεφρασβέστωση βρέθηκε περίπου στο ¼ των νεογνών και σε ένα ποσοστό 12% από αυτά παρέμεινε τουλάχιστον μέχρι τον 3ο χρόνο ζωής.

Ανευρέθηκαν ισχυρές ενδείξεις ότι τα πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση έχουν μικρότερο μήκος νεφρών στη βρεφική και προνηπιακή ηλικία, ακόμα και μετά αναπροσαρμογή ως προς το μήκος σώματος. Η νεφρική σπειραματική λειτουργία φαίνεται να παραμένει φυσιολογική, αν και στις κατώτερες φυσιολογικές τιμές για την ηλικία. Η παρατήρηση αυτή χρήζει περαιτέρω έρευνας με ισχυρότερες μεθοδολογικά μελέτες και σε μεγαλύτερες ηλικίες επανελέγχου. Αντίθετα, η νεφρική σωληναριακή λειτουργία φαίνεται να επηρεάζεται με την εμφάνιση αυξημένης αποβολής ασβεστίου, καλίου και ουρικού οξέος κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

Συνολικά, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και τη συγκριτική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, προτείνεται η παρακολούθηση των πρώων με νεφρασβέστωση τόσο υπερηχογραφικά όσο και ως προς τη νεφρική τους λειτουργία στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και ίσως και αργότερα. Περαιτέρω ισχυρές μεθοδολογικά μελέτες πιθανά θα τεκμηριώσουν την πρότασή μας και θα αποσαφηνίσουν το απαιτούμενο χρονικό διάστημα παρακολούθησης της νόσου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρασβέστωση είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας ανάμεσα στους παράγοντες που προάγουν και στους παράγοντες που αναστέλλουν το σχηματισμό λίθων. Εμφανίζεται, κύρια, σε πρόωρα <32 εβδομάδων και <1500 g σε συχνότητα που κυμαίνεται από 1,7–64%. Οι απώτερες βλάβες της νεφρικής λειτουργίας στα νεογνά με νεφρασβέστωση αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Στη σχετική βιβλιογραφία, οι επιμέρους εργασίες στερούνται μεθοδολογικής ισχύος, αποτελώντας αναδρομικές, μικρού δείγματος, και στις περισσότερες περιπτώσεις χρονικής στιγμής μελέτες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Πρόκειται για μια προοπτική ατομικών δεδομένων, αναλυτική έρευνα παρατήρησης (μελέτη Κόορτης). Στη μελέτη περιελήφθησαν 107 νεογνά (63 ασθενείς και 44 μάρτυρες) ηλικίας κύησης (ΗΚ) <36 εβδομάδων, που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα σε διάρκεια 2,5 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν το θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, η ύπαρξη ή ανεύρεση συγγενών ανωμαλιών ή νόσου του νεφρικού παρεγχύματος και το ιστορικό περιγεννητικής ασφυξίας. Όλα τα πρόωρα νεογνά τέθηκαν σε τακτικούς επανελέγχους στον 3^ο, 6^ο, 12^ο και 24^ο μήνα. Ο πρώτος υπερηχογραφικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε τελειόμηνη ηλικία, δηλαδή σε διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) 40 εβδομάδων και στη συνέχεια στους επανελέγχους. Ταυτόχρονα, στις ίδιες ηλικίες πραγματοποιούνταν λήψη ποσότητας αίματος και συλλογή δείγματος ούρων, τα οποία αποστέλλονταν για βιοχημικό έλεγχο ηλεκτρολυτών και δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, στους προγραμματισμένους επανελέγχους των τριών και των έξι μηνών, μετρήθηκαν οι δείκτες κιτρικών προς κρεατινίνη (Ucit/Ucr) και ασβεστίου προς κιτρικά (UCa/Ucit). Τέλος, υπολογίστηκαν οι δείκτες σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας, καθώς και το μήκος των νεφρών κατά το διενεργούμενο υπερηχογραφικό έλεγχο σε κάθε ηλικία επανελέγχου. Τα αποτελέσματα κάθε παραμέτρου ταξινομήθηκαν και συγκρίθηκαν ανάμεσα στην ομάδα των παιδιών με νεφρασβέστωση και στην ομάδα μαρτύρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα της νεφρασβέστωσης στο μελετώμενο δείγμα έφτασε το 24,36%. Από αυτά, μόνο το 12% εξακολουθούσαν να έχουν υπερηχογραφικά ευρήματα νεφρασβέστωσης στα τρία έτη. Ως προς την κρεατινίνη ορού, δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα με νεφρασβέστωση και στην ομάδα ελέγχου, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή επανεξέτασης. Επίσης, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), ως δείκτης της σπειραματικής λειτουργίας, δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, σε οποιαδήποτε από τις χρονικές στιγμές μέτρησης. Επισημαίνεται πως στους 24 μήνες ζωής σε εννέα ασθενείς με νεφρασβέστωση και τέσσερα παιδιά από την ομάδα ελέγχου υπολογίστηκε eGFR χαμηλότερη της κατώτερης φυσιολογικής για την ηλικία. Μολονότι η διαφορά δεν υπολογίστηκε στατιστικά σημαντική, ο υπερδιπλάσιος αριθμός νεογνών με νεφρασβέστωση και μειωμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί ένα ανησυχητικό εύρημα. Ως προς τις νεφρικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών, οι μέσες τιμές των κλασματικών απεκκρίσεων καλίου και ουρικού οξέος ήταν υψηλότερες στην ομάδα ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στους τρεις και στους έξι μήνες ζωής και όσον αφορά στο ουρικό οξύ παρέμεναν υψηλές μέχρι και τους 12 μήνες. Ως προς τη σωληναριακή κλίση φωσφόρου και το φώσφορο ορού, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ασθενών και ελέγχου σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Τέλος, στην ομάδα νεογνών με νεφρασβέστωση διαπιστώθηκε υπερασβεστιουρία μέχρι και τους 12 μήνες ζωής, και ταυτόχρονα αυξημένο πηλίκιο UCa/UCit. Στην ομάδα με νεφρασβέστωση μετρήθηκε μικρότερο μήκος νεφρών μέχρι το 12^ο μήνα ζωής όσον αφορά τον αριστερό νεφρό, και μέχρι τον 24^ο μήνα όσον αφορά το δεξιό νεφρό, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νεφρασβέστωση φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία του ανώριμου νεφρού. Μολονότι δεν ανευρέθηκαν ισχυρές ενδείξεις έκπτωσης της σπειραματικής λειτουργίας, η σωληναριακή λειτουργία παρατηρήθηκε να επηρεάζεται με την εμφάνιση αυξημένης αποβολής ασβεστίου, καλίου και ουρικού οξέος κατά το πρώτο έτος ζωής. Ως προς το μήκος των νεφρών, τα πρόωρα νεογνά με νεφρασβέστωση εμφάνισαν μικρότερο μήκος νεφρών στη βρεφική και προνηπιακή ηλικία, ακόμα και μετά από αναπροσαρμογή ως προς το μήκος σώματος.

SUMMARY

INTRODUCTION

Nephrocalcinosis occurs as a result of the imbalance between stone-promoting and stone-inhibiting factors. It appears mostly in preterms smaller than 32 weeks of gestational age and under 1500g. The reported prevalence varies from 1.7 to 64%. Long term effects in preterms' renal function have been previously studied. In the literature, the different studies are of low methodological power, since they are retrospective studies with small sample sizes and moreover, being mostly cross-sectional studies.

MATERIAL AND METHODS

The study has taken place in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of University Hospital of Ioannina. It is a prospective cohort study. The study enrolled 107 neonates (63 patients and 44 controls) with a gestational age <36 weeks. All of them have been hospitalized in the 2.5 year study period in the NICU. Children with a positive family history or congenital anomalies or known kidney disease or perinatal stress were excluded from the study. All preterm infants were scheduled for a follow-up at the age of 3, 6, 12 and 24 months. First, they were all screened by renal ultrasonography at 40 weeks postmenstrual age and afterwards at each follow-up visit. Concurrently, at each visit quantification of creatinine and electrolyte levels were performed in both blood and urine samples. Additionally, at the 3 and 6 month follow-up visits urinary citrate to creatinine ratio (Ucit/Ucr) as well as calcium to citrate ratio (UCa/UCit) were estimated. Furthermore, both glomerular and tubular function parameters were estimated. Last, the kidney length was measured at the scheduled renal ultrasonography at each time point. Consequently, the results of each parameter studied were classified and compared between the two study groups, namely nephrocalcinosis patients and control group.

RESULTS

The prevalence of nephrocalcinosis in our study group was 24.36%. In only 12% of those children the ultrasound findings remained at the age of three years. As for serum creatinine levels there was no statistically significant difference between the groups with and without nephrocalcinosis at any time point. Estimated glomerular filtration rate (eGFR), as a marker of glomerular function, showed no significant difference between the groups compared, at

any time point. It must be stated that at the 24 months of age, 9 children with nephrocalcinosis and 4 control subjects had a marginally low eGFR for their age. Although there was no significant difference, the over-doubled number of children with nephrocalcinosis and low eGFR is worrisome. Regarding fractional excretion (Fe) of electrolytes, the mean of both FeK and FeUA were higher in the study group compared with the control group at 3 and 6 months of age. As for FeUA, the nephrocalcinosis group demonstrated higher levels until 12 months of age. As for tubular maximum of phosphate reabsorption corrected for glomerular filtration rate (TmP/GFR) and serum phosphate, no difference was revealed at any time period. Furthermore, hypercalciuria was observed in preterms with nephrocalcinosis until 12 months of life. Last, the nephrocalcinosis group had a smaller mean kidney length compared with the control group for up to 12 months of life for the left kidney and up to 24 months for the right kidney, respectively.

CONCLUSIONS

We conclude that nephrocalcinosis in preterm infants may affect the function of the immature kidney. There were no significant data suggesting glomerular function impairment whereas tubular function may be affected in the first year of life, resulting in increased calcium, potassium and uric acid urinary levels. Preterms with nephrocalcinosis had a shorter kidney length comparing with the control group during infancy, even after adjustment for body length.

BIBΛIOΓPAΦIA

1. Wessely O, Agrawal R, Tran U. MicroRNAs in kidney development: lessons from the frog. *Rna Biol* 2010;7(3):296–9.
2. Steer DL, Nigam SK. Developmental approaches to kidney tissue engineering. *Am J Physiol Ren Physiol* 2004;286(1):F1–F7.
3. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009;29(4):321–37.
4. Woolf S. Adrian. *embryology; pediatric nephrology*. 5th ed. 2004.
5. Sariola H. Nephron induction. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 9:88–90.
6. Kreidberg JA. Podocyte differentiation and glomerulogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):806–14.
7. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232(2):194–201.
8. Luyckx VA, Brenner BM. The Clinical Importance of Nephron Mass. *Nephron* 2010;:898–910.
9. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63(6):2113–22.
10. Čukuranović Rade, Vlajković Slobodan. AGE RELATED ANATOMICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF HUMAN KIDNEY . *Med Biol* 2005;12(2):61–9.
11. Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(6):1693–8.
12. S Steven Potter EWB and LTP of DBCHMCCOU. Microdissection of the gene expression codes driving nephrogenesis. *Organogenesis* 2010;Oct-Dec(6):263–9.
13. Woolf AS YH, William E. Harmon PNEDA. *The development of the kidney blood vessels; embryology in pediatric nephrology*. 5th ed. Lippinkott Williams & Wilkins; 2004.
14. Boyle S, De Caestecker M. Role of transcriptional networks in coordinating early events during kidney development. *Am J Physiol Ren Physiol* 2006;291(1):F1–F8.
15. Peter Vize, Adrian S. Woolf, Jonathan Bard, editors. *The kidney: from normal development to congenital disease* . 2003.

16. Welham Simon JM, Wade Angela WSA. Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis; pediatric nephrology. 5th ed. Lippinkott Williams & Wilkins; 2004.
17. Kim J, Lee GS, Tisher CC, Madsen KM. Role of apoptosis in development of the ascending thin limb of the loop of Henle in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):F831–F845.
18. Kim J, Cha JH, Tisher CC, Madsen KM. Role of apoptotic and nonapoptotic cell death in removal of intercalated cells from developing rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 2):F575–F592.
19. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007;8(10):791–802.
20. Vize PD, Seufert DW, Carroll TJ, Wallingford JB. Model systems for the study of kidney development: use of the pronephros in the analysis of organ induction and patterning. *Dev Biol* 1997;188(2):189–204.
21. Ryan G, Steele-Perkins V, Morris JF, Rauscher FJ, Dressler GR. Repression of Pax-2 by WT1 during normal kidney development. *Dev Cambridge Engl* 1995;121(3):867–75.
22. Levinson RS, Batourina E, Choi C, Vorontchikhina M, Kitajewski J, Mendelsohn CL. Foxd1-dependent signals control cellularity in the renal capsule, a structure required for normal renal development. *Dev Cambridge Engl* 2005;132(3):529–39.
23. Cale CM, Klein NJ, Morgan G, Woolf AS. Tumor necrosis factor-alpha inhibits epithelial differentiation and morphogenesis in the mouse metanephric kidney in vitro. *Int J Dev Biol* 1998;42(5):663–74.
24. Shakya R, Watanabe T, Costantini F. The role of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis. *Dev Cell* 2005;8(1):65–74.
25. Loffing J, Kaissling B. Sodium and calcium transport pathways along the mammalian distal nephron: from rabbit to human. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003;284(4):F628–F643.
26. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *In Vivo (Brooklyn)* 1993;1017:1005–17.
27. Costantini F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions, and recent advances. *Differentiation* 2006;74(7):402–21.
28. Yu OH, Murawski IJ, Myburgh DB, Gupta IR. Overexpression of RET leads to vesicoureteric reflux in mice. *Am J Physiol Ren Physiol* 2004;287(6):F1123–F1130.
29. Sison K, Eremina V, Baelde H, et al. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1691–701.

30. Harmon William, Wolf Andrian. development of the kidney; pediatric nephrology. 5th ed. Lippinkott Williams & Wilkins; 2004.
31. Veille JC, Hanson RA, Tatum K, Kelley K. Quantitative assessment of human fetal renal blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(6):1399–402.
32. MacDonald Mhairi G., Mullet Martha, Seshia Mary M.K, editors. *Avery's Neonatology - Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th ed. Lippinkot Williams & Wilkins; 2005.
33. Yao LP, Jose PA. Developmental renal hemodynamics. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 1995;9(5):632–7.
34. Warren J V, Brannon ES, Merrill AJ. A METHOD OF OBTAINING RENAL VENOUS BLOOD IN UNANESTHETIZED PERSONS WITH OBSERVATIONS ON THE EXTRACTION OF OXYGEN AND SODIUM PARA-AMINOHIPPURATE. *Science (80-)* 1944;100(2588):108–10.
35. Calcagno PL, Rubin MI. RENAL EXTRACTION OF PARA-AMINOHIPPURATE IN INFANTS AND CHILDREN. *J Clin Invest* 1963;42(10):1632–9.
36. Chavhan GB, Parra DA, Mann A, Navarro OM. Normal Doppler spectral waveforms of major pediatric vessels: specific patterns. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc* 2008;28(3):691–706.
37. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, Zimanyi M, Samuel T, Hughson MD. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(3):258–65.
38. Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol* 2009;30(2):162–70.
39. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005;68(2):731–40.
40. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, Van Der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 2010;25(3):499–507.
41. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc* 2004;7(1):17–25.
42. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2009;4(11):1832–43.

43. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* 1955;181(2):330–6.
44. Carlsen JE, Møller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial Tc-99m(Sn)DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1980;21(2):126–9.
45. Hellerstein S, Berenbom M, Alon U, Warady BA. The renal clearance and infusion clearance of inulin are similar, but not identical. *Kidney Int* 1993;44(5):1058–61.
46. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001;24(5-6):835–42.
47. Zaffanello M, Franchini M, Fanos V. Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci* 2007;37(3):233–40.
48. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999;16(6):287–95.
49. Finney H, Newman D, Thakkar H, Fell J, Price C. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82(1):71–5.
50. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 2002;17(2):104–6.
51. Filler G, Priem F, Lepage N, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48(5):729–36.
52. Farid Boubred IG and US. Pathophysiology of Fetal and Neonatal Kidneys. In: Buonocore G, Bracci R, Michael W, editors. *Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Verlag Italia: Springer; 2012. p. 1018–27.
53. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36(5):572–7.
54. Giapros VI, Andronikou SK, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. *Pediatr Nephrol* 2003;18(1):46–52.
55. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 2000;15(1-2):119–24.

56. Holtbäck U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Semin Neonatol* 2003;8(4):291–9.
57. Taub M, Springate JE, Cutuli F. Targeting of renal proximal tubule Na,K-ATPase by salt-inducible kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393(3):339–44.
58. Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child* 2000;83(3):189–91.
59. Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000;319(1):51–62.
60. Bobulescu IA, Moe OW. Luminal Na(+)/H(+) exchange in the proximal tubule. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2009;458(1):5–21.
61. Baum M, Quigley R. Ontogeny of renal sodium transport. *Semin Perinatol* 2004;28(2):91–6.
62. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev Orlando Fla* 2012;26(1):3–13.
63. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19((2)):277–81.
64. Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(2):F251–61.
65. Khashayar Sakhaee. *Urinary Tract Stone Disease*. London: Springer London; 2011.
66. Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 1983;103(2):290–4.
67. Stapleton FB, Nash DA. A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 1983;102(1):88–90.
68. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Urinary uric acid in preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2009;76(8):821–3.
69. Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *J Formos Med Assoc* 2000;99(10):771–4.
70. Streitman K, Tóth A, Horváth I, Tálosi G. Renal injury in perinatal hypoxia: ultrasonography and changes in renal function. *Eur J Pediatr* 2001;160(8):473–7.
71. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na⁺/H⁺ antiporter. *Kidney Int* 1998;53(5):1254–8.
72. Stockand JD. Vasopressin regulation of renal sodium excretion. *Kidney Int* 2010;78(9):849–56.
73. Robillard JE, Smith FG, Segar JL, Guillery EN, Jose PA. Mechanisms regulating renal sodium excretion during development. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 1992;6(2):205–13.

74. Bistrizter T, Berkovitch M, Rappoport MJ, et al. Sodium potassium adenosine triphosphatase activity in preterm and term infants and its possible role in sodium homeostasis during maturation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(3):F184–7.
75. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. *Arch Dis Child* 1983;58(5):335–42.
76. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal neonatal Ed* 2000;82(1):F29–F32.
77. Al-Dahhan J, Haycock GB, Nichol B, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. III. Effect of salt supplementation. *Arch Dis Child* 1984;59(10):945–50.
78. Ayisi RK, Mbiti MJ, Musoke RN, Orinda DA. Sodium supplementation in very low birth weight infants fed on their own mothers milk I: Effects on sodium homeostasis. 1992.
79. Delgado MM, Rohatgi R, Khan S, Holzman IR, Satlin LM. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical-molecular correlates. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 2003;18(8):759–67.
80. K Ohbu, R A Felder. DA1 dopamine receptors in renal cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1991;261(5 Pt 2):890 – 5.
81. Bertorello A, Aperia A. Short-term regulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity by dopamine. *Am J Hypertens* 1990;3(6 Pt 2):51S–54S.
82. Martinerie L, Pussard E, Foix-L'Hélias L, et al. Physiological partial aldosterone resistance in human newborns. *Pediatr Res* 2009;66(3):323–8.
83. Semama DS, Martin-Delgado M, Gouyon J-B. [Metabolism of potassium in preterm infants]. *Arch Pediatr* 2007;14(3):249–53.
84. Mildenberger E, Versmold HT. Pathogenesis and therapy of non-oliguric hyperkalaemia of the premature infant. *Eur J Pediatr* 2002;161(8):415–22.
85. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):270–83.
86. Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2007;50(3):579–84.
87. Tulassay T, Rascher W, Seyberth HW, Lang RE, Tóth M, Sulyok E. Role of atrial natriuretic peptide in sodium homeostasis in premature infants. *J Pediatr* 1986;109(6):1023–7.
88. Matson JR, Stokes JB, Robillard JE. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal renal function. *Kidney Int* 1981;20(5):621–7.

89. Beck JC, Lipkowitz MS, Abramson RG. Ontogeny of Na/H antiporter activity in rabbit renal brush border membrane vesicles. *J Clin Invest* 1991;87(6):2067–76.
90. Shah M, Quigley R, Baum M. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport: role of thyroid hormone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(4):F596–602.
91. Schwartz J. George. Potassium. In: Ellis D. Avner WH, editor. *Pediatric Nephrology*. Lippinkott Williams & Wilkins; 2004. p. 145.
92. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol Ren Physiol* 1998;274(5):F817–833.
93. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007;72(4):397–410.
94. Giebisch G. Renal potassium channels: function, regulation, and structure. *Kidney Int* 2001;60(2):436–45.
95. Palmer LG. Potassium secretion and the regulation of distal nephron K channels. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):F821–F825.
96. Sulyok E, Németh M, Tényi I, et al. Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of the renin-angiotensin-aldosterone system in newborn infants. *Biol Neonate* 1979;35(1-2):60–5.
97. Satlin LM. Maturation of renal potassium transport. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 1991;5(2):260–9.
98. Rodríguez-Soriano J. Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol* 1995;9(3):364–74.
99. Schmidt U, Horster M. Na-K-activated ATPase: activity maturation in rabbit nephron segments dissected in vitro. *Am J Physiol* 1977;233(1):F55–F60.
100. Edelmann CM, Soriano JR, Boichis H, Gruskin AB, Acosta MI. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest* 1967;46(8):1309–17.
101. Quigley R, Baum M. Neonatal acid base balance and disturbances. *Semin Perinatol* 2004;28(2):97–102.
102. Shaw AM. Bicarbonate and chloride equilibrium and acid-base balance in the neonate. *Neonatal Netw* 27(4):261–6.
103. Schwartz GJ, Evan AP. Development of solute transport in rabbit proximal tubule. I. HCO₃ and glucose absorption. *Am J Physiol* 1983;245(3):F382–90.
104. Baum M, Quigley R. Maturation of proximal tubular acidification. *Pediatr Nephrol* 1993;7(6):785–91.

105. Baum M, Quigley R. Ontogeny of proximal tubule acidification. *Kidney Int* 1995;48(6):1697–704.
106. Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31(4):278–83.
107. Sato T, Takahashi N, Komatsu Y, et al. Urinary acidification in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2002;70(1-2):15–24.
108. Winston W.K. Koo RCT. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: Mhairi G. MacDonald MDMMMS, editor. *Anery's Neonatology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 847–75.
109. Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology*. Milano: Springer Milan; 2012.
110. Kovacs CS. Bone metabolism in the fetus and neonate. *Pediatr Nephrol* 2013;
111. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1317S–24S.
112. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001;90(5):577–9.
113. Ng RC, Rouse D, Suki WN. Calcium transport in the rabbit superficial proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1984;74(3):834–42.
114. Rouse D, Ng RC, Suki WN. Calcium transport in the pars recta and thin descending limb of Henle of the rabbit, perfused in vitro. *J Clin Invest* 1980;65(1):37–42.
115. Bert S, Gouyon J-B, Semama DS. Calcium, sodium and potassium urinary excretion during the first five days of life in very preterm infants. *Biol Neonate* 2004;85(1):37–41.
116. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009;458(1):61–76.
117. Feld LG, Kaskel FJ, editors. *Fluid and Electrolytes in Pediatrics*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010.
118. Coe FL FM eds. *Renal handling of calcium and phosphorus*. New York: Raven Press; 1992.
119. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123(3):393–7.
120. Craig B. Langman. Disorders of Phosphorus, Calcium and Vitamin D. In: Ellis D. Avner WH, editor. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 237–54.

121. Ozkaya O, Buyan N, Erol I, et al. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion in full-term healthy newborns. *Turk J Pediatr* 47(1):39–45.
122. Karlén J, Aperia A, Zetterström R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 1985;106(5):814–9.
123. Ravi Chetan . Assunta Albanese. 381 Disorders of Calcium Homeostasis . In: Abdelaziz Y. Elzouki, editor. *Text of Clinical Pediatrics*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 3611–29.
124. Rodríguez Soriano J. Neonatal hypercalcemia. *J Nephrol* 16(4):606–8.
125. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118(12):3820–8.
126. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? *J Bone Miner Res* 2013;
127. Rigo J, Pieltain C, Viellevoye R, Bagnoli F. Calcium and Phosphorus Homeostasis: Pathophysiology. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Verlag Italia: Springer; 2012. p. 333–54.
128. Barac-Nieto M, Corey H, Liu SM, Spitzer A. Role of intracellular phosphate in the regulation of renal phosphate transport during development. *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 1993;7(6):819–22.
129. Bistarakis L, Voskaki I, Lambadaridis J, Sereti H, Sbyrakis S. Renal handling of phosphate in the first six months of life. *Arch Dis Child* 1986;61(7):677–81.
130. Hellstern G, Pöschl J, Linderkamp O. Renal phosphate handling of premature infants of 23-25 weeks gestational age. *Pediatr Nephrol* 2003;18(8):756–8.
131. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35(2):215–237, v–vi.
132. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132(6 Suppl 1):1395S–577S.
133. Bass JK, Chan GM. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition* 2006;22(10):1057–66.
134. Trindade CEP. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Suppl):S43–S51.
135. Winston W.K. Koo RCT. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamine D. In: Tsang RC, Lucas A, Vacy R, Zlotkin S eds., editor. *Nutrition needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 135–55.
136. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27(1):147–70.

137. ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews* 2011;12(3):e130–e140.
138. Wagner CA. Disorders of renal magnesium handling explain renal magnesium transport. *J Nephrol* 20(5):507–10.
139. Charles P.McKay. Disorders of Magnesium metabolism. In: L. G. Feld FJK, editor. *Nutrition and Health:Fluid and Electorlytes in Pediatrics*. Springer Science+Business Media,; 2010. p. 149–72.
140. Groenestege WMT, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007;117(8):2260–7.
141. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995;9(4):423–7.
142. Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, Andronikou S. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):96–103.
143. Simecková A, Zamrazil V, Cerovská J. Calciuria, magnesiuria and creatininuria--relation to age. *Physiol Res* 1998;47(1):35–40.
144. Albright F, Baird P, Cope O, Bloomberg E. Studies on the physiology of the parathyroid glands.IV.Renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 1934;187((1)):49–65.
145. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison AM CJGJ et al (Eds, editor. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 1375.
146. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):549–61.
147. Vervaet BA, Verhulst A, D’Haese PC, De Broe ME. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2030–5.
148. Schepens D, Verswijvel G, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Images in Nephrology. Renal cortical nephrocalcinosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1080–2.
149. Diallo O, Janssens F, Hall M, Avni EF. Type 1 primary hyperoxaluria in pediatric patients: renal sonographic patterns. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1767–70.
150. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall’s plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111(5):607–16.
151. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. Renal Calcifications: A Complication of Long-Term Furosemide Therapy in Preterm Infants. *Pediatrics* 1982;70(3):360–3.

152. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, Cholevas V, Andronikou S. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):850–8.
153. Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M, Strauss AA, Bosu SK. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;81(1):31–5.
154. Campfield T, Bednarek FJ, Pappagallo M, et al. Nephrocalcinosis in premature infants: variability in ultrasound detection. *J Perinatol* 19(7):498–500.
155. Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Alon U. Furosemide-related renal calcifications in the premature infant. A longitudinal ultrasonographic study. *Pediatr Radiol* 1991;21(8):563–5.
156. Short A, Cooke RW. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991;66(4 Spec No):412–7.
157. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int* 2000;58(5):2102–10.
158. Hoppe B, Duran I, Martin A, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol* 2002;17(4):264–8.
159. Narendra A, White MP, Rolton HA, et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(3):F207–13.
160. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk D V, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int* 2003;63(6):2194–9.
161. Porter E, McKie A, Beattie TJ, et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(5):F333–6.
162. Kist-Van Holthe JE, Van Zwieten PHT, Schell-Feith EA, et al. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Pediatrics* 2007;119(3):468–75.
163. Stoll ML, Listman JA. Nephrolithiasis in a neonate with transient renal wasting of calcium and magnesium. *Pediatr. Nephrol. Berlin Ger.* 2002;17(5):386–9.
164. Hein G, Richter D, Manz F, Weitzel D, Kalhoff H. Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19(6):616–20.
165. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad A, Payne DA. Capillary electrophoresis and its application in the clinical laboratory. *Clin Chim Acta* 2003;330(1-2):1–30.
166. Saarela T, Vaarala A, Lanning P, Koivisto M. Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1999;88(6):655–60.

167. Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, et al. Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1993;69(3 Spec No):299–303.
168. Campfield T, Braden G. Urinary Oxalate Excretion by Very Low Birth Weight Infants Receiving Parenteral Nutrition. *Pediatrics* 1989;84(5):860–3.
169. McCormick FC, Brady K, Keen CE. Oxalate nephrocalcinosis: a study in autopsied infants and neonates. *Pediatr Pathol Lab Med* 16(3):479–88.
170. Giapros VI, Papaloukas AL, Challa AS, Nikolopoulos PD, Tsampoulas CG, Andronikou SK. Urinary lithogenic and inhibitory factors in preterm neonates receiving either total parenteral nutrition or milk formula. *Eur J Pediatr* 2003;162(7-8):481–7.
171. Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Clark N. Urinary oxalate excretion in premature infants: effect of human milk versus formula feeding. *Pediatrics* 1994;94(5):674–8.
172. Katz ME, Karlowicz MG, Adelman RD, Werner AL, Solhaug MJ. Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates: sonographic patterns, histologic characteristics, and clinical risk factors. *J Ultrasound Med* 1994;13(10):777–82.
173. Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int* 2010;52(1):51–6.
174. Van der Vorst MMJ. Optimal Furosemide Therapy In Critically ill Infants. Rotterdam : Erasmus University: The author; 2007.
175. Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, Iranpour R, Adibi A. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(2):284–9.
176. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68(3):169–74.
177. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010;25(2):221–30.
178. Cranefield DJ, Odd DE, Harding JE, Teele RL. High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone. *Pediatr Radiol* 2004;34(2):138–42.
179. Sonntag J, Gaude M. [Effect of dexamethasone and spironolactone therapy in calcium and phosphate homeostasis in premature infants with a birth weight under 1,500 g]. *Klin Pädiatrie* 1998;210(5):354–7.
180. Beşbaş N, Oner A, Akhan O, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Topaloğlu R. Nephrocalcinosis due to vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 31(3):239–44.

181. Ekrem Ünal, Yavuz Koksak, Sevgi Keles, Hasibe Artac, İsmail Reisli ME. Marmara Medical Journal [Internet]. [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://www.marmaramedicaljournal.org/text.php3?id=410>
182. Arvind Shenoi, S Indu Nair, VSV Prasad. Management of Feeding in Low Birth Weight Infants. NNF Clinical Practice Guidelines. [Internet]. nnfpublication. [cited 2013 Jul 30]; Available from: www.nnfpublication.org
183. Abrams SA. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1676–83.
184. Andronikou S, Giapros VI, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Effect of aminoglycoside therapy on renal function in full-term infants. *Pediatr Nephrol* 1996;10(6):766–8.
185. Schell-Feith EA, Moerdijk A, Van Zwieten PHT, et al. Does citrate prevent nephrocalcinosis in preterm neonates? *Pediatr Nephrol Berlin Ger* 2006;21(12):1830–6.
186. White MP, Aladangady N, Rolton HA, McColl JH, Beattie J. Urinary citrate in preterm and term babies. *Early Hum Dev* 2005;81(2):191–5.
187. Harwood EJ. The influence of dietary magnesium on reduction of nephrocalcinosis in rats fed purified diet. *Lab Anim* 1982;16(4):314–8.
188. Rockwell GF, Morgan MJ, Braden G, Campfield TJ. Preliminary observations of urinary calcium and osteopontin excretion in premature infants, term infants and adults. *Neonatology* 2008;93(4):241–5.
189. Asselman M. Hyaluronan Biology and Regulation in Renal Tubular Epithelial Cells and its Role in Kidney Stone Disease. 2008;:110, 116.
190. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):403–13.
191. Schell-Feith EA, Holscher HC, Zonderland HM, et al. Ultrasonographic features of nephrocalcinosis in preterm neonates. *Br J Radiol* 2000;73(875):1185–91.
192. Cheidde L, Ajzen SA, Tamer Langen CH, Christophalo D, Heilberg IP. A critical appraisal of the radiological evaluation of nephrocalcinosis. *Nephron Clin Pract* 2007;106(3):c119–24.
193. Cramer B, Husa L, Pushpanathan C. Nephrocalcinosis in rabbits--correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function. *Pediatr Radiol* 1998;28(1):9–13.
194. Woolfield N, Haslam R, Le Quesne G, Chambers HM, Hogg R, Jureidini K. Ultrasound diagnosis of nephrocalcinosis in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988;63(1):86–8.
195. Fox Lisa RS. Nephrocalcinosis in a preterm infant. *ustralasian J Ultrasound Med* 2009;12(3):42–3.

196. Jones CA, King S, Shaw NJ, Judd BA. Renal calcification in preterm infants: follow up at 4-5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F185–9.
197. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van Zwieten PHT, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1102–8.
198. Saarela T, Lanning P, Koivisto M. Prematurity-associated nephrocalcinosis and kidney function in early childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):886–90.
199. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6(2):241–7.
200. Davies AA, Smith GD, May MT, Ben-Shlomo Y. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension* 2006;48(3):431–6.
201. Barker DJ. . Birth weight and hypertension. *Hypertension* 2006;48(3):357–8.
202. Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr* 1992;120(4):599–604.
203. Stapleton FB, Miller LA. Renal function in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1988;2(2):229–35.
204. Jones CA, Bowden LS, Watling R, Ryan SW, Judd BA. Hypercalciuria in ex-preterm children, aged 7-8 years. *Pediatr Nephrol* 2001;16(8):665–71.
205. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltényi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: effects and side effects. *Pediatr Nephrol* 1993;7(6):699–702.
206. Knoll S, Alon US. Effect of thiazide on established furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Pediatr Nephrol* 2000;14(1):32–5.
207. Chang H-Y, Hsu C-H, Tsai J-D, et al. Renal calcification in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2011;52(3):145–9.
208. Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Devenir rénal des enfants nés grands prématurés : un suivi simple mais régulier est nécessaire. *Arch Pédiatrie* 2009;16:S42–S48.
209. Human EP for MRI. 1 WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI [Internet]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
210. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3422–7.

211. Altman D. Practical statistics for medical research. London: 1994.
212. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723–9.
213. Kandasamy Y, Smith R, Wright IMR, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol* 2013;28(9):1791–6.
214. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1365–74.
215. Lane PH, Belsha CW, Plummer J, Steinhardt GF, Lynch RE, Wood EG. Relationship of renal size, body size, and blood pressure in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12(1):35–9.
216. Mesrobian HG, Laud PW, Todd E, Gregg DC. The normal kidney growth rate during year 1 of life is variable and age dependent. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):989–93.
217. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3422–7.
218. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard C V, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(4):296–301.
219. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58(2):770–3.
220. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(1):142–8.
221. Ezzedeen F, Adelman RD, Ahlfors CE. Renal calcification in preterm infants: pathophysiology and long-term sequelae. *J Pediatr* 1988;113(3):532–9.
222. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30(1):85–90.
223. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009;66(1):85–90.