



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ  
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ**

**ΜΑΡΚΟΣ ΜΕΡΚΟΥΡΟΠΟΥΛΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000304434

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Βιβλιοθήκη

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ



**Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Νόμος 5343/32, άρθρο 202, §2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).**



Ημερομηνία αίτησης του κ. Μερκουρόπουλου Μάρκου: 15-9-1992

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 224<sup>α</sup>/26-1-1993

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τσιάνος Επαμεινώνδας Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου

Ελισάφ Μωυσής Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 16-2-1993

«Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 628<sup>α</sup>/12-2-2008

Ελισάφ Μωυσής	Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας -Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσατσούλης Αγαθοκλής	Καθηγητής Παθολογίας -Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάνος Επαμεινώνδας	Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατωπόδης Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μηλιώνης Χαράλαμπος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χρήστου Λεωνίδας	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 18-12-2008

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Η Υποματριάς της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ - ΖΩΗ



Στους γονείς μου

Στο γιο μου



## Πρόλογος

Η εκπόνηση μίας διδακτορικής διατριβής είναι ένα έργο πολύπλευρο, που ανοίγει το δρόμο προς τη γνώση, την έρευνα, την ορθή μεθοδολογία και τη συγγραφή ενός μακροσκελούς κειμένου. Για εμένα προσωπικά, η παρούσα διατριβή αποτέλεσε μία ξεχωριστή τιμή και η πραγματοποίησή της οφείλεται κυρίως στον Καθηγητή κ. Ε.Β. Τσιάνο, τον οποίο ευχαριστώ θερμά. Πρώτον, διότι μου εμπιστεύτηκε και μου ανέθεσε το ενδιαφέρον αυτό θέμα. Δεύτερον, γιατί με δίδαξε να κάνω μία επιστημονική μελέτη με γνώμονα την αλήθεια και την ακρίβεια και όχι τον εντυπωσιασμό και την υπερβολή. Τρίτον, γιατί με παρακίνησε στην πραγματοποίηση του έργου και καθοδήγησε λεπτομερώς στην επιτέλεσή του. Τέταρτον και κυριότερο, γιατί μου δίδαξε την ορθή άσκηση της ιατρικής, την αγάπη προς τον άρρωστο, την αφοσίωση προς την επιστήμη και την αξία της ιατρικής βιβλιογραφίας.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Μ. Ελισάφ για τη συμβολή του στο σχεδιασμό της μελέτης, τη στατιστική επεξεργασία, τις εύστοχες παρατηρήσεις του, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθώς και τον καθοριστικό ρόλο του στη συγγραφή των εργασιών που δημοσιεύτηκαν από τη διατριβή αυτή.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Κ. Σιαμόπουλο για τις εύστοχες παρατηρήσεις του, την παροχή άφθονης βιβλιογραφίας, τη βοήθειά του σε θέματα μεθοδολογίας και την κριτική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Δ. Χριστοδούλου για την σημαντική βοήθειά του στην ολοκλήρωση της διατριβής, καθώς και την αγαστή πολύωρη συνεργασία για τη μορφοποίησή της. Ευχαριστίες επίσης εκφράζω και προς τον Γαστρεντερολόγο κ. Κ. Κατσάνο για την οργάνωση του υλικού της έρευνας και τις χρήσιμες συμβουλές του.

Ευχαριστώ θερμά επίσης όλους τους ιατρούς της Ηπατο-Γαστρεντερολογικής Μονάδας της Α΄ Παθολογικής Κλινικής, σύγχρονους και παλαιότερους, για τη συμμετοχή τους στη συγκέντρωση του υλικού της διατριβής, ιδίως το γαστρεντερολόγο κ. Κ. Μασαλά. Ευχαριστώ ακόμη την κα Αριστέα Στούπα για την επιμελή τήρηση των αρχείων του



Γαστρεντερολογικού Ιατρείου, χωρίς τη συμβολή των οποίων θα ήταν αδύνατη η συγκέντρωση του υλικού. Επίσης ευχαριστώ το προσωπικό του Βιοχημικού Εργαστηρίου και του Ανοσολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την διάθεση χώρου και την καλή συνεργασία κατά τη διάρκεια διενέργειας των πειραμάτων. Με έκαναν να αισθάνομαι σαν να εργαζόμουν μαζί τους χρόνια.

Ελπίζω ότι και η διατριβή αυτή θα συμβάλει στη γνώση και θα αποτελέσει ερέθισμα για μεγαλύτερη έρευνα στο αντικείμενο αυτό. Για μένα η δημοσίευσή της αποτελεί επισφράγιση της απέραντης ευγνωμοσύνης που τρέφω προς το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο και τους διδασκάλους μου, για την επιστημονική μου κατάρτιση, που αποτέλεσε τη βάση για την επαγγελματική μου σταδιοδρομία.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	1
Ανατομία ήπατος .....	3
Ηπατική μορφολογία .....	5
Υφή ήπατος και ηπατοκυτταρική λειτουργία .....	7
Ανατομία νεφρών .....	11
Μορφολογία νεφρών .....	15
Νεφρική κατακράτηση νατρίου σε ηπατική νόσο .....	23
Νεφρική κατακράτηση νερού σε ηπατική νόσο .....	26
Υπονατριαιμία και υπερνατριαιμία σε ηπατική νόσο .....	28
Συσχέτιση ηπατικής λειτουργίας και οξεοβασικής ισορροπίας .....	31
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	 37
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	39
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	41
Μέρος 1 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας .....	41
Μέρος 2 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια .....	44
Μέρος 3 <sup>ο</sup> : Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο: .....	49
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	51
Μέρος 1 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας .....	51
Μέρος 2 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια .....	57
Μέρος 3 <sup>ο</sup> : Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο: .....	59
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	61
Μέρος 1 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας .....	61
Μέρος 2 <sup>ο</sup> : Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια .....	67





Μέρος 3 <sup>ο</sup> : Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο: .....	71 <sup>2</sup>
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	75
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ .....	77
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	79
ABSTRACT .....	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	87



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ:

- Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, ζυγίζει 1200-1500g και συνιστά το 1/50 του συνολικού βάρους σώματος του ενήλικα.(1) Προφυλάσσεται από τις πλευρές στο δεξιό άνω τεταρτημόριο με το άνω όριο να βρίσκεται περίπου στο επίπεδο των θηλών. Το άνω όριο του δεξιού λοβού είναι επάνω σε ένα επίπεδο με την 5<sup>η</sup> πλευρά σε ένα σημείο 2cm προς τα μέσα της δεξιάς μεσοκλειδικής γραμμής (1cm κάτω από την δεξιά θηλή). Το άνω όριο του αριστερού λοβού αντιστοιχεί στο άνω όριο της 6<sup>ης</sup> πλευράς σε ένα σημείο στην αριστερή μεσοκλειδική γραμμή (2cm κάτω από την αριστερή θηλή). Το κάτω όριο διέρχεται λοξά προς τα πάνω από την 9<sup>η</sup> πλευρά δεξιά προς την 8<sup>η</sup> πλευρά αριστερά. Στη δεξιά θηλαία γραμμή το ήπαρ βρίσκεται 2cm κάτω από το πλευρικό τόξο. Το ήπαρ διέρχεται δια της μέσης γραμμής μεταξύ της βάσης του ξιφοειδούς οστού και ομφαλού και ο αριστερός λοβός ήπατος εκτείνεται μόνο 5cm από τα αριστερά του στέρνου. Υπάρχουν ανατομικά δύο λοβοί, ο δεξιός είναι περίπου 6 φορές μεγαλύτερος σε μέγεθος από τον αριστερό. Μικρότερα τμήματα του δεξιού λοβού είναι ο κερκοφόρος λοβός στην οπίσθια επιφάνεια και ο τετράγωνος λοβός στην κατώτερη επιφάνεια. Ο δεξιός και αριστερός λοβός χωρίζονται πρόσθια από μία πτυχή του περιτοναίου, το δρεπανοειδή σύνδεσμο, οπίσθια από μία σχισμή, τον φλεβώδη σύνδεσμο (ligamentum Venosum) και στην κάτω επιφάνεια από μία σχισμή, τον στρογγύλο σύνδεσμο (ligamentum teres). (2)

Το ήπαρ έχει διπλή αιματική τροφοδότηση. Η πυλαία φλέβα φέρει φλεβικό αίμα από τα έντερα και σπλήνα και η ηπατική αρτηρία έρχεται από τον κοιλιακό άξονα και τροφοδοτεί το ήπαρ με αρτηριακό αίμα. Αυτά τα αγγεία εισέρχονται στο ήπαρ δια μέσω μία σχισμής την πύλη του ήπατος, η οποία βρίσκεται στην κάτω επιφάνεια του δεξιού λοβού. Μέσα στην πύλη του ήπατος, η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία διαιρούνται σε κλάδους για το δεξιό και αριστερό λοβό και ο δεξιός και αριστερός ηπατικός χοληδόχος πόρος ενώνονται για να σχηματίσουν τον κοινό ηπατικό χοληδόχο πόρο. Το ηπατικό νευρικό πλέγμα περιέχει ίνες από τα συμπαθητικά γάγγλια Θ<sub>7</sub> έως Θ<sub>10</sub>, το οποίο συνάπτεται με το κοιλιακό πλέγμα, τα δύο πνευμονογαστρικά νεύρα και το δεξιό φρενικό νεύρο. Το ηπατικό νευρικό πλέγμα ακολουθεί την ηπατική αρτηρία και τους χοληδόχους πόρους στις λεπτότατες διακλαδώσεις τους, ακόμη και στα πυλαία διαστήματα και ηπατικό παρέγχυμα.(3)



Η φλεβική παροχέτευση από το ήπαρ γίνεται με τη δεξιά και αριστερή ηπατική φλέβα οι οποίες αναδύονται από την πίσω επιφάνεια του ήπατος και εισέρχονται στην κάτω κοίλη φλέβα πολύ κοντά στο σημείο εισόδου στο δεξιό κόλπο.

Τα λεμφικά αγγεία καταλήγουν σε μικρές ομάδες λεμφαδένων γύρω από την πύλη του ήπατος. Απερχόμενα λεμφαγγεία παροχετεύουν σε λεμφαδένες γύρω από τον κοιλιακό άξονα. Μερικά επιφανειακά ηπατικά λεμφαγγεία διέρχονται δια μέσω του διαφράγματος στον δρεπανοειδή σύνδεσμο και τελικά φθάνουν στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Μία άλλη ομάδα ακολουθεί την κάτω κοίλη φλέβα στο θώρακα και τελειώνει σε λίγους μικρούς λεμφαδένες γύρω από το ενδοθωρακικό μέρος της κάτω κοίλης φλέβας. Η κάτω κοίλη φλέβα δημιουργεί μια βαθιά αύλακα στα δεξιά του κερκοφόρου λοβού, περίπου 2cm από τη μέση γραμμή. Η χοληδόχος κύστη βρίσκεται σε ένα βόθρο που εκτείνεται από το κατώτερο όριο του ήπατος έως το δεξιό άκρο της πύλης ήπατος. Το ήπαρ καλύπτεται πλήρως με περιτόναιο εκτός από τρεις περιοχές. Η μία έρχεται σε απευθείας επαφή με το διάφραγμα, η οποία βρίσκεται στα δεξιά του βόθρου για την κάτω κοίλη φλέβα. Οι άλλες δύο περιοχές χωρίς περιτοναϊκή κάλυψη είναι οι βόθροι για την κάτω κοίλη φλέβα και χοληδόχο κύστη (Χ.Κ). Το ήπαρ διατηρείται στη θέση του με περιτοναϊκούς συνδέσμους και από την ενδοκοιλιακή πίεση που μεταφέρεται από τον τόνο των μυών του κοιλιακού τοιχώματος.(1)



## ΗΠΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Ο Kiernan το 1833 εισήγαγε την ιδέα των ηπατικών λοβίων ως τη βασική αρχιτεκτονική. Αυτός περιέγραψε τα κυκλοτερή πυραμιδικά λόβια τα οποία συνίστανται από ένα κεντρικό κλάδο της ηπατικής φλέβας στο κέντρο και στην περιφέρεια τα πυλαία διαστήματα που περιέχουν ένα χοληφόρο αγγείο, ένα κλάδο της πυλαίας φλέβας και ένα κλάδο της ηπατικής αρτηρίας. Στήλες ηπατοκυττάρων και κολποειδή που περιέχουν αίμα εκτείνονται μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων. Το ηπατικό παρέγχυμα διατρέχεται από δύο συστήματα σφράγγων, τα πυλαία διαστήματα και τα κεντρικά ηπατικά κανάλια, τα οποία συναρμολογούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να μην αγγίζει το ένα το άλλο. Οι τελικές σφραγγες των δύο συστημάτων διαχωρίζονται περίπου 0.5 mm η μία από την άλλη. Τα δύο τρέχουν σε επίπεδα κάθετα το ένα στο άλλο. Τα κολποειδή διατίθενται φυσιολογικά σε μία κατεύθυνση κάθετη ενωμένων γραμμών των κεντρικών φλεβών. Οι τελικοί κλάδοι της πυλαίας φλέβας αδειάζουν το αίμα τους στα κολποειδή και η κατεύθυνση της ροής προσδιορίζεται από την υψηλότερη πίεση στην πυλαία φλέβα από ό,τι στην κεντρική φλέβα.(1;4)

Το ήπαρ πρέπει να διαιρείται λειτουργικά. Παραδοσιακά η λειτουργική μονάδα βασίζεται σε μία κεντρική ηπατική φλέβα και τα γύρω ηπατοκύτταρα. Ωστόσο ο Rappaport οραματίστηκε μία σειρά λειτουργικών λοβίων με κέντρο το πυλαίο διάστημα (ζώνη 1). Οι πυλαίες τριάδες διαπλέκονται κυρίως κάθετα με τις τελικές ηπατικές φλέβες των γειτονικών λοβίων. Οι κυκλοφοριακές περιφέρειες των λοβίων (κοντά στις τελικές ηπατικές φλέβες στη ζώνη 3), υφίστανται πιο συχνά βλάβη από ιό, τοξίνη ή ανοξία. Η κατανομή σε κάθε λοβιακή ζώνη ηπατοκυτταρικής αναγέννησης, εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης στο λόβιο.

Τα ηπατοκύτταρα συνιστούν περίπου το 60% του ήπατος. Αυτά είναι πολυγωνικά και περίπου 30 μm σε διάμετρο. Ο πυρήνας είναι μονήρης ή λιγότερο συχνά πολύλοβος και διαιρείται με μίτωση. Η διάρκεια ζωής τους είναι περίπου 150 μέρες σε πειραματόζωα. Το ηπατοκύτταρο έχει τρεις επιφάνειες : μία σε επαφή με κολποειδές και το χώρο του Disse, η δεύτερη σε επαφή με το τριχοειδές χοληφόρο και η τρίτη σε επαφή με γειτονικά ηπατοκύτταρα. Δεν έχουν βασικοκυτταρική μεμβράνη. Ο χώρος του Disse είναι το ιστικό διάστημα μεταξύ των ηπατοκυττάρων και των κολποειδών



κυττάρων. Τα ηπατικά λεμφαγγεία βρίσκονται στον περιπυλαίο συνδετικό ιστό και καλύπτονται από ενδοθήλιο.(1;4)

Το εκκρινικό σύστημα του ήπατος αρχίζει με το τριχοειδές χοληφόρο, στη συνέχεια είναι το ενδολοβιακό χοληφόρο, κατόπιν οι διαλοβιακοί χοληφόροι πόροι (πυλαία διαστήματα), στη συνέχεια οι τμηματικοί χοληφόροι πόροι, κατόπιν αριστερός και δεξιός ηπατικός χοληδόχος πόρος, μετά ο κοινός ηπατικός χοληδόχος πόρος και τέλος σχηματίζεται ο κοινός χοληδόχος πόρος από την συνένωση του κοινού ηπατικού χοληδόχου και κυστικού πόρου, ο οποίος εκβάλλει στο φύμα του Vater.



## ΥΦΗ ΗΠΑΤΟΣ ΥΠΟ ΤΟ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο πυρήνας του ηπατοκυττάρου περιέχει δεοξυ-ριβονουκλεοπρωτεΐνη. Το ανθρώπινο ήπαρ μετά την εφηβεία επίσης περιέχει τετραπλοϊδικούς πυρήνες και γύρω στην ηλικία των 20 ετών, επίσης ανευρίσκονται οκταπλοϊδικοί πυρήνες. Αυξημένη πολυπλοϊδικότητα έχει αναφερθεί ως προκαρκινωματώδης. Στο δίκτυο της χρωματίνης υπάρχουν ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι. Τα μιτοχόνδρια επίσης έχουν διπλή μεμβράνη. Ένας τεράστιος αριθμός αντιδράσεων λαμβάνει χώρα μέσα σε αυτά για την παραγωγή ενέργειας.

Στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο γίνεται η σύνθεση ειδικών πρωτεϊνών, ιδιαίτερα αλβουμίνης, παραγόντων πήξης αίματος και ενζύμων. Επίσης τριγλυκερίδια συντίθενται από ελεύθερα λιπαρά οξέα και εμπλέκονται με πρωτεΐνη για να εκκριθούν με εξωκύτωση ως λιποπρωτεΐνες.

Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι η θέση της σύζευξης χολερυθρίνης και αποτοξίνωσης πολλών φαρμάκων και άλλων ξένων συστατικών (P 450 συστήματα)

Υπεροξυσωμάτια κατανέμονται κοντά στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και σε κοκκία γλυκογόνου. Η ακριβής λειτουργία τους είναι άγνωστη.

Τα λυσοσωμάτια είναι πυκνά σωμάτια δίπλα στο χοληφόρο τριχοειδές αγγείο. Αυτά περιέχουν πολλά υδρολυτικά ένζυμα, τα οποία εάν ελευθερωθούν μπορούν να καταστρέψουν το κύτταρο. Αυτά είναι πιθανά οι ενδοκυττάριοι καθαριστές, οι οποίοι καταστρέφουν οργανύλια με βραχύ χρόνο ζωής. Επίσης αυτά είναι η θέση εναπόθεσης φερριτίνης, λιποφουσκίνης, χολοχρωστικής και χαλκού. Μερικά περισωληναριακά σωμάτια ονομάζονται μικροσωμάτια.

Η συσκευή Golgi ίσως είναι η θέση «συσκευασίας» πριν την έκκριση στη χολή. Ολόκληρη η ομάδα λυσοσωματίων, μικροσωματίων και συσκευής Golgi είναι τα μέσα απομόνωσης οποιουδήποτε υλικού το οποίο έχει υποστεί πέψη και πρέπει να απεκκριθεί, εκκριθεί ή αποθηκευθεί για μεταβολικές διεργασίες στο κυτταρόπλασμα. Το ενδιάμεσο κυτταρόπλασμα περιέχει κοκκία γλυκογόνου, λιπιδίων και λεπτών ινών. Ο κυτταροσκελετός που υποστηρίζει το ηπατοκύτταρο συνίσταται από μικροσωληνάρια, μικροϊνίδια και ενδιάμεσα ινίδια.



Τα κολποειδικά κύτταρα (ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα Kupffer, κύτταρα αποθήκευσης λίπους ή Ito κύτταρα και Pit κύτταρα) σχηματίζουν μία λειτουργική και ιστολογική μονάδα μαζί με την κολποειδική όψη του ηπατοκυττάρου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τα κολποειδή και έχουν πόρους, οι οποίοι προμηθεύουν ένα διαβαθμισμένο φραγμό μεταξύ κολποειδούς και χώρου του Disse.

Τα κύτταρα Kupffer είναι προσκολλημένα στο ενδοθήλιο. Τα αποθηκευτικά κύτταρα λίπους (Ito κύτταρα) βρίσκονται στο χώρο του Disse μεταξύ των ηπατοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο χώρος του Disse περιέχει ιστικό υγρό το οποίο ρέει προς τα έξω στα λεμφαγγεία στις πυλαίες ζώνες. Όταν η πίεση στα κολποειδή αυξάνει, η παραγωγή λέμφου στο χώρο του Disse αυξάνει και αυτή έχει ένα μέρος στη δημιουργία του ασκίτη, όπου υπάρχει ηπατική φλεβική απόφραξη. Τα κύτταρα Kupffer παράγονται από τα μονοκύτταρα του αίματος. Αυτά φαγοκυτταρώνουν με ενδοκύτωση (πινοκύτωση ή φαγοκύτωση) η οποία ίσως είναι απορροφητική (διευκολυνόμενη με υποδοχέα) ή υγρής φάσης (χωρίς τη μεσολάβηση υποδοχέος). Τα κύτταρα Kupffer ενδοκυτταρώνουν παλαιά κύτταρα, ξένα σώματα, καρκινικά κύτταρα, βακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα. Τα κύτταρα Kupffer έχουν ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς για συνδέσμους, περιλαμβάνοντας το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης και το C 3b συστατικό του συμπληρώματος, τα οποία είναι σπουδαία για την αντιγονική παρουσίαση.

Σε γενικευμένες λοιμώξεις ή τραύμα, τα κύτταρα Kupffer ενεργοποιούνται. Αυτά ειδικά ενδοκυτταρώνουν ενδοτοξίνη και σε απάντηση εκκρίνουν μία σειρά από παράγοντες τέτοιοι όπως TNF (νεκροτοξικός παράγων όγκου), ιντερλευκίνες, κολλαγενάση και λυσοσωματικές υδρολάσες. Η τοξικότητα της ενδοτοξίνης προκαλείται από τα προϊόντα έκκρισης των κυττάρων Kupffer, διότι η ενδοτοξίνη αυτή καθαυτή δεν είναι τοξική.

Τα κύτταρα Kupffer εκκρίνουν μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος περιλαμβάνοντας προσταγλανδίνες (PG).(5) Τα κύτταρα Kupffer έχουν ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς για ινσουλίνη, γλουκαγόνο και λιποπρωτεΐνες. Τα κύτταρα Kupffer έχουν ερυθροβλαστοειδή λειτουργία στο εμβρυϊκό ήπαρ. Οψονίνες, φμπρονεκτίνη πλάσματος και ανοσοσφαιρίνες προάγουν την αναγνώριση και ταχύτητα ενδοκύτωσης από τα κύτταρα Kupffer.





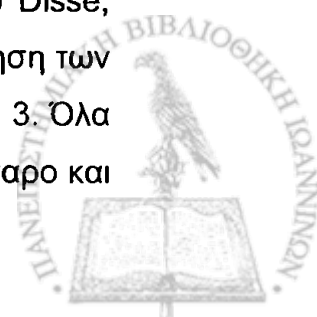
Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι άμισχα κύτταρα και σχηματίζουν ένα συνεχές τοίχωμα στον αυλό του κολποειδούς . Τα κολποειδή ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ενεργά στην κάθαρση μακρομορίων και μικρών σωματιδίων από την κυκλοφορία με ενδοκύττωση με τη μεσολάβηση υποδοχέα .Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργούν ως κύτταρα καθαριστές (scavenger) αφαιρώντας επικίνδυνα ένζυμα και παθογόνα .Αυτά επίσης καθαρίζουν μεθυσιωμένο κολλαγόνο από το αίμα, δεσμεύουν και προσλαμβάνουν λιποπρωτεΐνες.(4;6)

Τα αποθηκευτικά κύτταρα λίπους (Ito κύτταρα) περιέχουν λίπος . Αυτά επίσης αποθηκεύουν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης A ,άλλων ρετινοειδών και επίσης άλλων λιποδιαλυτών βιταμινών. Στην παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης Ito κύτταρα μεταναστεύουν στη ζώνη 3, όπου αυτά αλλάζουν σε μυοϊνοβλάστες και εκκρίνουν κολλαγόνο (τύπων I,III και IV) και λαμινίνη. Αυτοί ίσως ρυθμίζουν την ροή αίματος στο κολποειδές και εδώ συμβάλλουν στην πυλαία υπέρταση. Κολλαγονοποίηση του χώρου Disse έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη είσοδο υποστρωμάτων δεσμευμένων με πρωτεΐνη στο ηπατοκύτταρο.

Τα Pit κύτταρα είναι κινητά, φυσικοί φονείς λεμφοκύτταρα προσκολλημένα στο ενδοθήλιο. Αυτά δείχνουν αυτόματη κυτταροτοξικότητα εναντίον όγκου και ηπατοκυττάρων μολυνθέντων με ιό.

Το εξωκυττάριο υλικό (matrix) είναι εμφανές όταν υπάρχει ηπατική νόσος, αλλά επίσης υπάρχει σε λεπτή μορφή ακόμη και σε φυσιολογικό ήπαρ. Μέσα ή γύρω από το χώρο του Disse, όλα τα κύρια συστατικά μιας βασικής μεμβράνης μπορούν να βρεθούν. Όλα τα κύτταρα που σφετερίζονται το κολποειδές μπορούν να συμβάλλουν σε αυτό το υλικό. Το υλικό μέσα στο χώρο του Disse επιδρά στην ηπατοκυτταρική λειτουργία ρυθμίζοντας την έκφραση ειδικών ιστικών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για παραγωγή διάφορων ουσιών, όπως η αλβουμίνη . Αυτό ίσως είναι σημαντικό και για την ηπατική αναγέννηση.

Σε ηπατική νόσο, ιδιαίτερα αλκοολικής αιτιολογίας, η ηπατική μικροκυκλοφορία ίσως μεταβληθεί από κολλαγονοποίηση του χώρου Disse, σχηματισμό βασικής μεμβράνης κάτω από το ενδοθήλιο και τροποποίηση των ενδοθηλιακών οπών. Όλες αυτές οι διεργασίες είναι μέγιστες στη ζώνη 3. Όλα αυτά συμβάλλουν στην στέρηση θρεπτικών ουσιών από το ηπατοκύτταρο και



την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Σε ηπατική φλεγμονή τα λεμφοκύτταρα είναι συχνά και διηθούν το ήπαρ.(7)

Οι σχετικές λειτουργίες των κυττάρων στην περιφέρεια του λοβιδίου (ζώνη 3) κοντά στις τελικές ηπατικές φλέβες είναι διαφορετικές από αυτές στη περιοχή γύρω από τις τελικές ηπατικές αρτηρίες και πυλαίες φλέβες. Ένζυμα του κύκλου του Krebs (σύνθεση ουρίας και γλουταμινάσης) βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στη ζώνη 1, ενώ η συνθετάση γλουταμίνης είναι περιφλεβική. Η τροφοδότηση με οξυγόνο είναι προφανώς διαφορετική. Τα ένζυμα P 450 βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στη ζώνη 3. Τα ηπατοκύτταρα στη ζώνη 1 λαμβάνουν αίμα με υψηλή συγκέντρωση χολικού άλατος και ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα σπουδαία στο σχηματισμό χολής που εξαρτάται από τα χολικά άλατα. Τα ηπατοκύτταρα στη ζώνη 3 είναι σημαντικά για το σχηματισμό χολής που δεν εξαρτάται από τα χολικά άλατα. (8)



## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ

Τα νεφρά είναι ένα ζεύγος οργάνων τα οποία βρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά στην κοιλιά από ένα σε κάθε πλευρά της Σ.Σ. Ο άνω πόλος κάθε νεφρού βρίσκεται απέναντι από τον  $\Theta_{12}$  σπόνδυλο και ο κάτω πόλος απέναντι του  $O_3$  σπονδύλου. Ο δεξιός νεφρός είναι συνήθως ελαφρά πιο ουραία σε θέση. Στον ενήλικα άνδρα το βάρος κάθε νεφρού ποικίλλει από 125 έως 170 γραμμάρια. Στην ενήλικη γυναίκα ποικίλλει από 115 έως 155 γραμμάρια. Ο νεφρός έχει περίπου 11 cm μήκος, 5 έως 7.5 cm πλάτος και 2.5 cm πάχος. Εντοπιζόμενη στη μέση η κοίλη επιφάνεια κάθε νεφρού, είναι μία σχισμή που ονομάζεται πύλη, δια μέσω της οποίας διέρχονται η νεφρική αρτηρία και φλέβα, τα λεμφαγγεία, ένα νευρικό πλέγμα και η νεφρική πύελος. Μία σκληρή ινώδης κάψουλα περιβάλλει το νεφρό. (9)

Στον άνθρωπο, όπως και στα περισσότερα θηλαστικά κάθε νεφρός τροφοδοτείται φυσιολογικά από μία νεφρική αρτηρία, αν και μία ή περισσότερες επικουρικές νεφρικές αρτηρίες δεν είναι σπάνιες. Ο κύριος κλάδος της νεφρικής αρτηρίας εισέρχεται την περιοχή της πύλης και συνήθως διαιρείται για να σχηματίσει ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο κλάδο. Τρεις τμηματικές ή λοβιακές αρτηρίες φθάνουν από την πρόσθια διαίρεση και τροφοδοτούν το άνω, μέσο και κάτω τριτημόριο της πρόσθιας επιφάνειας του νεφρού. Ο οπίσθιος κλάδος, τροφοδοτεί περισσότερο από το μισό της οπίσθιας επιφάνειας του νεφρού και μερικές φορές αρχίζει ένας μικρός κορυφαίος τμηματικός κλάδος. Ωστόσο ο κορυφαίος τμηματικός ή λοβιακός κλάδος προέρχεται πιο συχνά από την πρόσθια διαίρεση. Δεν έχει προσδιορισθεί παράπλευρη κυκλοφορία μεταξύ ατομικών τμηματικών ή λοβιακών αρτηριών ή υποδιαίρεσεων τους. Αρκετές φορές τα νεφρά λαμβάνουν αίμα από έκτοπες αρτηρίες οι οποίες ξεκινούν από την άνω μεσεντέρια, υπερνεφρική (suprarenal), ορχική ή ωθηκική αρτηρία. Αληθείς επικουρικές αρτηρίες οι οποίες έρχονται από την κοιλιακή αορτή συνήθως τροφοδοτούν τον κάτω πόλο του νεφρού. (3)

Στην επιφάνεια τομής ενός διχοτομημένου νεφρού, δύο ευκρινείς περιοχές μπορούν να προσδιορισθούν : μία ωχρή έξω περιοχή (ο φλοιός) και μία σκοτεινή έσω περιοχή (ο μυελός). Ο μυελός στον ανθρώπινο νεφρό διαιρείται σε 8 έως 18 με ραβδώσεις κωνικές μάζες, τις νεφρικές πυραμίδες. Η βάση κάθε πυραμίδας τοποθετείται στο φλοιο-μυελικό όριο και η κορυφή



εκτείνεται προς τη νεφρική πύελο σχηματίζοντας μία θηλή. Υπάρχουν 10 έως 25 μικρά ανοίγματα στην επιφάνεια κάθε θηλής, τα οποία είναι τα περιφερικά άκρα των αθροιστικών σωληναρίων (Bellini) και αυτά τα ανοίγματα σχηματίζουν μία ηθμοειδή περιοχή. Ο φλοιός στον ανθρώπινο νεφρό, περίπου 1cm σε πάχος σχηματίζει ένα κάλυμμα πάνω από τη βάση κάθε νεφρικής πυραμίδας και εκτείνεται προς τα κάτω μεταξύ των ατομικών πυραμίδων για να σχηματίσουν τις νεφρικές στήλες (Bertin). Κατά μήκος της βάσης των νεφρικών πυραμίδων, δηλαδή στην φλοιο-μυελική ένωση, επιμήκη στοιχεία ονομαζόμενα μυελικές ακτίνες (Foggein) εκτείνονται μέσα στο φλοιό. Παρά το όνομά τους οι μυελικές ακτίνες πράγματι θεωρούνται ένα μέρος του φλοιού και σχηματίζονται από τα αθροιστικά σωληνάκια και τα ευθέα τμήματα των εγγύς και άπω σωληναρίων. Ο νεφρός μπορεί επίσης να διαιρεθεί σε λοβίδια (lobules), κάθε λοβίδιο συντιθέμενο από μία κεντρικά τοποθετούμενη μυελική ακτίνα και τον περιβάλλοντα φλοιώδη ιστό.(10;11)

Η νεφρική πύελος καλύπτεται εσωτερικά από μεταβατικό επιθήλιο και είναι το εκτεινόμενο τμήμα του άνω ουροποιητικού συστήματος. Στον ανθρώπινο νεφρό δύο και μερικές φορές τρεις θύλακοι, οι κύριοι κάλυκες εκτείνονται προς τα έξω από το άνω διατεταμένο άκρο της νεφρικής πυέλου. Από κάθε ένα από τους κύριους κάλυκες αρκετοί μικροί κάλυκες εκτείνονται προς τη θηλή κάθε πυραμίδας και παροχετεύουν τα σχηματιζόμενα ούρα από κάθε πυραμιδική μονάδα. Οι ουρητήρες που αρχίζουν από το κάτω μέρος της νεφρικής πυέλου στην ουρητηρο-πυελική ένωση και στον άνθρωπο αυτοί κατέρχονται μία απόσταση περίπου 28 έως 34 cm για να ανοίξουν μέσα στο θόλο της ουροδόχου κύστεως. Τα τοιχώματα των καλύκων πυέλου και ουρητήρων περιέχουν λείο μύο ο οποίος συσπάται ρυθμικά για την προώθηση των ούρων στην κύστη.

Η ανθρώπινη νεφρική αρτηρία συνήθως διαιρείται μόλις πριν από την είσοδο της στο νεφρικό παρέγχυμα. Ο πρόσθιος κύριος κλάδος περαιτέρω διαιρείται σε τέσσερις τμηματικές αρτηρίες, οι οποίες τροφοδοτούν την κορυφή του νεφρού, το άνω και μέσο τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας και ολόκληρο τον κάτω πόλο αντίστοιχα. Ο οπίσθιος κύριος κλάδος τροφοδοτεί τον υπόλοιπο νεφρό. Ένας ενίοτε κλάδος από τον κύριο οπίσθιο κλάδο τροφοδοτεί με αίμα την κορυφή του νεφρού.



Αυτές οι τμηματικές αρτηρίες είναι "τελικές αρτηρίες", δηλαδή δεν έχουν αναστομώσεις οι μεταξύ τους κλάδοι σε οποιοδήποτε επίπεδο διαίρεσης. Έτσι απόφραξη ενός αρτηριακού αγγείου οδηγεί σε πλήρη ισχαιμία του ιστού στην περιοχή της κατανομής. Συχνά υπάρχουν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες ίσως αποτέλεσμα από πρόωρη διαίρεση της νεφρικής αρτηρίας στην αορτή. Αυτά τα αγγεία τα οποία πλέον συχνά τροφοδοτούν τον κάτω πόλο δεν είναι στην πραγματικότητα επικουρικά επειδή κάθε ένα είναι η μόνη αρτηριακή τροφοδότηση κάποιου μέρους του οργάνου. Τέτοιες επιπρόσθετες αρτηρίες βρίσκονται σε 20-30% των φυσιολογικών ατόμων.

Περαιτέρω διαίρεση των τμηματικών αρτηριών δίδει αρχή στις ενδολοβιακές αρτηρίες, οι οποίες εκτείνονται προς το φλοιό κατά μήκος των στηλών του Bertin που βρίσκονται μεταξύ γειτονικών μυελικών πυραμίδων. Στη συνέχεια από αυτά τα αγγεία αρχίζουν οι τοξοειδείς αρτηρίες των οποίων αρκετές διαιρέσεις τείνουν να βρίσκονται σε ένα επίπεδο παράλληλο της νεφρικής επιφάνειας στο όριο μεταξύ φλοιού και έξω μυελού. Προσαγωγά αρτηριόλια που οδηγούν στο σπείραμα έρχονται από τους μικρότερους κλάδους των ενδολοβιακών αρτηριών.

Το τριχοειδικό δίκτυο κάθε σπειράματος συνδέεται στην μετασπειραματική (περισωληναριακή) τριχοειδική κυκλοφορία από την οδό των απιουσών αρτηριολίων. Φλεβικές συνδέσεις μεταξύ περισωληναρίων τριχοειδών και φλεβών γίνονται σε κάθε φλοιώδες επίπεδο.

Η περιοχή κοντά στην επιφάνεια του νεφρού παροχετεύεται από επιφανειακές φλέβες. Αυτές βρίσκονται μέσα στο φλοιό και ίσως τρέχουν παράλληλα προς την κάψουλα πριν κατέλθουν κατά μήκος των ενδολοβιακών αξόνων. Ενδολοβιακές φλέβες γειτονικά στις αντίστοιχες αρτηρίες παροχετεύουν τον όγκο του φλοιού. Καθώς αυτές συγκλίνουν, αυτές ενώνονται με αγγεία από τις μυελικές ακτίνες και φλέβες που επιστρέφουν από τη μυελώδη ουσία. Σε αντίθεση με το αρτηριακό σύστημα, το οποίο δεν έχει παράπλευρους οδούς, τα φλεβικά αγγεία αναστομώνονται σε αρκετά επίπεδα. Σύγκλιση στις τοξοειδείς και ενδολοβιακές φλέβες δίδει έναρξη σε αρκετούς κύριους κλάδους οι οποίοι ενώνονται για να σχηματίσουν τη νεφρική φλέβα. Οι μεγάλες φλέβες της νεφρικής πύλης δεν έχουν καθαρή τμηματική οργάνωση από προηγούμενες αναστομώσεις, διότι απόφραξη ενός μεγάλου



φλεβικού καναλιού συνήθως οδηγεί σε εκτροπή της αιματικής ροής σε άλλες φλέβες.

Ενδιάμεσο υγρό μπορεί να φύγει από το νεφρό από δύο διαφορετικά λεμφικά δίκτυα, ένα επιφανειακό της κάψας και ένα βαθύτερο σύστημα της πύλης.

Η νευρική τροφοδότηση του νεφρού έρχεται κυρίως από το κοιλιακό πλέγμα με επιπρόσθετες συμβολές που αρχίζουν από το μεγάλο σπλαχνικό νεύρο, το ενδομεσεντερικό πλέγμα και το άνω υπογαστρικό πλέγμα. Ένδειξη υπάρχει για την παρουσία αμφοτέρων χολινεργικών και αδρενεργικών νευρικών ινών στο νεφρικό παρέγχυμα. Η κατανομή των νευρικών ινών γενικά ακολουθεί τα αρτηριακά αγγεία παντού στο φλοιό και έξω ζώνη του έξω μυελού. Αμφότερες αδρενεργικές και χολινεργικές ίνες βρίσκονται γειτονικά σε λεία μυϊκά κύτταρα τοξοειδών αρτηριών, ενδολοβιακών αρτηριών και προσαγωγών αρτηριολίων. Μία εκτεταμένη νεύρωση των απαγωγών αρτηριολίων των παραμυελικών σπειραμάτων, τα οποία τελικά διαιρούνται να σχηματίσουν τα προσαγωγά ευθέα αγγεία, έχει περιγραφεί. Τα απαγωγά αρτηριόλια και ευθέα αρτηριόλια που παράγονται από τα παραμυελικά σπειράματα έχουν διπλή νεύρωση από αμφότερες αδρενεργικές και χολινεργικές νευρικές ίνες. Όμοιες νευρικές απολήξεις υπάρχουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν τα τοιχώματα των φλεβικών ευθέων αγγείων. (9;12)



## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ

Η βασική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας και κάθε ανθρώπινος νεφρός περιέχει περίπου 1,0 έως 1,3 εκατομμύρια νεφρώνες. Κάθε νεφρώνας συνίσταται από το σπειράμα, το οποίο είναι ένας θύσανος τριχοειδών που παρεμβάλλονται μεταξύ δύο αρτηριολίων (προσαγωγό και απαγωγό) και από μία σειρά σωληναρίων τα οποία επιθηλιώνονται από ένα συνεχές στρώμα επιθηλιακών κυττάρων. Τα σπειράματα βρίσκονται στο έξω μέρος του νεφρού, που ονομάζεται φλοιός, ενώ τα σωληνάκια βρίσκονται στο φλοιό και το έσω μέρος του νεφρού, που ονομάζεται μυελός.(12)

Το αρχικό βήμα στην εκκριτική λειτουργία του νεφρώνα είναι ο σχηματισμός ενός υπερδιήθηματος πλάσματος κατά μήκος του σπειράματος. Το υγρό (υπερδιήθημα) κατόπιν διέρχεται δια μέσω των σωληναρίων και τροποποιείται κατά δύο τρόπους: από επαναρρόφηση και από έκκριση. Η επαναρρόφηση αναφέρεται στην αφαίρεση μίας ουσίας από το διήθημα, ενώ η έκκριση αναφέρεται στην αποβολή μίας ουσίας στο διήθημα. Τα διάφορα τμήματα των σωληναρίων συμβάλλουν διαφορετικά στις δύο αυτές διεργασίες.

Το υγρό (υπερδιήθημα) φιλτράρεται κατά μήκος του σπειράματος, εισέρχεται στο χώρο του Bowman και κατόπιν στο εγγύς σωληνάριο. Το εγγύς σωληνάριο συντίθεται ανατομικά από ένα αρχικά εσπειραμένο τμήμα και ένα κατόπιν ευθύ τμήμα (pars recta), το οποίο εισέρχεται στον έξω μυελό. Η αγκύλη του Henle αρχίζει αμέσως μετά το τέλος του ευθέος τμήματος του εγγύς σωληναρίου. Αυτή περιλαμβάνει ένα λεπτό τμήμα στο κατιόν σκέλος και δύο τμήματα (λεπτό και παχύ) στο ανιόν σκέλος. Αυτός ο σχηματισμός «φουρκέτας» παίζει κύριο ρόλο στην έκκριση υπεροσμωτικών ούρων.

Είναι σπουδαίο να σημειώσουμε ότι το μήκος των αγκυλών του Henle δεν είναι ομοιόμορφο. Περίπου 40% των νεφρώνων έχουν βραχείς αγκύλες, οι οποίες διεισδύουν μόνο στον έξω μυελό ή ίσως ακόμη στρέφονται γύρω μέσα στον φλοιό; αυτές οι βραχείς αγκύλες δεν έχουν το λεπτό κατιον σκέλος. Το υπόλοιπο 60% των νεφρώνων έχουν μακριές αγκύλες, οι οποίες διέρχονται δια μέσω του μυελού και ίσως εκτείνονται μέχρι κάτω στη θηλή (το ακρότατο μέρος του μυελού). Το μήκος των αγκυλών κυρίως προσδιορίζεται από τη φλοιώδη εντόπιση του σπειράματος: τα σπειράματα στον έξω φλοιό (περίπου 30%) έχουν μόνο βραχείς αγκύλες; Τα σπειράματα στην παραμυελική



περιοχή (περίπου 10%) έχουν μόνο μακριές αγκύλες, ενώ τα σπειράματα στον έσω φλοιό ίσως έχουν βραχείς ή μακριές αγκύλες.

Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επίσης έχει ένα φλοιώδες τμήμα το οποίο επιστρέφει στην περιοχή του σπειράματος. Σε αυτή την περιοχή, όπου το σωληνάριο προσεγγίζει το προσαγωγό σπειραματικό αρτηριόλιο, ειδικά σωληναριακά κύτταρα σχηματίζουν την πυκνή θηλή. Τα παρασπειραματικά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριολίου και η πυκνή θηλή συνθέτουν την παρασπειραματική συσκευή, η οποία παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην έκκριση ρενίνης.

Μετά την πυκνή θηλή, υπάρχουν τρία φλοιώδη τμήματα: το περιφερικό εσπειραμένο σωληνάριο, το συνδετικό τμήμα και το φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο. Τα συνδετικά τμήματα πολλών νεφρώνων παροχετεύουν σε μονήρες αθροιστικό σωληνάριο. Τα υγρά αφήνοντας το φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο παροχετεύεται στο μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο και μετά ακολούθως παροχετεύεται στους κάλυκες, την νεφρική πύελο, τους ουρητήρες και την ουροδόχο κύστη.

Η τμηματική υποδιαίρεση του νεφρώνα βασίζεται πάνω σε διαφορετικά χαρακτηριστικά διαπερατότητας και μεταφοράς, τα οποία μεταφράζονται σε σπουδαίες διαφορές στη λειτουργία. Γενικά το εγγύς σωληνάριο και η αγκύλη του Henle επαναρροφούν τον κύριο όγκο των διηθημένων διαλυτών ουσιών και νερού, ενώ τα αθροιστικά σωληνάρια κάνουν τις τελικές μικρές αλλαγές στη σύνθεση των ούρων, οι οποίες επιτρέπουν στην έκκριση διαλυτών ουσιών και νερού να ποικίλλει ανάλογα με τις μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη.

Ίσως επίσης υπάρχει σημαντική ετερογένεια μέσα σε ένα δεδομένο σωληναριακό τμήμα, ιδιαίτερα μέσα στο εγγύς σωληνάριο και στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο. Στο τελευταίο τμήμα για παράδειγμα υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων με πολύ διαφορετικές λειτουργίες :τα κύρια κύτταρα επαναρροφούν νάτριο και χλώριο και εκκρίνουν κάλιο, εν μέρει κάτω από την επιρροή της αλδοστερόνης. Τα ενδιάμεσα κύτταρα εκκρίνουν υδρογόνο ή διπτανθρακικά και επαναρροφούν κάλιο, αλλά δεν παίζουν κανένα ρόλο στο ισοζύγιο του νατρίου. (13-15)

Τα νεφρά φυσιολογικά εκτελούν μία ποικιλία σημαντικών λειτουργιών:





1. Αυτά συμμετέχουν στη διατήρηση ενός σταθερού εξωκυτταρικού περιβάλλοντος το οποίο απαιτείται για επαρκή λειτουργία των κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση μερικών άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού (τέτοιων όπως ουρία, κρεατινίνη και ουρικό οξύ) και ειδικά προσαρμόζοντας την έκκριση δια των ούρων νερού και ηλεκτρολυτών ανάλογα με την καθαρή πρόσληψη και την ενδογενή παραγωγή. Τα νεφρά είναι ικανά να ρυθμίζουν ατομικά την έκκριση νερού και διαλυτών ουσιών τέτοιων όπως νάτριο, κάλιο και υδρογόνο, κυρίως με αλλαγές στη σωληναριακή επαναρρόφηση ή έκκριση. (16-21)
2. Αυτά εκκρίνουν ορμόνες οι οποίες συμμετέχουν (1) στη ρύθμιση συστηματικών και νεφρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων (ρενίνη, αγγειοτενσίνη II, προσταγλανδίνες και βραδυκινίνη) (2) στην παραγωγή ερυθροκυττάρων (ερυθροποιητίνη) (3) στη ρύθμιση του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μεταβολισμού των οστών (1.25 διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub> ή καλσιτριόλη). (6;22-26)
3. Αυτά εκτελούν ακόμη διάφορες λειτουργίες τέτοιων όπως καταβολισμός πεπτιδικών ορμονών και σύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογέννεση) σε καταστάσεις νηστείας. (2;17;27)

Η συχνότητα (εύρος) της σπειραματικής διήθησης ποικίλλει από 135 έως 180 λίτρα/ημ σε ένα φυσιολογικό άτομο. Επειδή αυτό είναι ένας όγκος περισσότερο από 10 φορές αυτού του εξωκυττάρου υγρού και περίπου 60 φορές αυτού του πλάσματος, αυτό είναι ενδεικτικό ότι σχεδόν όλο αυτό το υγρό πρέπει να επιστρέψει στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτή η διεργασία ονομάζεται σωληναριακή επαναρρόφηση. Διαλύτες επίσης μπορούν να μετακινηθούν σε αντίθετη κατεύθυνση από τα περισωληναριακά τριχοειδή δια μέσω του κυττάρου στα ούρα. Αυτή η διεργασία ονομάζεται σωληναριακή έκκριση.

Διηθούμενοι διαλύτες και νερό ίσως μεταφέρονται με τον ένα ή αμφότερους τους δύο αυτούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> και νερό επαναρροφούνται; Ιόντα υδρογόνου εκκρίνονται; K<sup>+</sup> και ουρικό οξύ αμφότερα επαναρροφώνται και εκκρίνονται; η διηθούμενη κρεατινίνη εκκρίνεται πρακτικά αμετάβλητη, επειδή δεν επαναρροφείται και μόνο ένα μικρό ποσό φυσιολογικά προστίθεται στα ούρα με έκκριση.



Η συμβολή των διαφορετικών τμημάτων του νεφρώνα στην ομοίωση των διαλυτών και νερού περιγράφεται πιο κάτω ως εξής:

- 1) Σπείραμα: Σχηματίζει ένα υπερδιήθημα του πλάσματος.
- 2) Εγγύς Σωληνάριο:
  - α. Επαναρροφά ισοοσμωτικά 65 ως 70% του διηθούμενου NaCl και νερού.
  - β. Επαναρροφά το 90% των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$  (με έκκριση  $\text{H}^+$ ), κυρίως στο πρώιμο εγγύς σωληνάριο. Είναι η κύρια θέση παραγωγής αμμωνίας στο νεφρώνα.
  - γ. Επαναρροφά σχεδόν όλη τη διηθούμενη γλυκόζη και αμινοξέα.
  - δ. Επαναρροφά κάλιο, φώσφορο, ασβέστιο, μαγνήσιο, ουρία και ουρικό οξύ.
  - ε. Εκκρίνει οργανικά ανιόντα (τέτοια όπως ουρικό) και κατιόντα, περιλαμβάνοντας πολλά φάρμακα δεσμευμένα σε πρωτεΐνες.
- 3) Αγκύλη του Henle:
  - α. Επαναρροφά 15-25% του διηθούμενου NaCl.
  - β. Κύρια θέση της ενεργού ρύθμισης έκκρισης μαγνησίου
- 4) Απώ σωληνάριο:
  - α. Επαναρροφά ένα μικρό κλάσμα του διηθούμενου NaCl.
  - β. Κύρια θέση μαζί με το συνδετικό τμήμα της ενεργού ρύθμισης έκκρισης του ασβεστίου.
- 5). Συνδετικό τμήμα και φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο:
  - α. Τα κύρια κύτταρα επαναρροφούν  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  και εκκρίνουν  $\text{K}^+$ , εν μέρει κάτω υπό την επιρροή της αλδοστερόνης.
  - β. Το σωληνάριο εκκρίνει  $\text{H}^+$ , επαναρροφά  $\text{K}^+$  και σε μεταβολική αλκάλωση εκκρίνει  $\text{HCO}_3^-$ .
  - γ. Επαναρροφά νερό σε παρουσία αντιδιουρητικής ορμόνης.
- 6) Μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο:
  - α. Θέση της τελικής τροποποίησης των ούρων.
  - β. Επαναρροφά NaCl. Η συγκέντρωση NaCl στα ούρα μπορεί να ελαττωθεί σε λιγότερο από 1 mEq/L.



γ. Επαναρροφά νερό και ουρία σε σχέση με το ποσό της αντιδιουρητικής ορμόνης, επιτρέποντας να εκκρίνονται αραιά ή συμπυκνωμένα ούρα.

δ. Εκκρίνει  $H^+$  και  $NH_3$ ; το pH των ούρων μπορεί να ελαττωθεί έως 4.5-5.0.

ε. Μπορεί να συμβάλλει στο ισοζύγιο του καλίου με επαναρρόφηση ή έκκριση καλίου.

Η αιματική ροή στα νεφρά είναι περίπου 20% της καρδιακής παροχής. Σε ποσοστά ροής ανά 100g βάρους, η νεφρική ροή αίματος είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από αυτή του ήπατος ή ασκούμενου μυός και 8 φορές μεγαλύτερη της ροής αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Το αίμα εισέρχεται στα νεφρά δια μέσου των νεφρικών αρτηριών και διέρχεται δια μέσω διαδοχικών κλάδων (διαλοβιακές, τοξοειδείς και ενδοδιαλοβιακές) πριν την είσοδο στα σπειράματα δια μέσω των προσαγωγών αρτηριολίων. Το κλάσμα του πλάσματος που δεν διηθείται δια μέσω του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος κατόπιν αφήνει τα σπειράματα δια μέσω των απαγωγών αρτηριολίων και εισέρχεται στα μετασπειραματικά τριχοειδή. Επιπρόσθετοι κλάδοι από τα απαγωγά αρτηριόλια του παραμυελικού σπειράματος εισέρχονται στο μυελό και σχηματίζουν τα ευθέα τριχοειδή αγγεία. Το αίμα επιστρέφει στη συστηματική κυκλοφορία δια μέσω φλεβών ομοίων των αρτηριών σε ονομασία και εντόπιση.

Το σπείραμα συνίσταται από ένα θύσανο τριχοειδών που εναποτίθενται μεταξύ των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων. Κάθε σπείραμα εγκλείεται μέσα σε μία επιθηλιακή κυτταρική κάψουλα (κάψουλα του Bowman) η οποία είναι συνεχής άμφω με τα επιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν τα σπειραματικά τριχοειδή και με τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Έτσι, το σπειραματικό τριχοειδικό τοίχωμα, δια μέσω του οποίου το διήθημα πρέπει να διέλθει, συνίσταται από τρία στρώματα: το ενδοθηλιακό κύτταρο, τη σπειραματική βασική μεμβράνη και το επιθηλιακό κύτταρο. Μία από τις κύριες λειτουργίες του σπειράματος είναι να επιτρέπει τη διήθηση μικρών διαλυτών ουσιών (τέτοιων όπως νατρίου - ουρίας) και νερού, ενώ αντιθέτως από την άλλη μεριά να περιορίζει τη δίοδο μεγαλύτερων μορίων.

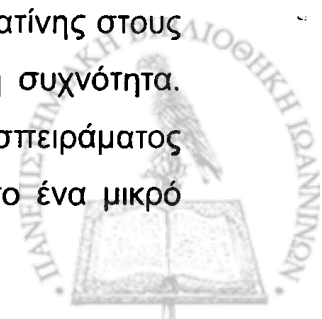


Το προσαγωγό αρτηριόλιο από κάθε σπείραμα περιέχει εξειδικευμένα κύτταρα, τα καλούμενα παρασπειραματικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν το πρωτεολυτικό ένζυμο ρενίνη. Επιπρόσθετα, εγγύς κύτταρα στην ενδολοβιακή αρτηρία μπορούν επίσης να στρατολογηθούν για την έκλυση ρενίνης όταν η διέγερση είναι παρατεταμένη. Νεφρική υποδιάχυση που προκαλείται από υπόταση ή ελάττωση δραστικού όγκου αίματος και αυξημένη συμπαθητική ενεργότητα είναι τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για την έκκριση ρενίνης.(20;28)

Η ρενίνη προκαλεί μία σειρά αντιδράσεων που αρχίζει με την παραγωγή ενός δεκαπεπτιδίου αγγειοτενσίνης I από το υπόστρωμα της ρενίνης (αγγειοτενσινογόνο), που είναι μία  $\alpha_2$ -σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ (και άλλα όργανα περιλαμβάνοντας το νεφρό). Η αγγειοτενσίνη I μετά μετατρέπεται σε ένα 8πεπτίδιο την αγγειοτενσίνη II. Αυτή η αντίδραση καταλύεται από ένα ένζυμο που ονομάζεται μετατρεπτικό ένζυμο, το οποίο βρίσκεται στους πνεύμονες, στην αυλική μεμβράνη των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, το σπείραμα και άλλα όργανα.

Η αγγειοτενσίνη II έχει δύο κύριες συστηματικές δράσεις: προάγει την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Αυτό συμβαίνει με δύο τουλάχιστον μηχανισμούς: από απευθείας διέγερση επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο πρώιμο εγγύς σωληνάριο και από αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων, η οποία αυξάνει την μεταφορά  $\text{Na}^+$  στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο.(5;29;30)

Υπολογισμός της σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι ένα σημαντικό μέρος της εκτίμησης των ασθενών με νεφρική νόσο. Επειδή η συνολική σπειραματική διήθηση των νεφρών είναι ισοδύναμη του αθροίσματος των διηθήσεων κάθε λειτουργικού νεφρώνα, η συνολική σπειραματική διήθηση (GFR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας δείκτης λειτουργικής νεφρικής μάζας. Έτσι η πτώση του GFR ίσως είναι το πιο πρώιμο και μόνο κλινικό σημείο νεφρικής νόσου. Η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος υπολογισμού της σπειραματικής διήθησης είναι η ενδογενής κάθαρση κρεατινίνης. Η κρεατινίνη παράγεται από το μεταβολισμό της κρεατίνης στους σκελετικούς μύες και εκλύεται στο πλάσμα σε σχετικά σταθερή συχνότητα. Όπως η ινουλίνη η κρεατινίνη ελεύθερα διηθείται κατά μήκος του σπειράματος και ούτε επαναρροφείται ή μεταβολίζεται από τα νεφρά. Ωστόσο ένα μικρό



ποσό της κρεατινίνης εισέρχεται στα ούρα με σωληναριακή έκκριση δια μέσω της οργανικής κατιονικής εκκριντικής αντλίας στο εγγύς σωληνάριο, με αποτέλεσμα η έκκριση κρεατινίνης να υπερβαίνει το ποσό της διηθούμενης περίπου 10 έως 20%. Έτσι η κάθαρση κρεατινίνης  $C_{cr} = \frac{C_{\text{ούρων}} \times V_{\text{ούρων}}}{C_{\text{πλάσματος}}}$  θα τείνει να υπερβαίνει την κάθαρση ινουλίνης περίπου 10 – 20%.

Η αντιδιουρητική ορμόνη (η ανθρώπινη μορφή ονομάζεται arginine vasopressin) είναι ένα πολυπεπτιδίο που συντίθεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Εκκρινικά κοκκία που περιέχουν αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) μεταναστεύουν κατά μήκος των αξόνων της υπεροπτικο-υποφυσιακής οδού στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου αυτή εναποθηκεύεται και ακολούθως εκλύεται μετά την κατάλληλη διέγερση. Επιπρόσθετα μερικά από τα εκκρινικά κοκκία παράγονται στον παρακοιλιακό πυρήνα και εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (E.N.Y) ή τα πυλαία τριχοειδή στο μέσο έπαρμα. Η ADH είναι ο κύριος φυσιολογικός προσδιοριστής νεφρικής έκκρισης νερού. Δια μέσω της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης, η ADH αυξάνει τη διαπερατότητα νερού των αυλικών μεμβρανών των φλοιωδών και μυελωδών αθροιστικών σωληναρίων, επιτρέποντας ωσμωτική ισορροπία με τον ενδιάμεσο χώρο. Η ADH επίσης παίζει ένα σπουδαίο ρόλο στην παραγωγή μυελικής υπερτονικότητας αυξάνοντας τη διαπερατότητα του έσω μυελικού αθροιστικού σωληναρίου στην ουρία και σε τουλάχιστον μερικά είδη, με απευθείας προαγωγή επαναρρόφησης NaCl στο μυελικό παχύ ανιόν σκέλος και ως εκ τούτου αυξάνοντας τη συσσώρευση ουρίας και NaCl στον ενδιάμεσο χώρο. Η τελική συνέπεια αυτών των δράσεων είναι η αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νερού και η αύξηση της ωσμωτικότητας των ούρων.

Η αλδοστερόνη συντίθεται στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη ενεργεί κυρίως στον περιφερικό νεφρώνα με αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  και την έκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ . Όπως με τις άλλες στεροειδείς ορμόνες, η αλδοστερόνη δρα με διάχυση στο σωληναριακό κύτταρο και μετά προσκόλληση σε ειδικό κυτταροπλασματικό υποδοχέα. Η αλδοστερόνη παίζει ένα σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση του όγκου και ισορροπίας  $\text{K}^+$  δια μέσω των δράσεων της στο NaCl και έκκριση  $\text{K}^+$ . Έτσι είναι προφανές ότι η αγγειοτενσίνη II και η αύξηση στη συγκέντρωση  $\text{K}^+$



πλάσματος είναι τα κύρια ερεθίσματα έκκρισης αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II και η υπερκαλιαιμία δρουν στη σπειροειδή ζώνη, προάγοντας τη μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη και περισσότερο σημαντικά από κορτικοστερόνη προς αλδοστερόνη. Έκλυση αλδοστερόνης μπορεί επίσης να προκληθεί από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (A.C.T.H ) και την υπονατριαιμία, ενώ καταστολή από το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και τη ντοπαμίνη.(28;31)

Η παραθυρεοειδής ορμόνη ή παραθορμόνη (PTH ) είναι ένα πολυπεπτίδιο που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες σε απάντηση στην ελάττωση της συγκέντρωσης πλάσματος του ιονισμένου  $Ca^{2+}$ .(24;32) Αυτή μετά δρα για να αυξήσει την συγκέντρωση πλάσματος σε ιονισμένο  $Ca^{2+}$  με τρεις τρόπους : α) Στην παρουσία επιτρεπτικών ποσών βιταμίνης D, αυτή διεγείρει την οστική απορρόφηση με αποτέλεσμα την έκλυση φωσφορικού ασβεστίου. β) Αυτή αυξάνει την εντερική απορρόφηση  $Ca^{2+}$  και φωσφόρου προάγοντας το σχηματισμό μέσα στο νεφρό της καλσιτριόλης (1.25 διϋδροξυχοληκαλσιφερόλη), τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D και γ) Αυτή αυξάνει ενεργά την επαναρρόφηση του  $Ca^{2+}$  στα νεφρά.. Η παραθορμόνη επίσης επηρεάζει το ισοζύγιο φωσφόρου, αν και οι δράσεις της ίσως αντισταθμιστούν. Αυτή τείνει να αυξάνει την είσοδο φωσφόρου στο εξωκυττάριο υγρό από τις δράσεις της στα οστά και εντερική απορρόφηση. Ωστόσο η παραθορμόνη ελαττώνει την εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου με αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση. Η δράση στα νεφρά κυριαρχεί σε ασθενείς με σχετικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς η PTH τείνει να ελαττώνει τη συγκέντρωση φωσφόρου στο πλάσμα. (33-35)

Η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) είναι ένα λιποδιαλυτό στεροειδές, το οποίο βρίσκεται στη διαίτα και επίσης μπορεί να συντεθεί στο δέρμα από 7-διϋδροχοληστερόλη με την παρουσία υπεριώδους φωτός. Η βιταμίνη D3 μετά υφίσταται μία σειρά μεταβολικών μετατροπών αρχίζοντας με 25-υδροξυλίωση στο ήπαρ σε καλσιφεδιόλη (25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη). Περαιτέρω υδροξυλίωση συμβαίνει κυρίως στα εγγύς νεφρικά σωληναριακά κύτταρα είτε σε καλσιτριόλη, η περισσότερο ενεργή μορφή της βιταμίνης D<sub>3</sub>, ή σε 24,25 διϋδροξυχοληκαλσιφερόλη, της οποίας ο φυσιολογικός ρόλος δεν έχει καλά προσδιορισθεί.



Ο σχηματισμός καλσιτριόλης κυρίως διεγείρεται από την PTH και την υποφωσφαταιμία σε μία προσπάθεια διατήρησης ισοζυγίου ασβεστίου και φωσφόρου. Σε σύγκριση, η ηπατική παραγωγή καλσιφεδιόλης εξαρτάται κυρίως από το υπόστρωμα και δεν ρυθμίζεται ορμονικά. Η καλσιτονίνη επίσης μπορεί να αυξήσει την παραγωγή καλσιτριόλης. Η κύρια δράση της καλσιτριόλης είναι να αυξάνει την διαθεσιμότητα ασβεστίου και φωσφόρου αμφότερως για σχηματισμό νέου οστού και για την πρόληψη συμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας και υποφωσφαταιμίας. (36) Αυτό κυρίως επιτυγχάνεται με αύξηση της επαναρρόφησης οστού, εντερικής απορρόφησης και νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης  $Ca^{++}$ . Η καλσιτριόλη έχει μία επιπρόσθετη δράση στη ρύθμιση της συγκέντρωσης του ασβεστίου πλάσματος, μέσω προσκόλλησης σε υποδοχείς στο παραθυροειδή αδένια, οδηγώντας σε ελάττωση περαιτέρω παραγωγής και έκλυσης παραθορμόνης. (24;32)

#### ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΣΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η κλινική πορεία ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση επιπλέκεται συχνά από προοδευτική νεφρική κατακράτηση νατρίου, οδηγώντας στο σχηματισμό ασκίτη και περιφερικού οιδήματος. (3;9;29;37;38) (Ο Ιπποκράτης το 400 π.Χ. είχε πει ότι όταν το ήπαρ είναι γεμάτο με υγρό, αυτό υπερχειλίζει στην περιτοναϊκή κοιλότητα, έτσι ώστε η κοιλιά γεμίζει από νερό και έπεται ο θάνατος). Πράγματι οι κίρρωτικοί ασθενείς συχνά εκκρίνουν ούρα τα οποία είναι πρακτικά ελεύθερα νατρίου. Ως αποτέλεσμα υπάρχει υπερβολική συσσώρευση εξωκυττάριου υγρού το οποίο τελικά γίνεται εμφανές κλινικά ως ασκίτης και οίδημα. Εάν η είσοδος νατρίου δεν περικοπεί, η αμείλικτη κατακράτηση νατρίου ίσως οδηγήσει στη συσσώρευση μεγάλων ποσών ασκίτικου υγρού. Σε αντίθεση, η αύξηση του σωματικού βάρους και ο σχηματισμός ασκίτη παύουν όταν η πρόσληψη νατρίου είναι αξιοσημείωτα περιορισμένη. Η βλάβη στη νεφρική κατακράτηση νατρίου ίσως συμβεί νωρίς στην πορεία της κίρρωσης. (39-43)

Η ανωμαλία της νεφρικής κατακράτησης νατρίου στην κίρρωση δεν είναι στατική και αμετάβλητη κατάσταση. Μάλλον οι κίρρωτικοί ασθενείς ίσως υφίστανται μία αυτόματη διούρηση ακολουθούμενη από επιστροφή σε



άπλειστη κατακράτηση αλατιού. Η σοβαρότητα και αναστρεψιμότητα της ηπατικής νόσου φαίνεται να προσδιορίζουν μία τέτοια ευνοϊκή απάντηση.

Η έναρξη του ασκίτη μπορεί συχνά να σχετίζεται απευθείας με την αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου και είναι περισσότερο μία αντανάκλαση φόρτισης αλατιού από ό,τι προοδευτικών μεταβολών ηπατικής λειτουργίας με ακόλουθες νεφρικές αλλαγές. Έχει σημειωθεί ότι γυναίκες ασθενείς με ηπατική νόσο οι οποίες αναπτύσσουν σημαντικό ασκίτη και οίδημα προεμμηνορυσιακά ίσως υφίστανται μία σημαντική διούρηση μετά δίαιτα περιορισμένη σε νάτριο, η έναρξη της οποίας συμπίπτει με την έναρξη της εμμηνορυσιακής ροής. (41)

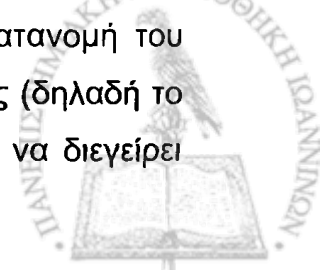
Τελικά δεν μπορεί να υπερτονισθεί ότι η κύρια νεφρική εκκριτική ανωμαλία που προκαλεί κατακράτηση υγρού είναι μία διαταραχή μάλλον στο νάτριο από ό,τι στην έκκριση ύδατος. Δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί η παρουσία ή το μέγεθος της βλάβης της νεφρικής κατακράτησης νατρίου σε ένα κίρρωτικό ασθενή απλώς επάνω στη βάση της απουσίας ασκίτη ή οιδήματος ή αμφοτέρων. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι νεφρική ανεπάρκεια ίσως συμβαίνει σε 50-75% των ασθενών που πεθαίνουν από κίρρωση. (12;14;42)

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για το σχηματισμό ασκίτη στην κίρρωση διακρίνονται σε προσιόντες και απιόντες παράγοντες, όπως περιγράφεται πιο κάτω:

#### *Προσιόντες παράγοντες (παράγοντες κατακράτησης)*

Υπάρχουν τρεις θεωρίες για το σχηματισμό ασκίτη, στην κίρρωση με βάση τους προσιόντες παράγοντες :

α) Η παραδοσιακή «underfill» θεωρία. Ο σχηματισμός ασκίτη θεωρείται να αρχίζει όταν μία κριτική ανισορροπία των δυνάμεων του Starling (δηλαδή αυξημένη πυλαία πίεση και ελαττωμένη κολλοειδωσμητική πίεση) αναπτύσσεται στα ηπατικά κολποειδή και σπλαγχνικά τριχοειδή. Αυτό προκαλεί ένα υπερβολικό ποσό σχηματισμού λέμφου, η οποία υπερβαίνει την ικανότητα του θωρακικού πόρου για επιστροφή αυτής στην κυκλοφορία. Συνεπώς η λέμφος συσσωρεύεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα ως ασκίτης. Καθώς ο ασκίτης αυξάνει, επακολουθεί μία προοδευτική ανακατανομή του όγκου πλάσματος, με ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος (δηλαδή το μέρος του συνολικού κυκλοφορούντος όγκου, το οποίο φαίνεται να διεγείρει





τους υποδοχείς όγκου). Ασχέτως αιτίας η ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος πιστεύεται να συμβάλλει στην αυξημένη επαναρρόφηση άλατος και νερού στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο. Έτσι η θεωρία αυτή προτείνει ότι η νεφρική κατακράτηση νατρίου είναι ένα δευτεροπαθές παρά πρωτοπαθές γεγονός.

B) Αναθεωρημένη "Underfill" θεωρία: Το κύριο διαχωριστικό χαρακτηριστικό αυτής της θεωρίας είναι ότι η ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος αποδίδεται κυρίως σε μία πρώιμη αύξηση στην αγγειακή χωρητικότητα.

Γ) "Overflow" θεωρία: Το κύριο πρωταρχικό γεγονός είναι η απρόσφορη κατακράτηση υπερβολικών ποσοτήτων νατρίου από τα νεφρά. Σε κατάσταση μη φυσιολογικών δυνάμεων Starling στην πυλαία φλέβα και ηπατικά κολποειδή ο διογκωμένος όγκος πλάσματος παγιδεύεται κυρίως στην περιτοναϊκή κοιλότητα, με σχηματισμό ασκίτη.(39;41)

*Απιόντες παράγοντες (παράγοντες απελευθέρωσης ουσιών)*

A) Ορμονικοί

1. Ρόλος υπεραλδοστερονισμού

Η αύξηση της αλδοστερόνης πλάσματος αποδίδεται στην αυξημένη επινεφριδιακή έκκριση και ελαττωμένη μεταβολική αποδόμηση της ορμόνης. Περιληπτικά, η παρούσα διαθέσιμη βιβλιογραφία φαίνεται να ευνοεί την υπόθεση ότι ο υπεραλδοστερονισμός στην κίρρωση ίσως είναι ένας επιτρεπτικός παράγοντας μόνο και ότι το κύριο συστατικό της μη φυσιολογικής νεφρικής κατακράτησης νατρίου σε πολλούς ασθενείς είναι η ελευθέρωση ελαττωμένου περιφερικά διηθήματος. (40;42;44)

2. Ρόλος συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης.

3. Ρόλος νεφρικών προσταγλανδινών.

4. Ρόλος συστήματος καλδικρεΐνης – κινίνης.

Επειδή η βραδυκίνη έχει προταθεί ότι είναι ένας φυσιολογικός νεφρικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, είναι πιθανό ότι ανεπάρκεια στο σχηματισμό βραδυκίνης, ίσως συμβάλλει στη νεφρική φλοιώδη αγγειοσύσπασση, που έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

5. Ρόλος του ορμονικού νατριουρητικού παράγοντα.

6. Πιθανές δράσεις οιστρογόνων.

7. Πιθανή δράση προλακτίνης.



8. Πιθανή δράση V.I.P (αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου).

B) Νευρικοί και Αιμοδυναμικοί παράγοντες.

1. Μεταβολές στην ενδονεφρική κατανομή αιματικής ροής.
2. Μία αύξηση στην ενεργότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.  
(19;30;45;46)

### ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΝΕΡΟΥ ΣΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η ύπαρξη ενδοηπατικών αισθητικών μηχανισμών που ανιχνεύουν τις μεταβολές του νατρίου ή του όγκου ύδατος (ηπατικοί ωσμοϋποδοχείς) για τον προσδιορισμό των αλλαγών στον εξωκυττάριο χώρο έχει περιγραφεί και ο πιθανός ρόλος των υποδοχέων αυτών στην κατακράτηση νατρίου σε ηπατική νόσο έχει προταθεί. (3;5;29;37)

Επίσης διαταραχές στο μεταβολισμό της ADH σε ηπατική νόσο ίσως παίζουν επιπρόσθετο ρόλο στις παρατηρούμενες διαταραχές στο μεταβολισμό του ύδατος σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Πολλοί ερευνητές αποδίδουν την έκκριση ύδατος από αλκοόλ στην αναστολή την οποία προκαλεί το αλκοόλ στην έκλυση ADH από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι ασθενείς συνήθως κατατάσσονται σε αυτούς που έχουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση (με διάφορους βαθμούς ασκίτη ή οιδήματος ή αμφότερα) και σε αυτούς που έχουν αντιρροπούμενη κίρρωση (χωρίς κλινική ένδειξη ασκίτη ή οιδήματος). (13;41;44)

Αν και η παθογένεση της διαταραγμένης έκκρισης νερού στην κίρρωση δεν είναι πλήρως κατανοητή, τρεις μηχανισμοί ενεργώντας μόνοι τους ή σε συνδυασμό είναι γνωστό να εμπλέκονται: αυξημένη ενεργότητα της ADH, ελαττωμένη ελευθέρωση του διηθήματος στα αραιωτικά τμήματα του νεφρώνα και αυξημένη μη –εξαρτώμενη από την ADH προς τα πίσω διάχυση νερού στον περιφερικό νεφρώνα. Οι πιθανοί μηχανισμοί για την αυξημένη ενεργότητα της ADH σε ασθενείς με ηπατική νόσο είναι : α) Αυξημένη μη ωσμωτική έκλυση ADH, β) Μη φυσιολογική λειτουργία ωσμοϋποδοχέα, γ) ελαττωμένη μεταβολική αποδόμηση της ADH, δ) αυξημένη σωληναριακή ευαισθησία στην ADH και ε) από φάρμακα προκαλούμενη αύξηση της ενεργότητας της ADH.



Ένα σπουδαίο σημείο να θυμόμαστε είναι ότι η υπονατριαιμία συνήθως απορρέει από τη μη ικανότητα του ασθενούς να ελαττώσει την πρόσληψη ύδατος ή από τη χορήγηση υποτονικών υγρών σε μεγαλύτερες ποσότητες από την ήδη περιορισμένη νεφρική ικανότητα για έκκριση νερού. Έτσι η υπονατριαιμία σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση σχεδόν γενικά είναι υπονατριαιμία από διάλυση (ή αραιώση). Άλλες αιτίες υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο είναι: δίαιτα πτωχή σε νάτριο, διουρητικά, χορήγηση φαρμάκων με δράση ADH, ακινησία και κάπνισμα. (9;38-40;42;43;47)

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν μια χαμηλή μέγιστη ωσμωτικότητα ούρων ( $U_{osm\ max}$ ) αλλά έχουν φυσιολογική επαναρρόφηση ύδατος χωρίς διαλύτη ( $TcH_2O$ ) κατά τη διάρκεια της διούρησης με μανιτόλη, μία παρατήρηση όμοια εν μέρει με τα ευρήματα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. (38) Οι συγγραφείς προτείνουν ότι τα δεδομένα είναι συμβατά με αυξημένη μυελώδη ροή αίματος με κάθαρση (washout) της μυελώδους υπερτονικότητας, επειδή υπάρχει αυξημένη διαφυγή αίματος στην κίρρωση. Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση είχαν  $U_{osm\ max}$  τιμές υψηλότερες από εκείνες των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Μπορεί επίσης να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι επιπρόσθετα με τον περιορισμό άλατος, μία ελάττωση στη μυελώδη και θηλώδη περιοχή της συγκέντρωσης ουρίας συμβάλλει κυρίως στην ελαττωμένη ενδιάμεση ωσμωτικότητα και εξηγεί το έλλειμμα στην  $U_{osm\ max}$  που παρατηρείται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε χαμηλές ροές ούρων. Η ελαττωμένη διαθεσιμότητα ουρίας σε κίρρωση μπορεί να αποδοθεί κυρίως σε ελάττωση πρωτεΐνης ή ελαττωμένη σύνθεση ουρίας. Γενικά, οι κίρρωτικοί ασθενείς εκκρίνουν αραιωμένα ούρα ( $<100\ mOsm /kg\ H_2O$ ) σε απάντηση φόρτισης νερού. Χαμηλές συγκεντρώσεις έκκρισης  $Na^+$  και ουρίας είναι κυρίως υπεύθυνες για αυτό. (3;5;9;29;48;49)

Η υπονατριαιμία από διάλυση ή αραιώση είναι η συνέπεια διαταραγμένης νεφρικής κατακράτησης νερού σε ηπατική νόσο και είναι αποτέλεσμα λήψης υπερβολικής ποσότητας νερού σε άτομο με περιορισμένη ικανότητα έκκρισης νερού. Περιορισμός λήψης νερού είναι η θεραπεία της υπονατριαιμίας σε κίρρωση.



Η ελάττωση ελευθέρωσης περιφερικού διηθήματος μαζί με την αυξημένη ενεργότητα της ADH είναι οι πλέον σπουδαίοι μηχανισμοί περιορισμού έκκρισης νερού σε σοβαρά ολιγουρικούς ασθενείς. Κατεχολαμίνες και νεφρικές προσταγλανδίνες φαίνονται να συμβάλλουν στην επηρεασμένη ομοιόσταση νερού στην κίρρωση.

### Υπονατριαιμία και υπερνατριαιμία σε ηπατική νόσο.

Ο αληθής επιπολασμός της υπονατριαιμίας είναι άγνωστος, επειδή πολλές μελέτες που αναφέρουν τέτοια διαταραχή έχουν γίνει σε επιλεγμένους ασθενείς. Σε κίρρωση ο κύριος μηχανισμός για υπονατριαιμία από διάλυση είναι η επηρεασμένη ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν ελεύθερο ύδωρ. Επίσης είναι σπάνιο να χάνεται οποιοδήποτε σωματικό υγρό, το οποίο είναι υπερτονικό σχετικά με το νάτριο πλάσματος (π.χ. ούρα, διάρροια, εμετός). Εξαιρέσεις σε αυτό τον κανόνα περιλαμβάνουν κύριες ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις στη θεραπεία με διουρητικά και καταστάσεις νεφρικής απώλειας νατρίου. Μεμονωμένες αναφορές αιτιών υπονατριαιμίας σε κίρρωση αφορούν τη λήψη ελευθέρου ύδατος μετά παρακέντηση ή τη χρησιμοποίηση βρωμοκρυπτίνης (αγωνιστής του υποδοχέα ντοπαμίνης). Η βρωμοκρυπτίνη επίσης ενεργοποιεί την έκλυση ADH. Αν και ο κίρρωτικός ασθενής ίσως έχει μία χαμηλή συγκέντρωση νατρίου, ασθενείς με ασκίτη και οίδημα έχουν αυξημένα συνολικό σωματικό νερό και νάτριο. Σύμφωνα με τον Edelman και συνεργάτες, το νάτριο ορού ( $\text{Na}^+\text{s}$ ) προσδιορίζεται ως μία λειτουργία του συνολικού ανταλλάξιμου νατρίου ( $\text{Na}^+\text{e}$ ), συνολικού ανταλλάξιμου καλίου ( $\text{K}^+\text{e}$ ) και συνολικού νερού σώματος όπως αποδεικνύεται στην παρακάτω εξίσωση:  $(\text{Na}^+\text{s}) = [(\text{K}^+\text{e}) + (\text{Na}^+\text{e})] / \text{συνολικό νερό σώματος}$ . (37;39)

Επανεξέταση των αρχικών δεδομένων προσδιορίζει ότι μεταξύ ασθενών που έχουν κίρρωση και ασκίτη, αλλά που έχουν υπονατριαιμία, το συνολικό νάτριο σώματος και νερό είναι αμφότερα μέσα στα φυσιολογικά όρια. Ωστόσο το συνολικό κάλιο σώματος είναι σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τις τιμές μαρτύρων. Έτσι, σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, τα άτομα αυτά είναι υπονατριαιμικά όχι κυρίως από αύξηση του συνολικού νερού σώματος, αλλά

κυρίως διότι υπάρχει έλλειμμα στις αποθήκες του σώματος για κάλιο. Οι αιτίες για χαμηλό κάλιο σώματος είναι πολλές και περιλαμβάνουν: α) απώλεια μυϊκής μάζας σώματος και αντικατάσταση με υγρό (ασκίτης), β) αυξημένες απώλειες καλίου δια των ούρων από την θεραπεία με διουρητικά και/ ή αυξημένη αλατοκορτικοειδή δράση και γ) γαστρεντερικές απώλειες καλίου (εμετός και διάρροια). Πράγματι χορήγηση καλίου έχει συχνά αποτύχει να διορθώσει το κάλιο σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με ηπατική νόσο. (15;20;21;39;46;50-53)

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο η υπονατριαιμία ίσως επηρεάσει την εγκεφαλική λειτουργία με οποιαδήποτε από αρκετές οδούς. Αρχικά τα συμπτώματα της οξείας υπονατριαιμίας πιθανά οφείλονται σε εγκεφαλικό οίδημα, με μία δευτεροπαθή αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Με περισσότερο παρατεταμένη υπονατριαιμία (περισσότερο από 3-4 ώρες), ο εγκέφαλος εκκενώνεται από νάτριο και κάλιο, ως εκ τούτου περιορίζοντας την αύξηση όγκου του εγκεφαλικού κυττάρου. Η απώλεια νατρίου από τον εγκέφαλο ίσως έχει ως αποτέλεσμα αναστολή ενεργειακού μεταβολισμού και ταυτόχρονα παρεμβολή στην έκλυση αμινοξέος (νευροδιαβιβαστή) στο συναπτικό επίπεδο. Αυτές οι αλλαγές ίσως επηρεάσουν την εγκεφαλική λειτουργία και ίσως είναι εν μέρει υπεύθυνες για την εγκεφαλοπάθεια σε ηπατική ανεπάρκεια. (3;12;27;54;55)

Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας (<130 meq/l) εξαρτώνται από συνυπάρχουσες νόσους (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), βαρύτητα - οξύτητα της νόσου και το φύλο του ατόμου.

Υπάρχει συσχέτιση υπεραερισμού και υπονατριαιμίας σε ασθενείς με κίρρωση. Ίσως επιφέρεται από κάποιο απροσδιόριστο μηχανισμό. Η υπονατριαιμία έχει θεωρηθεί ως φτωχό προγνωστικό σημείο στην κίρρωση. Συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό λιγότερο από 130 meq/l έχουν περιγραφεί ως δυσοίωνες και λιγότερο από 125 meq/l συχνά παρατηρούνται σε κακή έκβαση. Σε μελέτες κίρρωτικών όπου έγινε ταυτόχρονη μέτρηση νατρίου ορού και σπειραματικής διήθησης (GFR) φαίνεται ότι η αυτόματη υπονατριαιμία αυτή καθαυτή δεν είναι ο μόνος προγνωστικός δείκτης φτωχής επιβίωσης σε



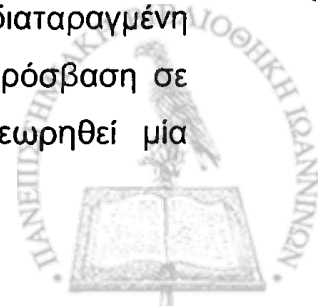
μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Χαμηλή σπειραματική διήθηση (GFR) είναι μία κριτικής σημασίας μεταβλητή.(9;12;27;54-56)

Η θνησιμότητα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ταυτόχρονα ηπατική νόσο και νάτριο ορού χαμηλότερο από 120 meq/l συνοδευόμενα από συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι μεγαλύτερη από 60%.

Η υπερνατριαιμία (Νάτριο ορού > 145 mEq/L) είναι ένα κοινό κλινικό εύρημα και παρουσιάζεται σε περίπου 1,5% των ασθενών που είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών σε γενικό πληθυσμό Νοσοκομείου. Υπερνατριαιμία έχει επίσης συχνά παρατηρηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Ο αληθής επιπολασμός της υπερνατριαιμίας σε αυτή την κατάσταση δεν είναι προσδιορισμένος, αλλά είναι πιθανά μεγαλύτερος από ότι γενικά αναγνωρίζεται. Σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια (μερικοί ασθενείς με σταδίου III ή IV εγκεφαλοπάθεια) ο επιπολασμός υπερνατριαιμίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ήταν 35%. Αν και ο επιπολασμός της υπερνατριαιμίας σε σταθερούς εξωτερικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση είναι άγνωστος, αυτός είναι πιθανά πολύ χαμηλότερος. (3;5;29)

Σε απουσία ιστορικού έγχυσης υπερβολικής ποσότητας αλάτων νατρίου, η υπερνατριαιμία σε ηπατική νόσο περισσότερο συχνά οφείλεται σε μία ελάττωση του συνολικού νερού σώματος ή αφυδάτωση. Βεβαίως η άπληστη νεφρική επαναρόφηση νατρίου σε ηπατική νόσο δεν προκαλεί υπερνατριαιμία, επειδή υπάρχει ταυτόχρονη ανικανότητα για έκκριση ελεύθερου ύδατος. Ένδειξη ότι η αφυδάτωση είναι η κύρια αιτία υπερνατριαιμίας σε κίρρωση έρχεται από μία μελέτη με 48 ασθενείς και κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, 11 από τους οποίους ανέπτυξαν υπερνατριαιμία. Ανάλυση των διαθέσιμων πληροφοριών έδειξε ότι σε εκείνους που ανέπτυξαν υπερνατριαιμία, ένα σταθερά αρνητικό ισοζύγιο νερού ενός λίτρου/ ημέρα συνδέθηκε με τη χορήγηση υπερτονικών ωσμωτικών παραγόντων.(π.χ. λακτουλόζη). (9;12)

Επειδή η υπερνατριαιμία είναι ένα δυνητικό ερέθισμα για τη δίψα, υπερνατριαιμία γενικά μόνο αναπτύσσεται σε ασθενείς με διαταραγμένη αίσθηση δίψας ή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε νερό. Ως εκ τούτου η υπερνατριαιμία θα μπορούσε να θεωρηθεί μία



διαταραχή αμφοτέρων πρόσληψης νερού και διαταραγμένης απώλειας νερού μάλλον παρά μία διαταραχή αποτέλεσμα πρωτοπαθώς από διαταραγμένη απώλεια νερού. Υπερνατριαιμία σε ασθενείς με κίρρωση τυπικά αναπτύσσεται αρκετές μέρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο. Προφανώς η υπερνατριαιμία οφείλεται σε ανεπαίσθητη απώλεια νερού από σήψη, ταχύπνοια, πυρετό, ανικανότητα πρόσβασης σε λήψη ύδατος εξ αιτίας εγκεφαλοπάθειας και αφυδάτωση από θεραπεία με διουρητικά. Ως εκ τούτου η υπερνατριαιμία στην κίρρωση φαίνεται να είναι κυρίως μία ιατρογενής διαταραχή. Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές νέκρωσης του οπίσθιου λοβού υπόφυσης σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα άπιοιο διαβήτη. Η παρουσία πολύ χαμηλής κλασματικής έκκρισης νατρίου στην κίρρωση συνδυάζεται με υπονατριαιμία, όχι υπερνατριαιμία, επειδή υπάρχει μία ταυτόχρονη ανικανότητα για κάθαρση ελευθέρου ύδατος. (5;12;29)

Η νοσοκομειακή θνησιμότητα σε υπερνατριαιμικούς κίρρωτικούς ασθενείς (από τρεις διαφορετικές μελέτες) ήταν 83%, συγκρινόμενο με το 62% είτε σε νορμονατριαιμικούς ή υπονατριαιμικούς ασθενείς. Προσεκτική και συχνή μέτρηση ηλεκτρολυτών ορού είναι σημαντική, όταν χρησιμοποιούμε λακτουλόζη έτσι ώστε να κερδίζουμε τις ευεργετικές της δράσεις και να εξαλείψουμε την πιθανότητα νοσηρότητας από υπερνατριαιμία.

## **ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ**

Υπάρχουν αρκετές σπουδαίες συσχετίσεις μεταξύ ηπατικής λειτουργίας και της οξεοβασικής ισορροπίας. (14;19;57) Πρώτον, κυρίως μέσα από το μεταβολισμό οργανικών οξέων και κύριων αμινοξέων, το ήπαρ έχει μία σπουδαία επιρροή στη φυσιολογική οξεοβασική ομοιόσταση. Δεύτερον, κάτω υπό μερικές συνθήκες, τέτοιες όπως η κετοξέωση και κύριους τύπους γαλακτικής οξέωσης, το ήπαρ γίνεται η κύρια θέση παραγωγής υδρογονοϊόντων ( $H^+$ ). Τρίτον, ασθενείς με διάφορους τύπους ηπατικής νόσου συχνά αναπτύσσουν επιπλεγμένες οξεοβασικές διαταραχές. Τελικά η διαταραχή μπορεί να είναι απλώς μία επιπλοκή της θεραπείας καθώς η θεραπεία με διουρητικά προκαλεί μεταβολική αλκάλωση. (2;5;58;59)

Όταν ένα θρεπτικό συστατικό μεταβολίζεται σε ένα προϊόν που περιέχει ένα μεγαλύτερο καθαρό ανιονικό φορτίο από ότι η γονική



(προηγούμενη) ένωση υπάρχει μία έκλυση υδρογονοϊόντων. Αντίθετα ο σχηματισμός μίας ένωσης της οποίας το καθαρό ανιονικό φορτίο είναι λιγότερο από ότι του γονικού μορίου καταναλώνει πρωτόνια. Έτσι η μετατροπή των ουδέτερων θειούχων διαιτητικών αμινοξέων μεθειονίνης και κυστεΐνης σε γλυκόζη, ουρία και θειικό άλας, συνοδεύεται από έκλυση υδρογονοϊόντων. Ομοίως ο μεταβολισμός των κατιονικών αμινοξέων αργινίνης, λυσίνης και μερικών υπολειμμάτων ιστιδίνης συνιστά μία διαδικασία γένεσης πρωτονίων. Από την άλλη μεριά ο μεταβολισμός διαιτητικών συστατικών τέτοιων όπως τα ανιονικά αμινοξέα γλουταμικό και ασπαρτικό ή τα διαιτητικά οργανικά ανιόντα οξικό, γαλακτικό, μηλικό, κιτρικό και γλουταμινικό αφαιρεί υδρογονοϊόντα. Αντίθετα, ο ηπατικός μεταβολισμός γλουταμίνης και ασπαραγίνης είναι μία μεταβολικά ουδέτερη διαδικασία, διότι το ήπαρ ταχέως μετατρέπει το εκλυόμενο αμμώνιο σε ουρία. Εάν το σύνηθες ημερήσιο ποσό πρωτεΐνης σε μία τυπική αμερικανική δίαιτα υποστεί πέψη, η μεταβολική οξειδωση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή περίπου 1400 mmol αμμωνίου. Το καθαρό ποσό των παραγόμενων διττανθρακικών ταυτόχρονα, ωστόσο είναι κάπως λιγότερο, διότι ο ηπατικός μεταβολισμός κυστεΐνης, μεθειονίνης, λυσίνης, αργινίνης και ιστιδίνης παράγει περίπου 210mEq υδρογονοϊόντα/ημέρα (αντισταθμίζονται εν μέρει από την αφαίρεση περίπου 160mEq πρωτονίων λόγω ηπατικού μεταβολισμού ανιονικών αμινοξέων και οργανικών ανιονικών οξέων). Έτσι, η καθαρή ημερήσια ηπατική παραγωγή υδρογονοκατιόντων, σχετιζόμενη με τα συστατικά της διαίτας είναι περίπου 50-100mEq. (2;5;12;45;58-61)

Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια συχνότερα παρουσιάζεται σε ασθενείς με σοβαρή οξεία ιογενή ηπατίτιδα, σύνδρομο Reye ή ως αποτέλεσμα λήψης τοξινών όπως ο τετραχλωράνθρακας και η παρακεταμόλη. Σε αυτές τις καταστάσεις (όπως για όλους τους τύπους σοβαρής ηπατικής νόσου) ο επιπολασμός της αλκάλωσης είναι μεγάλος (50% - 75%). Η αναπνευστική αλκάλωση παρουσιάζεται συχνότερα από ότι η μεταβολική σε μία σχέση περίπου 2:1. Σε αντίθεση άλλη εργασία αναφέρει αυξημένο επιπολασμό μεταβολικής οξέωσης (53%) - αλκάλωσης (31%). Η πλειονότητα των ασθενών στην τελευταία μελέτη είχαν πάρει μεγάλες δόσεις παρακεταμόλης και είχαν αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα. (2;56;60;62)





Σε ασθενείς με κίρρωση η αλκάλωση είναι η πλέον συχνή διαταραχή (71%). Η αναπνευστική αλκάλωση είναι περίπου 3 φορές πιο συχνή από ότι η μεταβολική αλκάλωση. Ο επιπολασμός της οξέωσης είναι πολύ μικρότερος από ότι της αλκάλωσης (13%).(2;56;60;62)

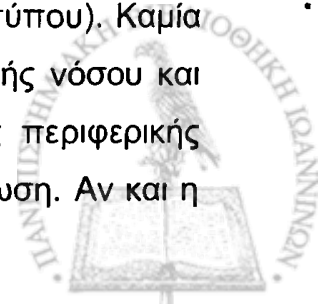
Στην αναπνευστική αλκάλωση η υποξαιμία θεωρείται ως η κύρια αιτία που αποδίδεται στην ανισορροπία αερισμού - αιματώσεως δευτεροπαθώς από τον ασκίτη και στην ανάμειξη φλεβικού αίματος (πυλαιοπνευμονικά ή ενδοπνευμονικά shunts). Άλλη αιτία αλκάλωσης θεωρείται ο υπεραερισμός (από υπεραμμωναιμία, αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης πλάσματος, υπονατριαιμία, ενδοκυτταρική οξέωση και φυσική διέγερση).

Η μεταβολική αλκάλωση που συμβαίνει σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο σχεδόν πάντοτε αποδίδεται είτε σε εξωνεφρικούς ή ιατρογενείς παράγοντες. Δευτερογενής αλδοστερονισμός πιθανώς μόνο σπάνια προκαλεί μεταβολική αλκάλωση, εκτός εάν χορηγηθούν διουρητικά. Επιπρόσθετα η αιτία της μεταβολικής αλκάλωσης σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση ίσως είναι εξωνεφρικής προέλευσης (π.χ. έμετος). Έχει περιγραφεί ότι η υπολευκωματιναιμία αυτή καθαυτή προκαλεί αύξηση των διπτανθρακικών ορού, μία κατάσταση που ονομάζεται υποπρωτεϊναιμική αλκάλωση. (12) Αλκάλωση οποιασδήποτε αιτίας τείνει να διατηρείται όχι μόνο από την ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος (που προκαλείται από τη σοβαρή υπολευκωματιναιμία), αλλά και από την περίσσεια αλατοκορτικοειδούς, την υποκαλιαιμία, την ανεπάρκεια χλωρίου, την αναστολή σωληναριακής επαναρρόφησης χλωρίου και την ελάττωση στο κλάσμα σπειραματικής διήθησης (GFR). (15;55;63;64)

Η μεταβολική οξέωση συνήθως αποδίδεται σε γαλακτική οξέωση και σπάνια σε νεφρική σωληναριακή οξέωση. Όταν συμβαίνει γαλακτική οξέωση αυτή συνήθως συνδυάζεται με επιπρόσθετους παράγοντες (τέτοιοι όπως σήψη, shock και αιμορραγία) και ελαττωμένη αιματική ηπατική ροή που είτε περισσότερο καταστέλλει την ηπατική ή νεφρική χρησιμοποίηση γαλακτικού οξέος ή αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Άλλοι δυνητικοί παράγοντες γαλακτικής οξέωσης είναι η υπερβολική λήψη αλκοόλ, φάρμακα (φαινορφίνη), φρουκτόζη ή σορβιτόλη, υπόταση, υπεραερισμός (μέσω διέγερσης γλυκόλυσης και ελάττωσης ηπατικής αιματικής ροής από υποκαπνία) και πιθανά οξυαιμία (από ελάττωση ηπατικής πρόσληψης



γαλακτικού οξέος). Η Νεφρική Σωληναριακή οξέωση (Ν.Σ.Ο) περιλαμβάνει μία ομάδα κλινικών συνδρόμων στα οποία η ανεπάρκεια μίας από τις κύριες λειτουργίες στη διαδικασία της νεφρικής οξινοποίησης (επαναρρόφηση διπτανθρακικών, σχηματισμός ούρων χαμηλού pH, έκκριση οξέος), επηρεάζεται δυσανάλογα προς το βαθμό ελάττωσης του κλάσματος της σπειραματικής διήθησης. (9;10;12;49;65-67) Η περιφερική Ν.Σ.Ο μπορεί να διαιρεθεί σε υποκαλιαιμική και υπερκαλιαιμική μορφή. Στην κλασική υποκαλιαιμική μορφή το pH των ούρων ποτέ δεν είναι χαμηλό και η οξέωση είναι κυρίως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης οξέος. Περιφερική Ν.Σ.Ο μπορεί να είναι κληρονομική, φαρμακευτική ή να συνδέεται με διάφορες συστηματικές καταστάσεις περιλαμβάνοντας την χρόνια ηπατική νόσο. Στην ατελή Ν.Σ.Ο δεν υπάρχει οξέωση, αλλά το pH των ούρων παραμένει απρόσφορα υψηλό μετά την φόρτιση με οξύ. Μερικές φορές αυτή η οντότητα είναι ένα πρώιμο στάδιο της κλασικής περιφερικής Ν.Σ.Ο. Επηρεασμένη περιφερική σωληναριακή οξινοποίηση με υπερκαλιαιμία υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες. Η πλέον συχνή είναι αυτή που συνδυάζεται με έλλειψη αλατοκορτικοειδούς (υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, Τύπος 4 Ν.Σ.Ο). Στον άλλο υπότυπο το έλλειμμα είναι ενδογενές στο σωληνάριο και πιθανά σχετίζεται με την επηρεασμένη επαναρρόφηση νατρίου. Στην εγγύς Ν.Σ.Ο η διαταραχή βρίσκεται στην ελαττωμένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στο εγγύς σωληνάριο. Αυτή η κατάσταση συνήθως συνδυάζεται με πολλαπλά σωληναριακά ελλείμματα (σύνδρομο Fanconi) και μπορεί να προκληθεί και από την χορήγηση ακεταζολαμίδης (αναστολέας καρβονικής ανυδράσης). Η Ν.Σ.Ο. έχει περιγραφεί σε συνδυασμό με αυτοάνοση ηπατική νόσο, (π.χ. αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση και κρυπτογενή κίρρωση) και σε αλκοολική κίρρωση. Οι περισσότεροι ασθενείς με Ν.Σ.Ο. και αυτοάνοση ηπατική νόσο έχουν πρωτοπαθή χολική κίρρωση ή αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η συσχέτιση Ν.Σ.Ο. και αυτοάνοσης ηπατικής νόσου φαίνεται να είναι ισχυρότερη σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή στην κρυπτογενή κίρρωση. (65) Σχεδόν πάντοτε το έλλειμμα οξινοποίησης είναι περιφερικού τύπου (σπάνια εγγύς τύπου). Καμία συσχέτιση δεν έχει βρεθεί μεταξύ της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου και της παρουσίας ή απουσίας Ν.Σ.Ο. Το ατελές σύνδρομο της περιφερικής Ν.Σ.Ο είναι συχνότερο από την αυτόματη υπερχλωρραιμική οξέωση. Αν και η



παθογένεση της Ν.Σ.Ο σε αυτοάνοση ηπατική νόσο είναι άγνωστη, κυτταρικές ανοσολογικές διαταραχές φαίνεται να παίζουν ένα κύριο ρόλο τόσο για τις ηπατικές βλάβες όσο και για τις νεφρικές σωληναριακές διαταραχές. Στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση καθώς επίσης και στη νόσο του Wilson από εναπόθεση χαλκού, οι επιφερόμενες σωληναριακές βλάβες φαίνεται να παίζουν ένα σπουδαίο παθογενετικό ρόλο. Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα πλάσματος και ούρων χαλκού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και Ν.Σ.Ο καθώς επίσης και μία συσχέτιση μεταξύ αυτών των μεταβλητών και του ελάχιστου κατορθούμενου pH ούρων μετά τη φόρτιση με χλωριούχο αμμώνιο. Ίσως η ανεπάρκεια χολικής έκκρισης χαλκού οδηγεί σε διαταραγμένα επίπεδα στα ούρα και πλάσμα και σε εναπόθεση του μετάλλου στο περιφερικό σωληνάριο. (6;8;68)

Η συχνότητα και παθογένεση της Ν.Σ.Ο σε αλκοολική κίρρωση διαφέρει σημαντικά από ότι σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατική νόσο. Από αναφορές περίπου 38% έχουν ατελή περιφερική Ν.Σ.Ο και μόνο 3% πλήρες σύνδρομο. Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι η Ν.Σ.Ο είναι κάπως συχνότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Το σωληναριακό έλλειμμα δεν φαίνεται να συσχετίζεται με νεφρικές ή ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Ασκίτης και περιφερικό οίδημα περισσότερο συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με Ν.Σ.Ο. Δεν υπάρχει ένδειξη συσχέτισης μεταξύ υπεργαμμασφαιριναιμίας και Ν.Σ.Ο σε κίρρωτικούς ασθενείς. (27;67;69;70) Η σπουδαία ερώτηση εάν η Ν.Σ.Ο αυξάνει τον κίνδυνο για εγκεφαλοπάθεια παραμένει αναπάντητη. Αρκετοί ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι υπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στους ασθενείς τους με Ν.Σ.Ο. Επιπρόσθετα η χορήγηση διουρητικών, θειικού νατρίου ή φωσφορικού νατρίου τα οποία αυξάνουν την περιφερική ελευθέρωση νατρίου, συχνά έχει ως αποτέλεσμα την έντονη μείωση του pH ούρων. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει την επηρεασμένη οξινοποίηση που επιφέρεται από αμιλορίδη και λίθιο στην ελαττωματική περιφερική επαναρρόφηση νατρίου. Εάν η ελαττωμένη ελευθέρωση νατρίου είναι η μοναδική αιτία ανώμαλης οξινοποίησης σε αλκοολική κίρρωση ή ένας παράγων ο οποίος απλά επικαλύπτει ένα άλλο υποκείμενο έλλειμμα παραμένει άγνωστο. Αν και η έλλειψη καλίου ίσως παρεμβαίνει με νεφρική οξινοποίηση, αρκετοί κίρρωτικοί ασθενείς με Ν.Σ.Ο και φυσιολογικό κάλιο έχουν περιγραφεί. (15;20;21;47;53;58;66;68;69)



Περιληπτικά, το ατελές σύνδρομο περιφερικής Ν.Σ.Ο είναι μία κοινή επιπλοκή της αλκοολικής ηπατικής νόσου. Μία χαμηλή περιφερική ελευθέρωση νατρίου, πιθανά από περιορισμένη διασωληναριακή διαφορά δυναμικού ευθύνεται μερικώς. Η κλινική σπουδαιότητα αυτής της ατελούς Ν.Σ.Ο παραμένει άγνωστη. Ένας μικρός αριθμός ασθενών φαίνεται να έχει κλινικά σημαντική νεφρική απώλεια καλίου ως μία συνοδή διαταραχή και αυτό διευκολύνοντας τη νεφρική παραγωγή αμμωνίας, ίσως προδιαθέτει στην ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Όπως έχει αναφερθεί η αναπνευστική οξέωση είναι άκρως ασυνήθης σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Αυτό ίσως συμβεί στην παρουσία σοβαρής περιοριστικής πνευμονικής νόσου, δευτεροπαθώς σε μαζικό ασκίτη και /ή πλευρίτιδα. Επιπρόσθετα, η αδυναμία των αναπνευστικών μυών δευτεροπαθώς σε υποκαλιαιμία ή υποφωσφαταιμία και η καταστολή αναπνευστικού κέντρου από ναρκωτικά και άλλα φάρμακα που συνήθως μεταβολίζονται στο ήπαρ, μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. (10;71)



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

- Οι σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν:
1. Να μελετηθούν οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σε αλκοολικούς και κίρρωτικούς ασθενείς.
  2. Να μελετηθούν τυχόν διαταραχές των ηλεκτρολυτών στην ίδια ομάδα ασθενών.
  3. Να μελετηθούν οι διαταραχές στη σύνθεση των μετάλλων των οστών σε συσχέτιση με τυχόν διαταραχές στις τιμές των μετάλλων αυτών σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος.
  4. Να εκτιμηθεί η δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια ποικίλης βαρύτητας σε συσχέτιση με τους ηλεκτρολύτες ορού και ούρων.



## ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

### Μέρος 1: Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας:

Μελετήθηκαν εβδομήντα εννέα χρόνιοι αλκοολικοί ασθενείς ( 77 άνδρες, 2 γυναίκες), ηλικίας 31-78 ετών, που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας λόγω επιπλοκών της χρόνιας ηπατοπάθειας. Για την ένταξη στην μελέτη απαιτήθηκε ιστορικό κατανάλωσης οινοπνεύματος τουλάχιστον 3 ποτών ανά ημέρα για περισσότερο από 10 έτη και βαριάς κατανάλωσης οινοπνεύματος το προηγούμενο έτος. Οι κύριες αιτίες προσέλευσης των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1, ενώ τα κριτήρια αποκλεισμού παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

**Πίνακας 1.** Κύριες αιτίες εισαγωγής των ασθενών

Αιτία	Αριθμός ασθενών	%
Σύνδρομο στέρησης αλκοόλ	15	19
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα / ηπατομεγαλία	14	18
Αναιμία	10	12,6
Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή	6	7,6
Χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα	5	6,3
Γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετοι, γαστρίτιδα, δυσπεψία, επιγαστραλγία)	4	5
Διάρροια	2	2,5
Χρόνια μυοπάθεια	4	5
Περιφερική νευροπάθεια	4	5
Αταξία	4	5
Επίσταξη	2	2,5



**Πίνακας 2.** Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη

Ασκίτης

Νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 1,4 mg/dl)\*

Σακχαρώδης διαβήτης

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Οξεία παγκρεατίτιδα

Πρόσφατη γαστρεντερική αιμορραγία

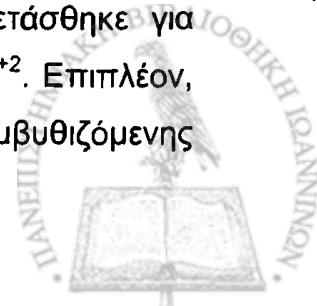
Σηπτική καταπληξία ή άλλες γνωστές αιτίες γαλακτικής οξέωσης (νεοπλασία, ισχαιμία εντέρου)

Σπασμοί εντός μίας ώρας προ της αιμοληψίας

Λήψη ασπιρίνης, μεθανόλης, αιθυλενογλυκόλης, σιδήρου ή ισονιαζίδης

Λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν την οξεοβασική ισορροπία και τους ηλεκτρολύτες όπως διουρητικά, αντιόξινα και συμπληρώματα  $K^+$ ,  $PO_4^{3-}$  ή  $Mg^{2+}$

Κατά την εισαγωγή των ασθενών έγινε φυσική εξέταση και λήφθηκε φλεβικό αίμα για τον προσδιορισμό της γλυκόζης ορού, της ουρίας, της κρεατινίνης, των συνολικών πρωτεϊνών, της αλβουμίνης, παραμέτρων λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια),  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $PO_4^{-3}$ ,  $Cl^-$ ,  $Mg^{+2}$  και  $HCO_3^-$  πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Η ωσμωτικότητα ορού μετρήθηκε με ωσμόμετρο ατμού και αρτηριακό αίμα λήφθηκε για τις μετρήσεις αερίων αίματος. Στους ασθενείς με διορθωμένη υποαλβουμιναιμία (λευκωματίνη ορού < 40 g/l) το μαγνήσιο υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο: διορθωμένο μαγνήσιο ορού (mmol/l) = μετρημένο μαγνήσιο ορού (mmol/l) + 0,005 x (40-αλβουμίνη g/l). (72) Επιπλέον, σε αυτές τις περιπτώσεις το διορθωμένο ασβέστιο ορού υπολογίστηκε με την προσθήκη 0,2 mmol/l στη συνολική συγκέντρωση ασβεστίου ορού για κάθε 10 g/l μείωση στη λευκωματίνη ορού από την κανονική της τιμή ( υποτίθεται ότι είναι 40 g/l) . (73) Το χάσμα ανιόντων ορού (SAG) υπολογίστηκε από την εξίσωση:  $SAG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ . (18) Επιπλέον, σε περιπτώσεις αυξανόμενου SAG η παρουσία μιας μικτής διαταραχής οξέων-βάσεων εξετάστηκε με τον καθορισμό της αναλογίας  $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$ , η οποία σε περιπτώσεις απομονωμένου (καθαρού) υψηλού SAG σε μεταβολική οξέωση είναι μεταξύ 1 και 2. (62) Την ίδια στιγμή, δείγμα πρόσφατων ούρων εξετάστηκε για ωσμωτικότητα (Uosm), κρεατινίνη,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $PO_4^{-3}$ ,  $Cl^-$ ,  $Mg^{+2}$ . Επιπλέον, ούρα εξετάστηκαν για την παρουσία κετονών με τη χρήση εμβυθιζόμενης





ταινίας. Σε υπονατριαιμικούς ασθενείς η κλασματική απέκκριση νατρίου ( $\text{FENa}^+$ ) υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$\text{FENa}^+ (\%) = (\text{Na}^+ \text{ ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού} / \text{Na}^+ \text{ ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων}) \times 100.$$

Κλασματική απέκκριση λιγότερη από 1% θεωρήθηκε ενδεικτική υποογκαιμίας.

(11)

Σε ασθενείς με υποκαλιαιμία η κλασματική απέκκριση του καλίου ( $\text{FEK}^+$ ) υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$\text{FEK}^+ (\%) = (\text{K}^+ \text{ ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού} / \text{K}^+ \text{ ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων}) \times 100.$$

και η διασκληναριακή διαφορά συγκέντρωσης καλίου (TTKG) υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$\text{TTKG} = (\text{K}^+ \text{ ούρων} + \text{Uosm} / \text{Posm}) / \text{K}^+ \text{ ορού}.$$

Κλασματική απέκκριση περισσότερο από 6% καθώς επίσης και TTKG περισσότερο από 2 (σε ασθενείς με  $\text{Uosm} > 450 \text{ mosm/kg}$ ) θεωρήθηκε απρόσφορη καλιουρία σε ασθενείς με υποκαλιαιμία. (74)

Κλασματική απέκκριση φωσφόρου ( $\text{FEPO}_4^{-3}$ ) σε ασθενείς με υποφωσφαταιμία υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$\text{FEPO}_4^{-3} (\%) = (\text{PO}_4^{-3} \text{ ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού} / 0,95 \times \text{PO}_4^{-3} \text{ ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων}) \times 100.$$

Κλασματική απέκκριση περισσότερο από 20% θεωρήθηκε απρόσφορη φωσφατουρία.

Εκτελέστηκε στατιστική ανάλυση με  $\chi^2$  test.



## Μέρος 2<sup>ο</sup>: Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια

Μελετήθηκαν σαράντα τέσσερις περιπατητικοί ασθενείς που παρακολουθούνταν στο Ηπατολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Από αυτούς, δεκαεπτά ήταν γυναίκες και οι υπόλοιποι είκοσι επτά άνδρες, ηλικίας 30 έως 69 ετών (μέσο όρο 52 έτη). Τρεις γυναίκες ήταν προεμμηνόπαυσιακές και οι υπόλοιπες 14 μετεμμηνόπαυσιακές. Τα σχετικά κλινικά στοιχεία παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τιμές επιλεγμένων βιοχημικών παραμέτρων σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση

Παράμετροι	Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα (n=27)		Ασθενείς με κίρρωση (n=17)		P
	Μέση $\pm$ SD	Εύρος	Μέση $\pm$ SD	Εύρος	
ηλικία	48.0 $\pm$ 10.0	28-63	58.2 $\pm$ 7.2	41-69	0.001
Μάζα σώματος (kg)	76 $\pm$ 14	51-111	73 $\pm$ 14	46-98	0.40
Ύψος σώματος (cm)	164.6 $\pm$ 8.1	150-182	160.6 $\pm$ 6.2	145-175	0.10
Θήλεις/άρρενες	10/17		7/10		
Αλβουμίνη (mg/dl)	4.2 $\pm$ 0.3	3.4-4.2	3.7 $\pm$ 0.5	2.7-4.5	<0.001
Χολερυθρίνη (mg/dl)	0.84 $\pm$ 0.31	0.4-1.6	1.4 $\pm$ 1.1	0.5-3.5	0.007
AST (IU/L)	50 $\pm$ 29	23-129	56 $\pm$ 35	23-148	0.50
ALT (IU/L)	66 $\pm$ 52	9-262	43 $\pm$ 27	13-107	0.10
$\gamma$ GT (u/L)	32 $\pm$ 17	15-84	76 $\pm$ 62	13-226	0.002
ALP (u/L)	92 $\pm$ 69	45-400	136 $\pm$ 65	61-283	0.047
Χρόνος προθρομβίνης	12.9 $\pm$ 1.1	11.3-16.5	14.7 $\pm$ 3.1	12-24	0.007
Ασβέστιο (mg/dl)	8.9 $\pm$ 0.5	7.8-9.7	9.0 $\pm$ 0.4	8.4-9.7	0.54
Φωσφόρος mg/dl)	3.3 $\pm$ 0.6	2.5-4.6	3.6 $\pm$ 0.5	2.8-4.6	0.18

Ασθενείς με νόσους, καταστάσεις ή φάρμακα που δεν είχαν σχέση με την ασθένεια του ήπατος, που μπορεί να μεταβάλουν τον μεταβολισμό των μετάλλων και των οστών, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, ασθενείς σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ανεξάρτητα από την αιτιολογία,

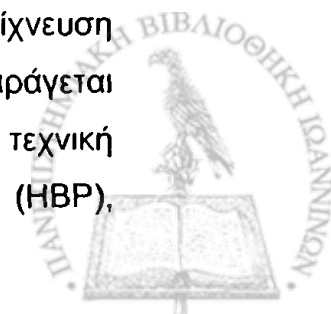
αποκλείστηκαν επίσης από την μελέτη. Σύμφωνα με τις βιοψίες ήπατος, είκοσι επτά ασθενείς είχαν χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και δεκαεπτά κίρρωση. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση εντοπίστηκε σε τέσσερις ασθενείς (στάδια III και IV). Στους υπόλοιπους κίρρωτικούς ασθενείς, η ασθένεια αφορούσε HBV χρόνια λοίμωξη σε έξι, HCV σε τρεις και κατάχρηση οινοπνεύματος σε τέσσερις. Η ομάδα της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας αποτελούνταν από δεκαπέντε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, πέντε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, δύο και με HBV και με HCV λοίμωξη, δύο με συλλοίμωξη HBV και HDV ιών ηπατίτιδας και τρεις ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση σταδίου I ή II. Δώδεκα ασθενείς, πέντε στην ομάδα της χρόνιας ηπατίτιδας και επτά στην ομάδα με κίρρωση, έπαιρναν ουρσοδεοξυχολικό οξύ. Επιπλέον δεκατρείς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και τρεις ασθενείς με κίρρωση έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-α για τουλάχιστον ένα εξάμηνο.

#### Ομάδα ελέγχου

Εκατόν ογδόντα κανονικά άτομα, 25-69 ετών στην ηλικία, συνέστησαν την ομάδα ελέγχου για τις *in vivo* μετρήσεις. Όλοι οι μάρτυρες ήταν εθελοντές, οι οποίοι δεν είχαν κανένα ιστορικό σημείων ή συμπτωμάτων που να σχετίζεται με την αλλαγή στον μεταβολισμό των οστών. Για να μειώσουμε την επιρροή της εποχιακής παραλλαγής στα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D, για κάθε ασθενή λήφθηκε ένα δείγμα ορού προερχόμενο από ένα άτομο με φυσιολογικό έλεγχο παρόμοιας ηλικίας και φύλου μέσα σε δύο μήνες από τη συλλογή του αντίστοιχου δείγματος από τον ασθενή. Αυτά τα ταξινομημένα κατά ζεύγος δείγματα αναλύθηκαν για 25 υδροξυβιταμίνη D, οστεοκαλσίνη και παραθορμόνη την ίδια δοκιμή.

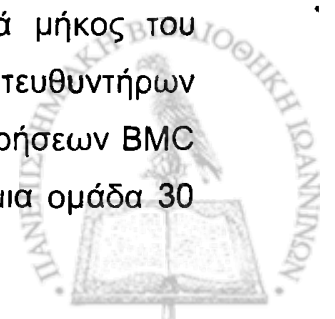
#### Μετρήσεις μετάλλων και ακτινογραφία οστών

*Μερική ανάλυση ενεργοποίησης νετρονίων σώματος (NAA)* : Η ανάλυση ενεργοποίησης νετρονίων του φωσφόρου βασίστηκε στην ανίχνευση καθυστερημένων ακτίνων γ που εκπέμφθηκαν από  $^{28}\text{Al}$ , η οποία παράγεται μέσω της  $^{31}\text{P}(n, \alpha)^{28}\text{Al}$  γρήγορης αντίδρασης νετρονίων. Η τεχνική εφαρμόστηκε για τη μέτρηση της ποσότητας φωσφόρου στα χέρια (HBP),



όπου περίπου 95% του φωσφόρου βρίσκεται στα οστά. (75) Η μονάδα ακτινοβολίας αποτελούνταν από δύο πηγές 111 GBq (3 Ci)  $^{241}\text{Am-Be}$ . (25) Η τεσσάρων λεπτών ακτινοβολία των χεριών ακολουθήθηκε από τεσσάρων λεπτών υπολογισμό της προκληθείσας δραστηριότητας σε ένα κοντινό δωμάτιο με 30 δευτερόλεπτα χρόνο καθυστέρησης μεταξύ της ακτινοβολίας και του υπολογισμού. Τα 1,78 MeV-φωτόνια που εκπέμφθηκαν από το  $^{28}\text{Al}$  (χρόνος ημιζωής 134 δευτερόλεπτα) μετρήθηκαν με τα χέρια των ατόμων τοποθετημένα μεταξύ τους και σε επαφή με δύο ανιχνευτές NaI (TI). Η περιεκτικότητα σε φώσφορο στα χέρια των ατόμων εκφράστηκε ως ο αριθμός των ανιχνεύσιμων 1,78 MeV-φωτονίων. Καμία προσπάθεια δεν έγινε να συσχετιστούν ποσοτικά οι  $^{28}\text{Al}$  μετρήσεις με τη μάζα του φωσφόρου, λόγω της πιθανότητας για μεγάλα συστηματικά σφάλματα. Η σχετική *in vivo* ακρίβεια βρέθηκε να είναι 2,6% με την επανάληψη των μετρήσεων σε μια ομάδα 32 ασθενών εντός μιας περιόδου λίγων ημερών. Αναλυτικοί υπολογισμοί και δοσιμετρικές μετρήσεις με τους ανιχνευτές ενεργοποίησης φύλλων αλουμινίου, ανίχνευση και ανιχνευτές ZnS και θερμοφωταυγή δοσίμετρα έδειξαν ότι 20% της δόσης στα χέρια προκαλείται από τα υψηλής ενέργειας φωτόνια και το υπόλοιπο 80% προκαλείται από τα νετρόνια μεγάλης ταχύτητας μαζί με έναν παράγοντα στάθμισης ακτινοβολίας,  $w_R$ , ίσο με 12.5. Συνδυάζοντας τις ισοδύναμες δόσεις στα είκοσι όργανα ή στους ιστούς που διευκρινίζονται από τη διεθνή επιτροπή στη Ραδιολογική επιτροπή με τους αντίστοιχους παράγοντες στάθμισης οργάνων,  $w_T$ , η κατ' εκτίμηση αποτελεσματική δόση της εξέτασης είναι 50  $\mu\text{Sv}$ , δόση ιδιαίτερα χαμηλή.

*Απλή μέτρηση απορρόφησης φωτονίων (SPA)* : Μια τροποποιημένη έκδοση της τεχνικής Cameron-Sorenson εφαρμόστηκε για τη μέτρηση της περιεκτικότητας των οστών σε μέταλλα (BMC) πάνω από το κυρίως φλοιώδες περιφερικό τριτημόριο της κερκίδας και της ωλένης με ένα πρωτότυπο SPA σύστημα. (76) Η τεχνική είναι βασισμένη στη μείωση μιας παράλληλης δέσμης ακτίνων  $\gamma$  (59,5 KeV από  $^{241}\text{Am}$ ) με το αντιβράχιο βυθισμένο στο νερό. Η πηγή φωτονίων και ο ανιχνευτής NaI(TI) οδηγήθηκαν κατά μήκος του βραχίονα με σταθερή ταχύτητα με τον μακρύ άξονα των κατευθυντήρων παράλληλα στο αντιβράχιο. Η σχετική *in vivo* ακρίβεια των μετρήσεων BMC βρέθηκε να είναι 2,1% με την επανάληψη των μετρήσεων σε μια ομάδα 30



υγιών ανδρών εντός μιας περιόδου λίγων ημερών. Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με τα θερμοφωταυγή δοσίμετρα και τις αίθουσες ιονισμού έδειξαν ότι η δόση εισόδου στο δέρμα σε μια περιοχή  $6\text{cm}^2$  του αντιβραχίου είναι  $50\ \mu\text{Gy}$  και ότι η αποτελεσματική δόση της εξέτασης είναι λιγότερο από  $0,02\ \mu\text{Sv}$ . (76)

• *Μέτρηση απορρόφησης διπλής ενέργειας ακτίνων X φωτονίων (DXA):*  
Ένας εμπορικά διαθέσιμος ανιχνευτής (Norland XR- 26 Mark II) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του νωτιαίας οστικής πυκνότητας (BMD) του  $O_2$ , του  $O_3$  και του  $O_4$  με τις προβολές να ακολουθούν τις διαδικασίες που προτάθηκαν από τον κατασκευαστή. Το ευρύ φάσμα των ακτίνων X ( $100\text{kVp}/1\text{mA}$ ) είναι K-άκρο που φιλτράρεται από ένα φίλτρο Sm ( $46,8\ \text{keV}$  K-άκρο) που οδηγεί σε δύο ενεργειακά παράθυρα με το μέγιστο περίπου  $45$  με  $80\ \text{keV}$ . Η *in vivo* ακρίβεια των νωτιαίων μετρήσεων BMD βρέθηκε να είναι στα χέρια μας  $1,2\%$ . Μετρήσεις που διεξήχθησαν με θερμοφωταυγή δοσίμετρα έδειξαν ότι η αποτελεσματική δόση είναι  $2\ \mu\text{Sv}$  σε γυναίκες και  $1,5\ \text{mSv}$  σε άνδρες.

*Ακτινογραφική μελέτη:* Πλάγιες ακτινογραφίες της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης λήφθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η απομετάλλωση τουλάχιστον δύο μη τραυματικών σπονδυλικών παραμορφώσεων, συγκεκριμένα σφηνοειδές κάταγμα (πρόσθιο ύψος μικρότερο από το οπίσθιο ύψος περίπου  $20\%$ ), δίκερως κοιλότητα (ύψος μέσης γραμμής  $15\%$  μικρότερο από πρόσθιο) και η ελάττωση του ύψους του σπονδύλου. Επιπλέον οι ακτινογραφίες υψηλής ανάλυσης των χεριών των ατόμων λήφθηκαν χρησιμοποιώντας μαστογραφικές ταινίες/κασέτες οθόνης ( $42\ \text{KVp}/20\ \text{mAs}$ ). Ο δείκτης Barnett-Nordin (BNI) καθορίστηκε με βάση το πάχος φλοιού στο μέσον του δεξιού δεύτερου μετακαρπίου χρησιμοποιώντας μεγεθυντή με κλίμακα διαίρεσης  $0,1\text{mm}$ . Τιμές BNI κάτω από  $43$  θεωρήθηκαν μη φυσιολογικές. Η δόση εισόδου στο δέρμα για τις ακτινογραφίες χεριών καθορίστηκε να είναι  $350\ \mu\text{Gy}$  σε μια έκταση περίπου  $120\ \text{cm}^2$ , ενώ η αποτελεσματική δόση της εξέτασης ήταν λιγότερο από  $0,2\ \mu\text{Sv}$ .



### Βιοχημικές παράμετροι

Το ασβέστιο ορού, ο ανόργανος φωσφόρος ορού, η λευκωματίνη ορού, η χολερυθρίνη και οι δραστηριότητες τεσσάρων ενζύμων του ορού (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση αλανίνης, ολική αλκαλική φωσφατάση και  $\gamma$  γλουταμική τρανσφεράση) μετρήθηκαν με τυποποιημένες μεθόδους αυτόματου αναλυτή. Ο χρόνος προθρομβίνης πλάσματος μετρήθηκε με θρομβοπλαστίνη ανθρώπινου πλακούντα. Η οστεοκαλσίνη ορού (αποκαλούμενη επίσης Gla-πρωτεΐνη οστών) μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική ανάλυση (RIA) με μια εμπορικά διαθέσιμη συσκευή (Incstar Co, Min, USA). Οι συγκεντρώσεις της βιολογικά ενεργού άθικτης PTH μετρήθηκαν με ανοσοακτινομετρική δοκιμή (Diagnostic Co.). (77) Οι συγκεντρώσεις 25-OHD ορού προσδιορίστηκαν με ακτινοανοσοανάλυση που χρησιμοποιεί ανθρώπινο ορό (διάλυση  $1/50.000$ ) ως πηγή της D-δεσμευτικής πρωτεΐνης μετά από μια χρωματογραφία με Sep-Pak C-18 (Waters Millipore Co.) και εκλεκτική απορρόφηση με ακετονιτρίλιο. (77)

### Ανάλυση στοιχείων

Η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση για το μέσο όρο υπολογίστηκε για κάθε μια από τις ποσοτικές μεταβλητές που μετρήθηκαν. Γραμμική παλίνδρομη ανάλυση (linear regression) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η επίδραση της ηλικίας και των σωματικών παραμέτρων στα HBP, BMC και το BMD στα φυσιολογικά άτομα. Τα στοιχεία των ασθενών εκφράστηκαν ως η αναλογία της τιμής που μετρήθηκε προς την προβλεπόμενη μέση τιμή των αντίστοιχων κανονικών ελέγχων (HBP<sub>p</sub>, BMC<sub>p</sub> και BMD<sub>p</sub> αντίστοιχα). Η υπόθεση μιας κανονικής κατανομής για HBP/HBP<sub>p</sub>, BMC/BMC<sub>p</sub> και BMD/BMD<sub>p</sub> τιμές επιβεβαιώθηκε από την Kolmogorov-Smirnov δοκιμή ενός δείγματος.

Μη ταξινομημένα κατά ζεύγη t-tests σπουδαστών χρησιμοποιήθηκαν για να συγκρίνουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες. Ταξινομημένα κατά ζεύγη t-tests εφαρμόστηκαν για να συγκρίνουν διαφορές σε ξεχωριστούς ασθενείς μεταξύ των τριών παραμέτρων της οστικής μάζας και των διάφορων βιοχημικών παραμέτρων.



### Μέρος 3<sup>ο</sup>: Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Η μέτρηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA), είναι η πιο κατάλληλη μέθοδος για την εκτίμηση του βαθμού ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Η τεχνική αυτή, όμως, έχει ορισμένα ενδογενή μειονεκτήματα. Η PRA εκτιμά το βαθμό παραγωγής της αγγειοτενσίνης I σε ένα δείγμα πλάσματος που επωάζεται σε συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας και pH, που αναστέλλουν τις αγγειοτενσινάσες (και κατά συνέπεια τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II). Έτσι, η αγγειοτενσίνη I που παράγεται *in vitro* επηρεάζεται από τη συγκέντρωση του ενδογενούς υποστρώματος ρενίνης, που μπορεί να ποικίλει σε διαφορετικά δείγματα πλάσματος και που μπορεί να αλλάξει σημαντικά κατά τη διάρκεια φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. (28) Κάτι τέτοιο αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, καθώς το υπόστρωμα ρενίνης πλάσματος μπορεί να έχει σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση πλάσματος λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης. Επιπροσθέτως, πολλοί από τους ασθενείς αυτούς έχουν υψηλά επίπεδα ρενίνης. Ο συνδυασμός των παραγόντων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση του υποστρώματος κατά τη διάρκεια της επώασης ενός δείγματος *in vitro*. Επίσης, χρόνος επώασης μικρότερος από αυτόν που χρειάζεται για την εξάντληση του υποστρώματος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική υποεκτίμηση του PRA. Αυτά τα προβλήματα μπορούν να ξεπεραστούν με την άμεση μέτρηση της ρενίνης με μία ραδιοανοσολογική μέθοδο.

Σκοπός του σκέλους αυτού της μελέτης ήταν η εκτίμηση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης σε τρεις ομάδες ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια και συγκεκριμένα σε 7 κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (ομάδα Α), σε 19 κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη (ομάδα Β) και σε 9 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα (ομάδα Γ). Από τους 35 ασθενείς της μελέτης, 21 ήταν άνδρες, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $63 \pm 9$  έτη. Στην ομάδα Α, 6 από τους 7 ασθενείς ελάμβαναν σπειρονολακτόνη (100 – 300 mg /ημέρα) και φουροσεμίδα (20 – 40 mg / ημέρα). Αποκλείστηκαν υπερτασικοί ασθενείς, καθώς και άτομα που έπαιρναν φάρμακα, εκτός από διουρητικά, που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης.



Μετρήθηκαν οι ηλεκτρολύτες ορού, η PRA σε ύπτια (Υ) και όρθια (Ο) θέση, το  $K^+$  και το  $Na^+$  των ούρων 24ώρου, η κλασματική απέκκριση του  $Na^+$  ( $FENa^+$ ) και η κάθαρση ελεύθερου ηλεκτρολυτών ύδατος ( $C^eH_2O$ ).

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση για την ένταξη στη μελέτη. Για τη μέτρηση του PRA χρησιμοποιήθηκαν δείγματα πλάσματος από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας και παρακολουθούνταν στο Ηπατολογικό Ιατρείο. Η διάγνωση της κίρρωσεως βασίστηκε στην ηπατική ιστολογία στους 15 ασθενείς και στους υπόλοιπους ασθενείς σε κλινικά, εργαστηριακά, ενδοσκοπικά και απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης ήπατος. Το αίτιο της κίρρωσης (ομάδες Α και Β) ήταν πρωτοπαθής χολική κίρρωση σε 8 ασθενείς, χρόνια HBV λοίμωξη σε 7 ασθενείς, χρόνια HBV και HDV λοίμωξη σε 2 ασθενείς, χρόνια HCV λοίμωξη σε 6 ασθενείς, αλκοολική ηπατοπάθεια σε 2 ασθενείς και κρυπτογενής κίρρωση σε 1 ασθενή. Από τους 9 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα (ομάδα Γ), το αίτιο της ηπατοπάθειας ήταν χρόνια HBV λοίμωξη σε 4 ασθενείς, χρόνια HCV λοίμωξη σε 3 ασθενείς και αλκοολική ηπατίτιδα σε 2 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς μελετήθηκαν μετά από μία δίαιτα 5 ημερών με λήψη δίαιτας νατρίου 50 mEq. Τα διουρητικά φάρμακα διακόπηκαν για τις τελευταίες τρεις ημέρες πριν τη μέτρηση της PRA. Τα δείγματα πλάσματος για PRA ελήφθησαν σε δοκιμαστικούς σωλήνες που περιείχαν δινατριούχο EDTA, φυγοκεντρήθηκαν στους  $4^{\circ}C$  και φυλάχθηκαν στους  $-30^{\circ}C$  μέχρι να γίνουν οι μετρήσεις (εντός 4 εβδομάδων). Το δείγμα πλάσματος PRA για την ύπτια θέση λήφθηκε μεταξύ 8.00 και 9.00 πμ μετά από ολονύκτια κατάκλιση του ασθενούς, ενώ το δείγμα πλάσματος PRA για την όρθια θέση λήφθηκε αργότερα, μετά από παραμονή σε όρθια θέση για 20-30 λεπτά. Η μέτρηση PRA έγινε χρησιμοποιώντας το κιτ της New England Nuclear Co. Η παραγόμενη αγγειοτενσίνη I μετρήθηκε με ραδιοανανοσολογική μέθοδο.

Οι υπόλοιπες βιοχημικές μετρήσεις των ηλεκτρολυτών, έγιναν με τη βοήθεια αυτόματου αναλυτή.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, t-test κατά ζεύγη και ANOVA, ανάλογα με τη φύση των δεδομένων. Στο σύνολο των περιπτώσεων, θεωρήθηκε ότι οι παράμετροι που μελετήθηκαν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.





## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Μέρος 1: Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας:

Οι διαταραχές οξέων-βάσεων των ασθενών μας παρουσιάζονται στον πίνακα 4, ενώ οι διαταραχές ηλεκτρολυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

**Πίνακας 4.** Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας στους ασθενείς μας.

Διαταραχή	Ασθενείς	
	Αριθμός	%
Αμιγής αναπνευστική αλκάλωση	10	12,6
Αμιγής μεταβολική αλκάλωση	2	2,5
Αμιγής μεταβολική οξέωση	5	6,3
Μικτή μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση	6	7,6
Μικτή μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση	9	11,3

**Πίνακας 5.** Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους ασθενείς μας.

Διαταραχή	Ασθενείς	
	Αριθμός	%
Υπονατριαιμία	18	22,8
Υπερνατριαιμία	2	2,5
Υποκαλιαιμία	10	12,6
Υπομαγνησiaiμία	25	31,6
Υποφωσφαταιμία	23	29,1
Υπασβεσταιμία	17	21,5
Υπερφωσφαταιμία	2	2,5



### Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Τριάντα δύο από τους 79 ασθενείς (40,5%) είχαν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Δέκα ασθενείς (12,6%) είχαν αρχικά αναπνευστική αλκάλωση. Αυτοί οι ασθενείς είχαν αλκαλαιμία με ένα μέσο pH 7,52 (διακύμανση 7,47-7,55), μέσο PCO<sub>2</sub> 32 mm Hg (διακύμανση 26-35 mm Hg), και μια μέση συγκέντρωση διττανθρακικών 18 mmol/l (διακύμανση 16-22 mmol/l). Τέσσερις από αυτούς είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο με οξεία δηλητηρίαση και 5 με σύνδρομο στέρησης οινόπνεύματος. Τέσσερις ασθενείς είχαν επίσης στοιχεία σοβαρής ασθένειας ήπατος (αυξημένες τρανσαμινάσες ορού και παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης).

Δύο ασθενείς (2,5%) με ανώτερα γαστρεντερικά συμπτώματα και επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμέτου είχαν υποκαλιαιμική υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση με ένα αρτηριακό pH 7,51 και 7,53, αντίστοιχα. Και οι δύο ασθενείς είχαν υποογκαιμία (αυξανόμενη αναλογία ουρίας / κρεατινίνης ορού και μειωμένο νάτριο ούρων και FENa<sup>+</sup>).

Πέντε ασθενείς (6,3%) είχαν μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα με ένα μέσο pH 7,29 (εύρος 7,25-7,33), μέσο PCO<sub>2</sub> 28 mmHg (εύρος 24-32 mmHg) και μια μέση συγκέντρωση διττανθρακικών 17 mmol/l (εύρος 14-20 mmol/l). Ο μέσος όρος SAG ήταν 22 mmol/l (εύρος διακύμανσης 20-28 mmol/l). Όλοι εκτός από 2 ασθενείς από αυτούς, είχαν σύνδρομο στέρησης οινόπνεύματος, ενώ οι υπόλοιποι 2 ασθενείς είχαν υπερχλωραιμία (χλώριο ορού 104 και 109 mmol/l) και ευρέος χάσματος μεταβολική οξέωση συνδυασμένη με υπερχλωραιμική οξέωση οφειλόμενη πιθανώς στη διάρροια.

Έξι ασθενείς (7,6%) είχαν συνδυασμό μεταβολικής οξέωσης ευρέος χάσματος με αρχική μεταβολική αλκάλωση. Αυτή η μικτή διαταραχή οξέων-βάσεων καθορίστηκε από μια μείωση στα διττανθρακικά του ορού που ήταν σημαντικά μικρότερη από την αύξηση SAG (αυξημένη αναλογία ΔAG/ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Από αυτούς τους ασθενείς, ένας είχε φυσιολογικό αρτηριακό pH, 3 είχαν αλκαλαιμία και 2 είχαν οξυαμία. Δύο από αυτούς τους ασθενείς είχαν ανώτερες γαστρεντερικές διαταραχές με επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμέτου και οι άλλοι 4 χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα.



Εννέα ασθενείς (11,3%) είχαν μια αρχική μεταβολική οξέωση ευρέος χάσματος που συνυπήρχε με μια αρχική αναπνευστική αλκάλωση, μια διαταραχή που καθορίστηκε από την μέτρηση  $PCO_2$  μικρότερης από αυτή που προβλέφθηκε από τον τύπο Albert και συν (78) [αναμενόμενη αρτηριακή τάση διοξειδίου του άνθρακα =  $1,5$  (διττανθρακικά ορού) +  $8 \pm 2$ ]. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη αναλογία  $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$  καθώς η μείωση στη συγκέντρωση διττανθρακικών του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αύξηση SAG. Δύο από αυτούς τους ασθενείς είχαν οξυαιμία, 1 είχε αλκαλαιμία και οι υπόλοιποι 6 φυσιολογικό αρτηριακό pH. Οι κύριες αιτίες εισαγωγής αυτών των ασθενών ήταν το σύνδρομο στέρσης οινόπνεύματος (7 ασθενείς) και η οξεία δηλητηρίαση (2 ασθενείς).

#### Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Σαράντα-ένας (52%) από τους 79 ασθενείς είχαν διαταραχές ηλεκτρολυτών. Τριάντα ασθενείς είχαν περισσότερες από δύο διαταραχές ηλεκτρολυτών. Δεκαοχτώ ασθενείς (22,8%) είχαν υπονατρίαμια (νάτριο ορού  $< 135$  mmol/l). Εντούτοις, 5 από αυτούς είχαν ψευδοϋπονατρίαμια λόγω προκληθείσας από το οινόπνευμα υπερλιπιδαιμίας. Αυτοί οι 5 ασθενείς είχαν σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια ορού  $> 135$  mmol/l) αλλά κανονική ωσμωτικότητα ορού. Σε 12 ασθενείς η υπονατρίαμια οφειλόταν στην υποογκαιμία. Αναφέρθηκε πρόσφατο ιστορικό απώλειας υγρών (έμετος, διάρροια κτλ) και ανιχνεύθηκε αυξημένη αναλογία ( $> 40$ ) του κλάσματος ουρία/ κρεατινίνη, χαμηλή συγκέντρωση νατρίου ούρων ( $< 20$  mmol/l) και πολύ χαμηλό  $FENa^+$  ( $< 0,1\%$ ) σε όλους από αυτούς. Ένας ασθενής είχε το αποκαλούμενο σύνδρομο κατάχρησης μπίρας. (79) Αυτός ο ασθενής έπινε τεράστιες ποσότητες μπίρας, ενώ η διατροφή του περιείχε πολύ μικρές ποσότητες διαλυτών ουσιών. Η εργαστηριακή έρευνα για αυτόν τον ασθενή αποκάλυψε: ουρία =  $5,7$  mmol/l,  $U_{osm}=150$  mosm/kg, νάτριο ορού =  $125$  mmol/l, νάτριο ούρων =  $10$  mmol/l. Υπερνατρίαμια βρέθηκε σε 2 ηλικιωμένους ασθενείς (νάτριο ορού  $150$  και  $153$  mmol/l, αντίστοιχα) ηλικίας 68 και 71 με σύνδρομο στέρσης οινόπνεύματος, το οποίο είχε αυξήσει τις μη αντιληπτές απώλειες λόγω του πυρετού, της ταχύπνοιας και του υπερβολικού ιδρώτα.



Δέκα ασθενείς (12,6%) είχαν υποκαλιαιμία (κάλιο ορού < 3,4 mmol/l) με διακύμανση του καλίου ορού μεταξύ 2,3 και 3,4 mmol/l. Σε 8 από αυτούς ήταν εμφανής σημαντική και απρόσφορη για το βαθμό υποκαλιαιμίας καλιουρία, δείχνοντας την ανεπαρκή συντήρηση καλίου. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντική υπομαγνησισαιμία (μαγνήσιο ορού < 0,55 mmol/l). Οι υπόλοιποι 2 υποκαλιαιμικοί ασθενείς είχαν ιστορικό διάρροιας. Επιπλέον, 2 από τους υποκαλιαιμικούς ασθενείς με υπερκαλιουρία είχαν μεταβολική αλκάλωση, 2 είχαν αναπνευστική αλκάλωση, ενώ 4 ασθενείς είχαν σύνδρομο στέρησης οιοπνεύματος και συμπτώματα / σημεία αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας.

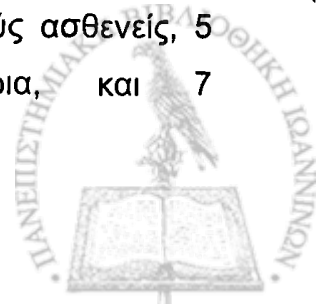
Η υπομαγνησισαιμία ήταν η πιο κοινή διαταραχή ηλεκτρολυτών, δεδομένου ότι είκοσι πέντε ασθενείς (31,6%) είχαν μειωμένο διορθωμένο μαγνήσιο ορού (< 0,65 mmol/l) με ένα εύρος διακύμανσης 0.3-0.62 mmol/l. Δεκατέσσερις από αυτούς τους ασθενείς είχαν απρόσφορη μαγνησιουρία (μαγνήσιο ούρων > 1,5 mmol/l), οι πιθανές αιτίες του οποίου παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Στους υπόλοιπους 11 ασθενείς η υπομαγνησισαιμία οφειλόταν σε αναπνευστική αλκάλωση (3 ασθενείς), σύνδρομο στέρησης οιοπνεύματος (6 ασθενείς) και διάρροια (2 ασθενείς). Αναπνευστική αλκάλωση βρέθηκε σε 6 επιπλέον υπομαγνησισαιμικούς ασθενείς.

**Πίνακας 6.** Πιθανές αιτίες μαγνησιουρίας

	Αριθμός ασθενών
Υποφωσφαταιμία	8
Μεταβολική οξέωση	3
Πρόκληση μαγνησιουρίας από το αλκοόλ*	3

\* Αυτοί οι ασθενείς είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο λόγω οξείας δηλητηρίασης από αλκοόλ

Είκοσι τρεις ασθενείς (29,1%) είχαν υποφωσφαταιμία (φώσφορος ορού < 0,77 mmol/l) με μια διακύμανση του φωσφόρου ορού μεταξύ 0,35 και 0,74 mmol/l. Δώδεκα από αυτούς τους ασθενείς είχαν επίσης σημαντική φωσφατουρία ( $FEPO_4^{-3} > 20\%$ ), οι πιθανές αιτίες της οποίας παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Από τους υπόλοιπους 11 υποφωσφαταιμικούς ασθενείς, 5 είχαν καθαρή αναπνευστική αλκάλωση, 1 διάρροια, και 7



(συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών με αναπνευστική αλκάλωση) σύνδρομο στέρησης οίνοπνεύματος.

**Πίνακας 7.** Πιθανές αιτίες φωσφατουρίας.

	Αριθμός ασθενών
Υπομαγνησισαιμία	4
Μεταβολική οξέωση	3
Μεταβολική αλκάλωση	2
Νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία	2

Δεκαεπτά ασθενείς (21,5%) είχαν υπασβεστιαμία (ασβέστιο ορού < 2,10 mmol/l) με μια διακύμανση του ασβεστίου ορού μεταξύ 1,35 και 2,05 mmol/l. Εντούτοις, μόνο 7 από τους 17 υπασβεστιαμικούς ασθενείς είχαν πραγματική υπασβεστιαμία όταν υπολογίστηκε το διορθωμένο ασβέστιο ορού. Πέντε από τους 7 υπασβεστιαμικούς ασθενείς είχαν επίσης υπομαγνησισαιμία, οι υπόλοιποι 2 σημαντική αναπνευστική αλκάλωση και υπερφωσφαταιμία (φώσφορος ορού 1,52 και 1,60 mmol/l, αντίστοιχα). Τέσσερις από τους ασθενείς με πραγματική υπασβεστιαμία είχαν ασβεστιουρία (αναλογία ασβεστίου ούρων/κρεατινίνη > 0,3) και 3 χρόνια παγκρεατίτιδα. (80)

#### *Ασθενείς με αυξημένο SAG*

Είκοσι ασθενείς (25,3%) είχαν αυξημένο SAG (> 16 mmol/l) με μια μέση τιμή 19 mmol/l (εύρος διακύμανσης 17-27 mmol/l). Όλοι εκτός από έναν από αυτούς τους ασθενείς είχαν κετόνες στα ούρα τους και πιθανώς το σύνδρομο αλκοολικής κετοξέωσης. Ο τύπος των διαταραχών οξέων-βάσεων, τα επίπεδα pH καθώς επίσης και οι συνυπάρχουσες διαταραχές ηλεκτρολυτών αυτών των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Ασθενείς με αλκοολική κετοξέωση είχαν συχνότερα διαταραχές ηλεκτρολυτών έναντι των υπόλοιπων 59 αλκοολικών ασθενών και συγκεκριμένα υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία ή υπερφωσφαταιμία. Επιπλέον, βρέθηκε σε άλλους 5 ασθενείς μια μικρή αύξηση του SAG (μέση τιμή 17 mmol/l). Εντούτοις, αυτοί οι ασθενείς δεν είχαν



κανένα στοιχείο κετονών στα ούρα τους και η αύξηση του SAG οφειλόταν ενδεχομένως στη συνύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης (2 ασθενείς), υποκαλιαιμίας και υπομαγνησταιμίας (σε 5 ασθενείς) καθώς επίσης και υπασβεστιαμίας (σε 2 ασθενείς).

**Πίνακας 8.** Ασθενείς με αλκοολική κετοξέωση.

	Αριθμός ασθενών
<b>Τύπος οξεοβασικής διαταραχής</b>	
Αληθής μεταβολική οξέωση	5
Μεταβολική οξέωση + αναπνευστική αλκάλωση	9
Μεταβολική οξέωση + μεταβολική αλκάλωση	6
<b>Τιμές pH</b>	
Οξυαιμία (pH <7,34)	9
Φυσιολογικό αρτηριακό pH	7
Αλκαλιαιμία (pH >7,47)	4
<b>Συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες</b>	
Υπονατρίαμια <sup>+</sup>	4
Υποκαλιαιμία	3
Υπομαγνησταιμία	10*
Υποφωσφαταιμία	9*
Υπασβεστιαμια <sup>+</sup>	2
Υπερφωσφαταιμία	2**

\*p<0,05, \*\*p<0,01, <sup>+</sup>Αληθής.



## Αποτελέσματα Μέρος 2<sup>ο</sup>: Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια

Μεταξύ των παραμέτρων του ορού που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των οστών μόνο ένας δείκτης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, η οστεοκαλσίνη, βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με τους αντιστοιχισμένους υγιείς μάρτυρες (πίνακας 9). Στους κίρρωτικούς ασθενείς, οι μέσες τιμές τριών δεικτών του μεταβολισμού των οστών βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά από εκείνους στους αντιστοιχισμένους κανονικούς ελέγχους, δηλ., βρέθηκαν αυξημένα μέσα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, μειωμένη παραθορμόνη και επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D. Επιπλέον, οι κίρρωτικοί ασθενείς είχαν υψηλότερη μέση τιμή χολερυθρίνης, γ-γλουταμικής τρανσφεράσης, χρόνου προθρομβίνης και αλκαλικής φωσφατάσης από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα. Επιπροσθέτως, το μέσο επίπεδο λευκωματίνης των κίρρωτικών βρέθηκε χαμηλότερο απ' ότι στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα.

**Πίνακας 9.** Βιοχημικοί δείκτες (μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση) του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση και στους αντιστοιχισμένους υγιείς μάρτυρες.

Οστική παράμετρος	Χρόνια Ηπατίτιδα		Κίρρωση	
	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μάρτυρες	Ασθενείς
Οστεοκαλσίνη (ng/ml)	3,0 $\pm$ 1,7	2,0 $\pm$ 1,7*	3,1 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,7
Παραθορμόνη (ng/ml)	20,5 $\pm$ 10,0	15,5 $\pm$ 8,0	26,8 $\pm$ 10,8	11,5 $\pm$ 7,7**
25-υδροξυβιταμίνη D (nmol/l)	15,8 $\pm$ 8,9	14,9 $\pm$ 6,1	18,5 $\pm$ 8,5	9,3 $\pm$ 6,8*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

Οι ακτινογραφίες υψηλής ανάλυσης των χεριών αποκάλυψαν παθολογικό BNI σε πέντε ασθενείς, όλοι στην ομάδα κίρρωσης. Οι πλευρικές ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης αποκάλυψαν μονά σφηνοειδή κατάγματα σε τέσσερις ασθενείς, δύο με χρόνια ηπατίτιδα, και δύο με κίρρωση. Δίκερος παραμόρφωση και διαμορφωμένο σαν σφήνα κάταγμα βρέθηκαν σε μια 60χρονη γυναίκα με κίρρωση. Επιπλέον, δύο σφηνοειδή κατάγματα και ένα κάταγμα κνήμης βρέθηκαν σε μια 38χρονη γυναίκα με



χρόνια ηπατίτιδα. Τα κατάγματα στην τελευταία ασθενή σχετίζονταν με προηγούμενο τραύμα.

Οι *in vivo* μετρήσεις στις σκελετικές αποφύσεις (πίνακας 10) έδειξαν μειωμένες μέσες τιμές σχετικά με τους αντιστοιχισμένους μάρτυρες μόνο στην ομάδα των κίρρωτικών ασθενών ( $P < 0,01$ ). Επιπλέον, όταν συγκρίθηκαν οι μέσες  $HBP/HBP_p$  και  $BMC/BMC_p$  αναλογίες στους κίρρωτικούς ασθενείς με εκείνες στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P = 0,009$  και  $0,018$ , αντίστοιχα). Ομοίως, η μέση σπονδυλική αναλογία  $BMD/BMD_p$  στους κίρρωτικούς ασθενείς βρέθηκε να είναι χαμηλότερη από εκείνη των αντιστοιχισμένων μαρτύρων ( $P < 0.05$ ), και ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα ( $P = 0.05$ ). Η παρατηρηθείσα διαφορά μεταξύ κίρρωτικών και φυσιολογικών μετά από εφαρμογή των τριών μη επεμβατικών τεχνικών ήταν παρόμοια, δηλ. περίπου 9% (πίνακας 10).

**Πίνακας 10.** Φωσφόρος οστών χειρών (HBP), μεταλλικό περιεχόμενο βραχίονα (BMC) και σπονδυλική οστική πυκνότητα (BMD) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση σε σύγκριση με αντιστοιχισμένους υγιείς μάρτυρες.

Παράμετροι	Χρόνια ηπατίτιδα		Κίρρωση		P
	Μέση $\pm$ SD	Εύρος	Μέση $\pm$ SD	Εύρος	
HBP/HBP <sub>p</sub> (%)	98,7 $\pm$ 7,9	79-115	90,9 $\pm$ 8,8*	75-99	0,009
BMC/BMC <sub>p</sub> (%)	99,3 $\pm$ 12,1	69-120	90,8 $\pm$ 8,4*	74-107	0,018
BMD/BMD <sub>p</sub> (%)	102,1 $\pm$ 13,8	72-123	90,9 $\pm$ 14,3**	65-111	0,030

\* $P < 0,001$  σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ταιριασμένους κατά ηλικία, φύλο και ύψος.

\*\* $P < 0,05$  σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ταιριασμένους κατά ηλικία, φύλο και ύψος.

Η σύγκριση των  $HBP/HBP_p$ ,  $BMC/BMC_p$ , και  $BMD/BMD_p$  αναλογιών και στις δύο ομάδες ασθενών δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ιντερφερόνη-α, συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς της ίδιας ομάδας. Ομοίως, δεν επιβεβαιώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν





ουρσοδεοξυχολικό οξύ και των ασθενών που δεν ελάμβαναν αυτή τη θεραπεία σε καθεμία από τις ομάδες.

### Αποτελέσματα Μέρος 3<sup>ο</sup>: Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 11 που ακολουθεί.

**Πίνακας 11.** Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπόλοιπες παράμετροι στις τρεις ομάδες των ασθενών.

	Ομάδα Α (n=7)	Ομάδα Β (n=19)	Ομάδα Γ (n=9)	P
PRA ύππια (ng/ml)	11,98 ± 16,73	0,53 ± 0,69	0,31 ± 0,30	0,0005
PRA όρθια (ng/ml)	19,6 ± 18,54	1,50 ± 1,43	1,42 ± 1,21	0,0004
Na <sup>+</sup> ορού (mEq/l)	137,71 ± 3,40	140,63 ± 2,85	141,44 ± 3,47	0,05
K <sup>+</sup> ορού (mEq/l)	4,64 ± 0,34	4,54 ± 0,73	4,26 ± 0,34	NS
Na <sup>+</sup> ούρων 24h	84,33 ± 49,60	97,00 ± 50,32	91,50 ± 18,05	NS
K <sup>+</sup> ούρων 24h (mEq/l)	46,80 ± 28,08	56,91 ± 21,05	52,5 ± 20,58	NS
FENa <sup>+</sup>	0,73 ± 0,65	0,74 ± 0,43	0,52 ± 0,18	NS
C <sup>e</sup> H <sub>2</sub> O	0,57 ± 0,39	0,27 ± 0,61	0,90 ± 0,66	NS

Όπως είναι εμφανές από τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα η δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων τόσο στην ύππια, όσο και στην όρθια θέση (H=15,17, p<0,001 και H=15,88, p<0,001 αντίστοιχα). Στατιστικά σημαντικά αυξημένες τιμές βρέθηκαν και στην ύππια και στην όρθια θέση στην ομάδα των κίρρωτικών ασθενών με ασκίτη (ομάδα Α) [11,98 ± 16,73 και 19,6 ± 18,54 ng/ml, όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα] σε σχέση με την ομάδα των κίρρωτικών ασθενών χωρίς ασκίτη (ομάδα Β) [0,53 ± 0,69 και 1,5 ± 1,43, Z=3,49 με p=0,0005 και Z=3,75 με p=0,0002 αντίστοιχα] και την ομάδα των ασθενών με



χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση (ομάδα Γ) [ $0,31 \pm 0,30$  και  $1,42 \pm 1,21$ ,  $Z=3,33$  με  $p<0,001$ ]. Η PRA δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων Β και Γ. Οι τιμές PRA πλάσματος δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται και στις τρεις ομάδες με τις υπόλοιπες παραμέτρους που ελέγχθηκαν.

Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά  $\text{Na}^+$  ορού μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών (ANOVA  $p=0,05$ ). Συγκεκριμένα, το  $\text{Na}^+$  ορού ήταν στατιστικά χαμηλότερο στην ομάδα Α σε σχέση με τις ομάδες Β και Γ. (Fisher PLSD,  $p<0,05$ ).

Το Na και K ούρων 24ώρου, είχαν μικρότερη μέση τιμή (NS) στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (που είχαν πρόσφατα διακόψει τη θεραπεία με διουρητικά) σε σχέση με τις άλλες ομάδες, όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης στατιστικά σημαντικά διαφορά μεταξύ των διάφορων ομάδων δεν προέκυψε και για τις άλλες παραμέτρους που μελετήθηκαν, δηλαδή την κλασματική απέκκριση του Na ( $\text{FENa}^+$ ) και την κάθαρση του ελεύθερου ύδατος ( $\text{C}^{\circ}\text{H}_2\text{O}$ ).

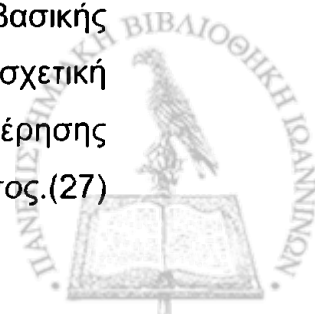
Από τη μελέτη αυτή, γίνεται εμφανές ότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και κατ' επέκταση και ο άξονας ρενίνης – αλδοστερόνης είναι ενεργοποιημένος στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, λόγω των έντονων αιμοδυναμικών μεταβολών και της πυλαίας υπέρτασης που αναπτύσσονται στην ανάπτυξη ασκίτικού υγρού. Η ενεργοποίηση του άξονα είναι μεγαλύτερη κατά την παραμονή του ασθενούς στην όρθια θέση.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Μέρος 1: Μελέτη διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας:

Σαράντα εννέα (62%) από τους 79 αλκοολικούς ασθενείς είχαν τουλάχιστον μια διαταραχή οξέων-βάσεων ή ηλεκτρολυτών. Δέκα ασθενείς είχαν καθαρή αναπνευστική αλκάλωση η οποία οφειλόταν στον υπεραερισμό λόγω οξείας δηλητηρίασης ή συνδρόμου στέρησης οινόπνεύματος. Σημαντική προσβολή ήπατος όπως διαπιστώθηκε από αυξημένες τρανσαμινάσες ορού και παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης συνέβαλε στην αναπνευστική αλκάλωση 4 ασθενών. Δύο ασθενείς που είχαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμέτου είχαν μεταβολική αλκάλωση. Η αυξημένη απώλεια  $H^+$  και η συνυπάρχουσα συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης. (55) Η υποογκαιμία και η υποχλωραιμία σε αυτούς τους 2 ασθενείς συνέβαλαν στη συντήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης. (60;61;81) Επιπλέον, η συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία θα μπορούσε να διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και στη συντήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης. (82) Είκοσι ασθενείς είχαν το αποκαλούμενο σύνδρομο της αλκοολικής κετοξέωσης. (69) Αυτοί οι ασθενείς είχαν αυξημένο SAG και κετόνες στα ούρα τους. Εντούτοις, οι διαταραχές οξέων-βάσεων σε αυτούς τους ασθενείς ήταν πιο ποικίλες από μία απλή μεταβολική οξέωση ευρέος χάσματος ανιόντων, συμπεριλαμβάνοντας μια συνακόλουθη μεταβολική αλκάλωση, υπερχλωραιμική οξέωση ή αναπνευστική αλκάλωση. Γαλακτική οξέωση ήταν ενδεχομένως παρούσα, (27) αν και τα επίπεδα γαλακτικού οξέος στον ορό δεν μετρήθηκαν στη μελέτη μας. Λόγω της συνύπαρξης αυτών των διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας, μόνο 9 από τους 20 ασθενείς με αλκοολική κετοξέωση είχαν οξυαιμία, ενώ 7 ασθενείς είχαν φυσιολογικό αρτηριακό pH και 4 ασθενείς είχαν αλκαλιαιμία. Η αλκοολική κετοξέωση είναι μια συχνή διαταραχή στους χρόνιους υποσιτιζόμενους αλκοολικούς ασθενείς. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αντικατοπτρίζουν όχι μόνο την κετοξέωση αλλά και τη σχετική μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών, το σύνδρομο στέρησης οινόπνεύματος, τον πόνο, τη σηψαιμία ή σημαντική ασθένεια του ήπατος. (27)



Η παθολογική φυσιολογία της αλκοολικής κετοξέωσης είναι σύνθετη, ενώ τα κύρια προδιαθεσικά γεγονότα δείχνουν να είναι μια σχετική ανεπάρκεια της ινσουλίνης που συνδέεται με μια περίσσεια γλυκαγόνης που προκαλείται από (1) αστία με εξάντληση αποθεμάτων γλυκογόνου, (2) μια αυξημένη αναλογία NADH/NAD οφειλόμενη στο μεταβολισμό οινόπνευματος από την αλκοολική δεϋδρογενάση και (3) την μείωση του εξωκυττάριου όγκου.(27;69) Η κετονουρία έχει περιγραφεί ως πολύ συχνό εύρημα σε περιπτώσεις αλκοολικής κετοξέωσης.(27;69) Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με τις προηγούμενες αναφορές, δεδομένου ότι όλοι εκτός από έναν από τους 20 ασθενείς με αλκοολική κετοξέωση είχαν κετόνες στα ούρα τους. Η απουσία κετονουρίας σε 1 ασθενή θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρουσία μόνο β-υδροξυβουτυρικού οξέος στα ούρα ή σε γαλακτική οξέωση. Η συνύπαρξη της υπερχλωραιμικής οξέωσης σε 2 ασθενείς θα μπορούσε να οφείλεται στην απώλεια διττανθρακικών λόγω της διάρροιας. Εναλλακτικά, η παρουσία υπερχλωραιμικής οξέωσης στους αλκοολικούς ασθενείς προκύπτει πιθανώς από τη "έμμεση" νεφρική απώλεια διττανθρακικών που συνδέεται με κετονουρία.(17)

Αν και 18 ασθενείς είχαν υπονατριαιμία, μόνο 13 ασθενείς είχαν αληθή υπονατριαιμία. Σε 5 ασθενείς η υπονατριαιμία ήταν ψευδής και ήταν το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης προκληθείσας υπερλιπιδαιμίας από το οινόπνευμα. Σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε λιπαιμικός ορός, υπερτριγλυκεριδαιμία και κανονική  $P_{\text{osm}}$  (μετρημένη από ωσμόμετρο). (83) Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της υπονατριαιμίας στους ασθενείς μας ήταν η υποογκαιμία. Ένας ασθενής είχε το αποκαλούμενο σύνδρομο κατάχρησης μπύρας. Σε αυτήν την περίπτωση, η κατάποση τεράστιων ποσοτήτων μπύρας από τον ασθενή του οποίου η διατροφή δεν περιείχε σχεδόν καμία άλλη διαλυτή ουσία που να απεκκρίνεται υποχρεωτικά στα ούρα, οδηγούσε σε περιορισμένη ικανότητα να εκκριθεί το  $H_2O$  και υπονατριαιμία.(79) Αυτός ο ασθενής είχε μειωμένη  $U_{\text{osm}}$  και ουρία ορού.

Σε 2 ασθενείς με αυξημένες μη ανιληπτές απώλειες διαπιστώθηκε υπερνατριαιμία. Η υπερνατριαιμία δεν περιγράφεται συχνά στους αλκοολικούς ασθενείς και περιγράφεται πιο συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένες μη ανιληπτές απώλειες που δεν μπορούν να λάβουν



ή να καταπιούν το  $H_2O$  ως αποτέλεσμα ηλικίας, συνυπάρχουσας ασθένειας και εγκεφαλικής βλάβης. (50)

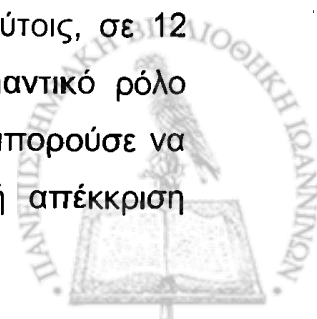
Υποκαλιαιμία διαπιστώθηκε σε 10 ασθενείς. Η ελαττωμένη πρόσληψη καλίου, η αυξημένη πρόσληψη ιόντων καλίου από τα κύτταρα ως αποτέλεσμα συνυπάρχουσας αναπνευστικής αλκάλωσης, ή ο β-αδρενεργικός ερεθισμός (ειδικά σε περιπτώσεις συνδρόμου στέρησης οιοπνεύματος) συνετέλεσε στην ανάπτυξη της υποκαλιαιμίας στις περισσότερες περιπτώσεις. (15;46;51;63) Αν και σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης βρίσκεται συνήθως στους ασθενείς με αλκοολική κετοξέωση, η ινσουλίνη μπορεί να συμβάλει στην υποκαλιαιμία σε μερικούς ασθενείς, καθώς είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη προωθεί τη μετακίνηση του καλίου μέσα στα κύτταρα. Τουλάχιστον μια μελέτη έχει δείξει ότι η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας ανοσοδραστικής ινσουλίνης μπορεί να αυξηθεί στους νοσηλευόμενους αλκοολικούς. (63) Επιπλέον, οι Harter και συν. (63;84) έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια φωσφόρου και η υποφωσφαταιμία αυξάνουν σημαντικά την απελευθέρωση ινσουλίνης ως απάντηση στην υπεργλυκαιμία. Εντούτοις, στη μελέτη μας η υποκαλιαιμία δεν εμφανίστηκε συχνότερα στους υποφωσφαταιμικούς ασθενείς. Σε 2 ασθενείς οι αυξημένες απώλειες καλίου από το γαστρεντερικό σωλήνα λόγω διάρροιας ήταν πιθανώς η κύρια αιτία υποκαλιαιμίας. Παρόλα αυτά, η σημαντικότερη αιτία υποκαλιαιμίας στους ασθενείς μας ήταν η απρόσφορη καλιουρία. Όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν υποκαλιαιμία με υπερκαλιουρία είχαν σημαντική υπομαγνησισαιμία. Η υπομαγνησισαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να οδηγήσει στη μείωση καλίου οφειλόμενη σε απώλεια με τα ούρα ή τα κόπρανα. (52;53) Αν και ο μηχανισμός με τον οποίο εμφανίζεται αυτή η διαταραχή είναι ανεπαρκώς κατανοητός, η αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης μπορεί να διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο. (53;85) Επιπλέον, 2 ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση παρουσίασαν υποκαλιαιμία με υπερκαλιουρία. Σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός από την υπομαγνησισαιμία, μια αυξημένη περιφερική απελευθέρωση διπτανθρακικών (λόγω μεταβολικής αλκάλωσης) θα μπορούσε να αυξήσει την έκκριση καλίου, δεδομένου ότι τα διπτανθρακικά μπορούν να ενεργήσουν ως μη επαναπορροφήσιμα ανιόντα.

Η πιο κοινή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς μας ήταν η υπομαγνησισαιμία. Ο χρόνιος αλκοολισμός είναι η πιο κοινή αιτία υπομαγνησισαιμίας, η οποία, όπως και οι άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές,



παρατηρείται κατά πολύ συχνότερα στους βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους αλκοολικούς. (16) Η ανεπαρκής διατροφή και η αυξημένη κυτταρική λήψη μαγνησίου λόγω (α) αναπνευστικής αλκάλωσης,(30) (β) αυξημένου β-αδρενεργικού ερεθισμού(86) και (γ) σχηματισμού συμπλόκου ATP-μαγνησίου(87) είναι μεταξύ των κύριων αιτιολογικών παραγόντων. Σε 2 ασθενείς με διάρροια οι αυξημένες απώλειες μαγνησίου στις εντερικές κενώσεις θα μπορούσαν να έχουν συμβάλει στην υπομαγνησαιμία. Σε 14 ασθενείς ήταν εμφανής απρόσφορη μαγνησιουρία. Σε μερικούς από τους 14 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με συμπτώματα οξείας αλκοολικής δηλητηρίασης, η μαγνησιουρία θα μπορούσε να οφείλεται στην μαγνησιουρική επίδραση της αιθανόλης. Αυτή η αυξημένη έκκριση μαγνησίου δεν έχει αποδειχθεί να εμμένει μετά την σταθεροποίηση του ασθενούς. (88) Στους υπόλοιπους ασθενείς η μαγνησιουρία θα μπορούσε να οφείλεται (α) στη συνυπάρχουσα υποφωσφαταιμία, καθώς είναι ευρέως γνωστό ότι η μείωση φωσφορικών αλάτων ή η απλή διαιτητική στέρηση φωσφόρου οδηγεί σε μια αξιοσημείωτη αύξηση της νεφρικής απέκκρισης μαγνησίου,(89) και (β) στη συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση που έχει συσχετιστεί με την υπερμαγνησιουρία. Η περιοχή της αυξημένης απώλειας μαγνησίου εμφανίζεται να είναι το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Τέλος, έχει προταθεί ότι η υπομαγνησαιμία σε αλκοολικούς που έχουν αποσυρθεί από το αλκοόλ θα μπορούσε να είναι ψευδής και να προκύπτει από την καθίζηση του μαγνησίου με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από την λιπόλυση που επάγεται από τις κατεχολαμίνες. (90)

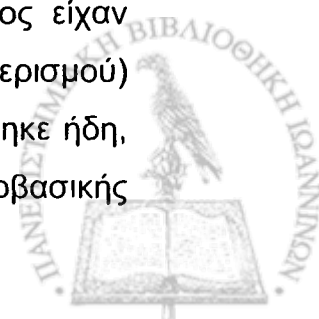
Είκοσι τρεις ασθενείς είχαν υποφωσφαταιμία. Παρότι ποικίλλει το ποσοστό στις διάφορες μελέτες, μέχρι 50% των νοσηλευόμενων αλκοολικών παρουσιάζουν υποφωσφαταιμία. (14;19;33;34;91) Η διαιτητική ανεπάρκεια φωσφόρου, η αυξημένη είσοδος του φωσφόρου μέσα στα κύτταρα λόγω αναπνευστικής αλκάλωσης και πιθανής υπερινσουλιναϊμίας, και οι αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες φωσφορικού άλατος συνέβαλαν στην υποφωσφαταιμία στους περισσότερους ασθενείς. (35;56) Εντούτοις, σε 12 ασθενείς η απρόσφορη φωσφατουρία διαδραμάτισε έναν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υποφωσφαταιμίας. Η φωσφατουρία θα μπορούσε να αποδοθεί: (α) σε μεταβολική οξέωση που προκαλεί νεφρική απέκκριση



φωσφορικών δυσανάλογη της επίδρασής της στην κινητοποίηση φωσφόρου από τους ιστούς,(68) (β) σε μεταβολική αλκάλωση που αυξάνει την φωσφατουρία(92) και (γ) σε φωσφατουρική επίδραση της αιθανόλης αυτής καθ' αυτής που μπορεί να σχετίζεται με βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. (64;67)

Δεκαεπτά ασθενείς είχαν υπασβεστιαμία. Εν τούτοις, μόνο 7 από αυτούς είχαν αληθή υπασβεστιαμία, καθώς στους υπόλοιπους ασθενείς το διορθωμένο ασβέστιο ορού ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Πέντε από αυτούς τους 7 ασθενείς είχαν υπομαγνησιαιμία. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ανεπάρκεια μαγνησίου οδηγεί σε υπασβεστιαμία είναι πολυπαραγοντικός. Η μειωμένη έκκριση PTH, η σκελετική αντίσταση στη δράση της PTH καθώς επίσης και μηχανισμοί ανεξάρτητοι από την PTH μπορεί να συντελούν. (93-95) Επιπλέον, ο υποπαραθυροειδισμός με την επακόλουθη υπερασβεστιουρία θα μπορούσε να διαδραματίζει έναν ρόλο στην ανάπτυξη υπασβεστιαμίας σε μερικούς ασθενείς που παρουσίασαν επίσης σημαντική υπερασβεστιουρία. (23;72) Σε 3 ασθενείς η χρόνια παγκρεατίτιδα και το επακόλουθο σύνδρομο δυσασπορρόφησης θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στην παθογένεση της υπασβεστιαμίας. Η παθογένεση της υπασβεστιαμίας (και της υπερφωσφαταιμίας) στους υπόλοιπους 2 ασθενείς θα μπορούσε να οφείλεται σε συνυπάρχουσα σοβαρή αναπνευστική αλκάλωση, η οποία προκαλεί νεφρική, ανθεκτική στην PTH, υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαμία.(93)

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται οι πιο κοινές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών σε σχέση με τις αιτίες εισαγωγής των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση παρουσίασαν συχνότερα αναπνευστική αλκάλωση λόγω του υπεραερισμού, και 'υπομαγνησιαιμιά, η οποία προκλήθηκε από την αναπνευστική αλκάλωση και από μαγνησιουρία (η τελευταία ήταν ένα άμεσο αποτέλεσμα της κατανάλωσης αλκοόλ, καθώς αυτοί οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο νοσοκομείο μερικές ώρες μετά από την κατανάλωση υπερβολικών ποσοτήτων οινοπνεύματος). Οι πιο σοβαρά πάσχοντες ασθενείς με σύνδρομο στέρσης οινοπνεύματος είχαν συχνότερα αναπνευστική αλκάλωση (λόγω του σημαντικού υπεραερισμού) και αλκοολική κετοξέωση, της οποίας η παθογένεση, όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι σύνθετη και περιλαμβάνει μια σειρά διαταραχών της οξεοβασικής



ισορροπίας. Οι ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή παρουσίαζαν συχνότερα υποκαλιαιμία, η οποία θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της διαταραχής του καρδιακού ρυθμού. Είναι εύκολα αντιληπτό ότι ασθενείς με συμπτώματα από το ανώτερο γαστρεντερικό εμφάνισαν μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία, τόσο εξ αιτίας των αυξημένων απωλειών καλίου μέσω του εμέτου καθώς επίσης και της απρόσφορης καλιουρίας. Τέλος, οι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα είχαν συχνότερα υπονατριαιμία λόγω της υπογκαιμίας, υποκαλιαιμία και υπασβεσταιμία και οι ηλεκτρολυτικές αυτές διαταραχές ήταν αποτέλεσμα της ίδιας της χρόνιας παγκρεατίτιδας και του επακόλουθου συνδρόμου δυσαπορρόφησης.

**Πίνακας 12.** Συσχέτιση των αιτίων εισαγωγής με τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών.

<b>Οξεία δηλητηρίαση (n=10)</b>	
Υπομαγνησσαιμία	6*
Αναπνευστική αλκάλωση	4**
<b>Σύνδρομο στέρησης αλκοόλ (n=15)</b>	
Αναπνευστική αλκάλωση	5**
Αλκοολική κετοξέωση	10***
<b>Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (n=6)</b>	
Υποκαλιαιμία	3***
<b>Συμπτώματα ανώτερου γαστρεντερικού (n=4)</b>	
Μεταβολική αλκάλωση	2**
Υποκαλιαιμία	2*
<b>Χρόνια παγκρεατίτιδα (n=5)</b>	
Υπονατριαιμία <sup>^</sup>	3**
Υπασβεσταιμία <sup>^</sup>	3***
Υποκαλιαιμία	2*

\*p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\*p<0,001

<sup>^</sup>Αληθής





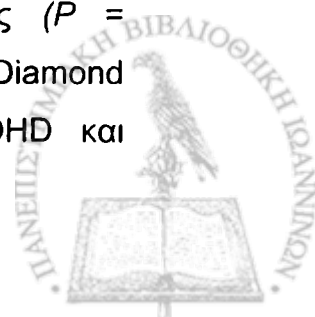
Κατά συμπέρασμα, οι αλκοολικοί ασθενείς αναπτύσσουν μια σειρά διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών εξ αιτίας μίας ποικιλίας παθογενετικών μηχανισμών.

## Συζήτηση Μέρος 2<sup>ο</sup>: Μελέτη διαταραχών στη σύνθεση των μετάλλων στη χρόνια ηπατοπάθεια

Η ποσότητα μετάλλων στα οστά διαδραματίζει έναν βασικό ρόλο στη δομική ακεραιότητα του οστού. Ο συσχετισμός μεταξύ της οστικής πυκνότητας σε διαφορετικές περιοχές στο ίδιο άτομο δεν επιτρέπει η μέτρηση σε μια περιοχή να προβλέψει επακριβώς την οστική μέτρηση σε άλλη περιοχή. Ένας από τους λόγους είναι ότι η αναλογία δοκιδωτού προς φλοιώδες οστούν ποικίλλει αρκετά στις διάφορες σκελετικές περιοχές και στις διαφορετικές θέσεις στο ίδιο οστό. Στην τρέχουσα μελέτη, οι μετρήσεις SPA και HBP πραγματοποιήθηκαν κυρίως σε φλοιώδεις περιοχές. Η DXA παρείχε στοιχεία σχετικά με την κατάσταση των μετάλλων στα οστά σε μια περιοχή με μεγάλο μέρος δοκιδωτού οστού. (96)

Είναι ακόμα άγνωστο εάν η απώλεια μετάλλων από τα οστά κατά τη γήρανση και σε μεταβολική οστική νόσο σχετίζεται απλώς με τη μείωση της οστικής μάζας, ή εάν συνδέεται με αλλαγές στη στοιχειώδη σύνθεση του οστίτη ιστού. Επομένως, μια αξιολόγηση της κατάστασης των μετάλλων στα οστά πρέπει να παρέχει στοιχεία όχι μόνο για την ποσότητα του οστού σε χαρακτηριστικές περιοχές του σκελετού, αλλά και στοιχεία που να αφορούν πιθανές αλλαγές στη στοιχειώδη σύστασή της. Στην τρέχουσα μελέτη, η PBNAΑ παρείχε άμεσα στοιχεία όσον αφορά την ποσότητα του φωσφόρου, ενώ η SPA και η DXA πρόσφεραν έμμεσα στοιχεία σχετικά με το ασβέστιο και το φώσφορο, κυρίως το ασβέστιο.

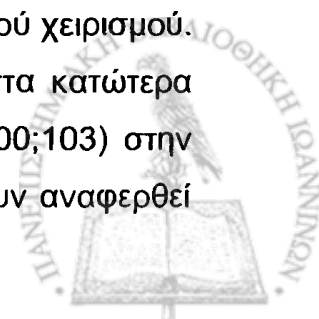
Οι μετρήσεις στους ορούς των ασθενών στα αρχικά στάδια της ηπατικής νόσου έδειξαν φυσιολογικές μέσες τιμές της συνολικής αλκαλικής φωσφατάσης, της PTH, και της 25-OHD, και ελαφρώς μειωμένες ( $P = 0.046$ ) μέσες τιμές οστεοκαλσίνης. Οι Van Berkmum και συν. (16) και Diamond και συν. (17) έχουν αναφέρει επίσης επίπεδα PTH, 25-OHD και



οστεοκαλσίνης σε ασθενείς με ηπατική νόσο αρχικού σταδίου που είναι εντός φυσιολογικών ορίων . (97;98)

Στην τρέχουσα μελέτη, αυξημένα μέσα επίπεδα ολικής αλκαλικής φωσφατάσης και μειωμένα μέσα επίπεδα 25-OHD και PTH βρέθηκαν στους κίρρωτικούς ασθενείς. Μια τάση προς μείωση της μέσης τιμής της οστεοκαλσίνης παρατηρήθηκε επίσης. Η ολική αλκαλική φωσφατάση ορού, γενικά, παρέχει έναν χρήσιμο δείκτη για την αξιολόγηση του σχηματισμού του οστού αλλά η ίδια η ηπατική νόσος έχει μια άμεση έντονη επίδραση στην αλκαλική φωσφατάση. Οι Diamond και συν. (97) ανέφεραν μια μειωμένη μέση συγκέντρωση 25-OHD στον ορό στους κίρρωτικούς ασθενείς, η οποία είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης. Εντούτοις, ο Van Berkum και συν. (98) ανέφερε κανονικά επίπεδα 25-OHD σε 25 ασθενείς με προχωρημένο στάδιο πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Η απόκλιση μεταξύ των συμπερασμάτων μας και εκείνων του Van Berkum και συν. μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι στη μελέτη του Van Berkum μερικοί ασθενείς ελάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Τα μέσα επίπεδα PTH στους κίρρωτικούς ασθενείς αναφέρθηκαν φυσιολογικά στις περισσότερες μελέτες,(22) αν και υπάρχουν αναφορές δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε μερικές περιπτώσεις. (99;100) Στην τρέχουσα μελέτη η PTH βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη στους κίρρωτικούς ασθενείς από ότι στους μάρτυρες. Η τάση προς μειωμένα μέσα επίπεδα οστεοκαλσίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι σύμφωνη με τα συμπεράσματα από τους Diamond και συν. και Hodgson και συν.(97;101) Σε μια άλλη μελέτη ο Hodgson και συν.(102) μέτρησαν τα ποσοστά αναδιαμόρφωσης του σπογγώδους οστού και της επακόλουθης οστεοπενίας που σχετίζονταν με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και ανέφεραν κατεσταλμένη οστεοβλαστική λειτουργία και οστική ανακύκλωση.

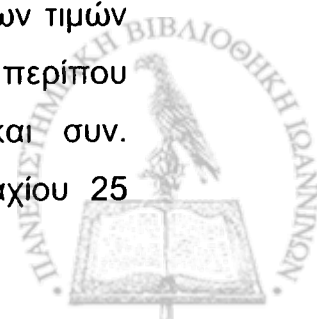
Από μια θεώρηση της βιβλιογραφίας και των συμπερασμάτων μας, είναι εμφανές ότι οι βιοχημικές παράμετροι του οστικού μεταβολισμού ποικίλλουν αρκετά μεταξύ διάφορων μελετών λόγω της ποικιλομορφίας των ηπατικών ασθενειών , του σταδίου, της δραστηριότητας και του θεραπευτικού χειρισμού. Παραδείγματος χάριν, τα επίπεδα της 25-OHD έχουν βρεθεί στα κατώτερα φυσιολογικά όρια(101) ή σε παθολογικά χαμηλά επίπεδα(22;100;103) στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, ενώ τα επίπεδα  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  έχουν αναφερθεί



φυσιολογικά σε αυτούς τους ασθενείς.(102;104) Εντούτοις, στα τελικά στάδια της ηπατικής ασθένειας, ο μεταβολισμός της 25-OHD επηρεάζεται και φαίνεται να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στις παρατηρηθείσες οστικές δυσλειτουργίες, είτε αξιολογούνται από τις ιστολογικές, βιοχημικές τεχνικές, είτε από τις μη επεμβατικές τεχνικές της κατάστασης των μετάλλων στα οστά.

- Στην τρέχουσα μελέτη, όλες οι *in vivo* μετρήσεις απέτυχαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα και των αντιστοιχισμένων υγιών ατόμων. Ομοίως ο Van Berkum και συν. (98) ανέφεραν κανονικές μέσες τιμές BMC ( $100,2 \pm 17,2\%$ ) στο περιφερικό τριτημόριο της κερκίδας σε 30 ασθενείς με στάδιο I ή II πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Επιπλέον, ο Compston και συν.,(105) αναλύοντας τις αναλογίες BMC κερκίδας/πλάτος οστού σε 20 ασθενείς με αυτοάνοση χρόνια ηπατίτιδα, παρατήρησαν μια μέση τιμή (περίπου 102%) που δεν διαφέρει από αυτήν στους αντιστοιχισμένους φυσιολογικούς μάρτυρες. Αντιθέτως, εφαρμόζοντας την απλή-ενεργειακή ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (SE-QCT) στην ίδια ομάδα ασθενών, ο Compston και συν. βρήκαν μια μέση νωτιαία δοκιδωτή οστική πυκνότητα μειωμένη κατά 20%. Η απόκλιση μεταξύ των συμπερασμάτων του Compston και συν. και εκείνων στη μελέτη μας σχετίζεται με το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν από τον Compston ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Στην τρέχουσα μελέτη τέτοιοι ασθενείς αποκλείστηκαν, επειδή είχαμε προηγουμένως αναφέρει ένα τεχνικό σφάλμα στις νωτιαίες μετρήσεις SEQCT στους ασθενείς με μακρά θεραπεία με κορτικοστεροειδή. (106)

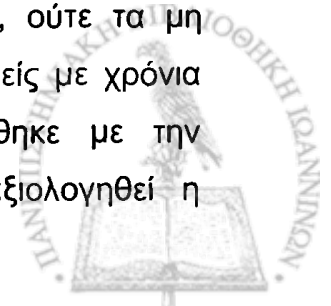
Φυσιολογικό BNI βρέθηκε σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα. Αντίθετα, στην ομάδα των 17 ασθενών με την κίρρωση, παθολογικό BNI βρέθηκε σε πέντε και ακτινολογικά τεκμηριωμένη σπονδυλική οστεοπόρωση σε έναν. Επιπλέον, όλες οι *in vivo* τεχνικές που εφαρμόστηκαν στην τρέχουσα μελέτη παρουσίασαν μειωμένες μέσες τιμές στους κίρρωτικούς ασθενείς. Παραδείγματος χάριν, οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε κυρίως φλοιώδεις περιοχές παρουσίασαν μείωση κατά 9% των μέσων τιμών στους ασθενείς με κίρρωση. Ένας παρόμοιος βαθμός οστεοπενίας, περίπου 8,5% κατά μέσο όρο, αναφέρθηκε από τον Van Berkum και συν. εφαρμόζοντας την SPA στο περιφερικό τριτημόριο του αντιβραχίου 25



ασθενών σε προχωρημένα στάδια πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.(98) Ο Stellon και συν., πραγματοποιώντας παρόμοιες μετρήσεις σε κίρρωτικούς ασθενείς, αναφέρουν ένα μέσο z αποτέλεσμα  $-0.6$ .(107) Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε 9% μείωση της μέσης τιμής BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ο Van Berkum και συν., αναλύοντας τα νωτιαία δεδομένα BMD σε 32 γυναίκες με πρωτοπαθή χολική κίρρωση που δεν είχαν αντιμετωπιστεί με κορτικοστεροειδή, ανέφεραν μια μέση μείωση BMD 7%. Η μείωση που παρατήρησε ο Van Berkum και συν. είναι ελαφρώς χαμηλότερη από αυτή στην τρέχουσα μελέτη επειδή περίπου οι μισοί από τους ασθενείς που μελετήθηκαν από τον Van Berkum ήταν στα στάδια I και II της ασθένειας.

Στην τρέχουσα μελέτη, ο παρόμοιος βαθμός οστεοπενίας σε κίρρωτικούς ασθενείς που αξιολογήθηκε είτε με PBNAA είτε με SPA ( $P = 0.64$ ) ή DXA ( $P = 0.90$ ) δεν έδειξε αλλαγή στην σκελετική αναλογία ασβεστίου - φωσφόρου. Επιπλέον, η σύγκριση του βαθμού οστεοπενίας που αξιολογήθηκε από τις δύο τεχνικές μέτρησης απορροφησιμότητας απέτυχε να οδηγήσει σε στοιχεία για το ότι η κίρρωση οδηγεί σε διαφορετικό βαθμό οστεοπενίας στον δοκιδωτό και φλοιώδη οστίτη ιστό ( $P = 0.95$ ). Ο Hodgson και συν.,(101) αναλύοντας στοιχεία σε 10 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με III και IV ιστολογικά στάδια πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ανέφεραν παρόμοιες μέσες τιμές z αποτελεσμάτων του BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και της περιφερικής κερκίδας  $-1.0$  και  $-0.9$ , αντίστοιχα.

Αν και υπάρχει ομοιόμορφη πεποίθηση ότι η χρόνια έκθεση στα άνω του φυσιολογικού επίπεδα κορτικοστεροειδών οδηγεί σχεδόν αναπόφευκτα στη σημαντική απώλεια οστού, υπάρχει ακόμη ιδιαίτερη συζήτηση σχετικά με την επίδραση θεραπείας με κορτικοστεροειδή χαμηλών δόσεων. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ηπατική νόσο λαμβάνει θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Τέτοιοι ασθενείς αποκλείστηκαν από την τρέχουσα μελέτη. Στη μελέτη μας ούτε η θεραπεία με ιντερφερόνη-α ούτε η θεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ άσκησε στατιστικά σημαντική επίδραση στην κατάσταση των μετάλλων στα οστά. Τελικά, ούτε τα κλινικά συμπτώματα της οστεοπενίας, ούτε τα μη φυσιολογικά ακτινολογικά ευρήματα ήταν εμφανή στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα. Επιπλέον, καμία ένδειξη οστεοπενίας δεν βρέθηκε με την εφαρμογή των τριών μη επεμβατικών τεχνικών για να αξιολογηθεί η



κατάσταση των μετάλλων στα οστά . Συμπερασματικά, μόνο τα τελικά στάδια ηπατικής νόσου οδηγούν σε αλλαγές της κατάστασης των μετάλλων στα οστά που συνδέονται με έναν αυξανόμενο κίνδυνο οστικών καταγμάτων.

### Συζήτηση Μέρος 3<sup>ο</sup>: Μέτρηση δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Το σκέλος αυτό της μελέτης έδειξε υψηλότερη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη σε σχέση με τις ομάδες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα ή με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς ασκίτη. Επίσης επιβεβαίωσε την αύξηση της ρενίνης πλάσματος στην όρθια θέση σε όλες τις ομάδες ασθενών.

Αν και η ανωμαλία του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ασκίτη είναι γνωστή για αρκετά χρόνια, η οξεία απάντηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης στους ασθενείς αυτούς μελετήθηκε σε βάθος πρόσφατα. (30) Η αυξημένη τιμή PRA στους ασθενείς της ομάδας Α (με κίρρωση και ασκίτη) είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα και άλλων ερευνητών, (37;108-110) ορισμένοι από τους οποίους διαπίστωσαν επίσης αυξημένη τιμή αγγειοτενσίνης II πλάσματος. Ο Epstein και συν. μελέτησαν το αποτέλεσμα της ανακατανομής του όγκου αίματος και της επακόλουθης κεντρικής υπερογκαιμίας μετά από εμβάπτιση 16 ασθενών με αλκοολική ηπατοπάθεια σε νερό ως τον τράχηλο. (108) Διαπίστωσαν μία σημαντική καταστολή της PRA και της αλδοστερόνης μετά από 60 λεπτά εμβύθιση και συμπέραναν ότι ο άξονας ρενίνης-αλδοστερόνης ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητος σε ένα «ερέθισμα όγκου» σε αυτούς τους ασθενείς. Από την άλλη μεριά, οι Rosoff και συν. (110) μελέτησαν το αποτέλεσμα της ελάττωσης του όγκου μετά από διαιτητικό περιορισμό του νατρίου, τη χορήγηση φουροσεμίδης και τριαμετένης και την όρθια θέση. Διαπίστωσαν ότι η PRA και η αλδοστερόνη πλάσματος δεν αυξήθηκαν περαιτέρω με αυτούς τους χειρισμούς στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη.

Σε μία άλλη μελέτη,(30) εξετάστηκε αν είναι εφικτή η οξεία καταστολή του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και αν η απάντηση στη χορήγηση έγχυσης φυσιολογικού ορού και αλβουμίνης διέφερε

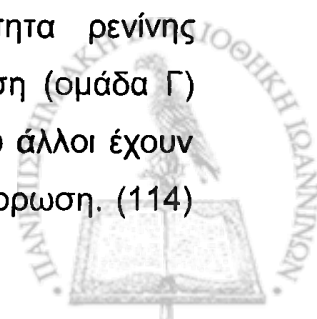


σε αυτούς τους ασθενείς. Για να διορθωθούν τυχόν διαπροσωπικές διακυμάνσεις σε απάντηση στην έγχυση αλβουμίνης και φυσιολογικού ορού, έγιναν μόνο κατά ζεύγη εγχύσεις στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και σε μία υποομάδα φυσιολογικών μαρτύρων. Το αποτέλεσμα της έγχυσης αλβουμίνης ήταν το ίδιο στους ασθενείς και στους υγιείς μάρτυρες και αφορούσε σημαντική πτώση των τιμών της PRA και της αλδοστερόνης πλάσματος μετά από έγχυση αλβουμίνης για δύο ώρες. Αντίθετα, μετά την έγχυση φυσιολογικού ορού, σημειώθηκε μεγαλύτερη πτώση των τιμών της PRA και της αλδοστερόνης στους υγιείς μάρτυρες σε σχέση με τους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Πάντως, το τελικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι οι υψηλές τιμές PRA και αλδοστερόνης στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη μπορούν να κατασταλούν με την ενδοφλέβια έγχυση τόσο αλβουμίνης, όσο και φυσιολογικού ορού. Τα ευρήματα αυτά αντανακλούν το γεγονός ότι στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, η ελάττωση του «δραστικού όγκου αίματος» είναι ο πιο σημαντικός λόγος για την άνοδο των επιπέδων της PRA και της αλδοστερόνης.

Αν και ο «δραστικός όγκος αίματος» δεν μπορεί να μετρηθεί ευχερώς, ο Lieberman και συν.(111) έδειξαν ότι είναι επίσης απίθανο η μείωση του δραστικού αυτού όγκου να ευθύνεται για τη νεφρική κατακράτηση νατρίου που διαπιστώνεται στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί για την διαταραχή του άξονα ρενίνης – αλδοστερόνης σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη δεν είναι απολύτως σαφείς, είναι πιθανόν ότι η ελάττωση της ευαισθησίας στο νάτριο (ή την έγχυση φυσιολογικού ορού) μαζί με την ελάττωση του «δραστικού όγκου αίματος» να συμβάλλουν στη διαταραχή αυτή.

Η εκτίμηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς έχει μεγάλη σημασία για τη διερεύνηση της παθογένεσης του ασκίτη και των ανωμαλιών της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και για την εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας με διουρητικά ή με εκκενωτική παρακέντηση. (28)

Τα ευρήματά μας για σχεδόν φυσιολογική δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση (ομάδα Γ) συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών, (3;112;113) ενώ άλλοι έχουν περιγράψει αυξημένα επίπεδα ρενίνης και σε ασθενείς χωρίς κίρρωση. (114)



Άλλοι ερευνητές έχουν περιγράψει φυσιολογική PRA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση και σε 17 από τους 18 ασθενείς που μελετήθηκαν η τιμή της ρενίνης ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. (115) Μόνο σε μία μελέτη, (114) βρήκε αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια, αλλά με μικρές αποκλίσεις από τα φυσιολογικά όρια. Η εξήγηση για τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II στη μελέτη αυτή δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά μπορεί μερικώς να οφείλεται στην επίδραση της θεραπείας με διουρητικά ή το διαιτητικό περιορισμό νατρίου. Σε μία άλλη μελέτη, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην τιμή της PRA μεταξύ διαφορετικών αιτίων ηπατοπάθειας (συγκεκριμένα μεταξύ αλκοολικής ηπατοπάθειας και πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης). (42)

Κατά συμπέρασμα, η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αύξησης της PRA σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση χωρίς ασκίτη και τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, ενώ ταυτόχρονα βρέθηκε χαμηλότερη τιμή νατρίου ορού στην πρώτη αυτή ομάδα. Η αυξημένη τιμή της PRA θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας της κίρρωσης, αν η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από τόσο μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων και εργαστηριακών παραμέτρων, με τα οποία με ευχέρεια ο έμπειρος κλινικός γιατρός μπορεί να διαπιστώσει τη βαρύτητα της νόσου.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διατριβή αυτή οδήγησε στα παρακάτω βασικά συμπεράσματα.

- 1) Υπάρχουν σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατοπάθεια και κίρρωση. Το 40,5% των ασθενών της μελέτης είχε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.
- 2) Η συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που αναγνωρίστηκε στους αλκοολικούς ασθενείς ήταν αληθής αναπνευστική αλκάλωση (12,6%), ακολουθούμενη από μικτή διαταραχή με μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση (11,3%).
- 3) Σημαντικό ποσοστό αλκοολικών ασθενών (25,3%) είχαν το λεγόμενο σύνδρομο της αλκοολικής κετοξέωσης.
- 4) Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ήταν ιδιαίτερα συχνές στους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια και κίρρωση (52%).
- 5) Οι συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αναγνωρίστηκαν στην ομάδα αυτή ήταν η υπονατρία (22,8%), η υποκαλιαιμία (12,6%), η υπομαγνησισαιμία (31,6%), η υποφωσφαταιμία (29,1%) και η υπασβεστιαμία (21,5%, που ήταν αληθής όμως σε 7 από τους 17 ασθενείς που αναγνωρίστηκαν με υπασβεστιαμία).
- 6) Οι αλλαγές των μετάλλων των οστών είναι συχνή επιπλοκή στα τελευταία στάδια της χρόνιας ηπατοπάθειας.
- 7) Οι μετρήσεις στους ορούς των ασθενών στα αρχικά στάδια της ηπατικής νόσου έδειξαν φυσιολογικές μέσες τιμές της συνολικής αλκαλικής φωσφατάσης, της PTH, και της 25-OHD, και ελαφρώς μειωμένες ( $P = 0.046$ ) μέσες τιμές οστεοκαλσίνης.
- 8) Στην τρέχουσα μελέτη, αυξημένα μέσα επίπεδα ολικής αλκαλικής φωσφατάσης και μειωμένα μέσα επίπεδα 25-OHD και PTH βρέθηκαν στους κίρρωτικούς ασθενείς.
- 9) Η μερική ανάλυση ενεργοποίησης νετρονίων σώματος εφαρμόστηκε για τη μέτρηση του φωσφόρου στα οστά του χεριού, η απλή μέτρηση απορρόφησης φωτονίων για τη μέτρηση της περιεκτικότητας σε μέταλλα στο οστό του αντιβραχίου και διπλής-ενέργειας μέτρηση απορρόφησης ακτίνων X για τη μέτρηση της νωτιαίας οστικής πυκνότητας σε μέταλλα. Αυτές οι μη επεμβατικές μετρήσεις συμπληρώθηκαν με στοιχεία που





λήφθηκαν από ακτινογραφίες υψηλής ανάλυσης και βιοχημικές εξετάσεις. Μειωμένο πάχος φλοιού οστού στο μετακάρπιο βρέθηκε μόνο σε ασθενείς στην ομάδα των κίρρωτικών ασθενών και όχι στην ομάδα των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια. Κατά συνέπεια, μόνο στα τελευταία στάδια της χρόνιας ηπατοπάθειας υπάρχει ελάττωση της οστικής πυκνότητας του οστού και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων.

- 10) Η μελέτη της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος (PRA) στο τρίτο σκέλος της διατριβής, επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αύξησης της PRA σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση χωρίς ασκίτη και τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, ενώ ταυτόχρονα βρέθηκε χαμηλότερη τιμή νατρίου ορού στην πρώτη αυτή ομάδα.
- 11) Η αυξημένη τιμή της PRA θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας της κίρρωσης.



**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ στις οποίες συνέβαλε η παρούσα διατριβή****Ελληνικές**

1. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos K. Acid-Base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 1994;7(3): 203-211.

**Διεθνείς**

1. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos K. Acid-Base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20: 274:281.
2. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elements Med Biol* 1995;9:210-214.
3. Kalef-Ezra JA, Karantanas AH, Merkouropoulos MH, Hatzikonstantinou J, Tsianos EV. Bone minerals in chronic liver disease. Abstract. 7<sup>th</sup> Annual Meeting and postgraduate course "Abdominal Imaging and Intervention" of the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Imaging, Heraklion – Crete, May 26-30, 1996. Book of Abstracts, Abstract No P49.
4. Kalef-Ezra JA, Merkouropoulos MH, Challa A, Hatzikonstantinou J, Karantanas AH, Tsianos EV. Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996;41(5): 1008-1013.
5. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol* 1996;12:21-25.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Μέρος 1<sup>ο</sup>:

Αυτή η μελέτη έγινε για να αναλύσει τις διαταραχές οξέων-βάσεων και ηλεκτρολυτών και τους παθογενετικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνονται σε αλκοολικούς ασθενείς που εισήχθησαν στην κλινική μας λόγω αλκοολικής ηπατοπάθειας. Μελετήσαμε 79 αλκοολικούς ασθενείς ηλικίας 31-78 ετών. Κανένας δεν είχε οποιαδήποτε άλλη ασθένεια ή ελάμβανε φάρμακα που επηρεάζουν την ισορροπία οξέων-βάσεων και ηλεκτρολυτικές παραμέτρους. Στην αποδοχή τους και πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, πραγματοποιήθηκε εργαστηριακή διερεύνηση της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτικών παραμέτρων στον ορό και στα ούρα. Τριάντα δύο ασθενείς (40,5%) είχαν διαταραχές οξέων-βάσεων. Δέκα ασθενείς (12,6%) είχαν καθαρή αναπνευστική αλκάλωση, 2 ασθενείς καθαρή μεταβολική αλκάλωση (2,5%), ενώ 20 ασθενείς (25,3%) είχαν το αποκαλούμενο σύνδρομο της αλκοολικής κετοξέωσης. Σαράντα ένας ασθενείς (52%) είχαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Δεκαοχτώ ασθενείς (22,8%) είχαν υπονατριαιμία. Εντούτοις, 5 ασθενείς είχαν ψευδοϋπονατριαιμία λόγω της προκληθείσας από το αλκοόλ υπερτριγλυκεριδαιμίας. Δύο ασθενείς (2,5%) με αυξανόμενες ανεξήγητες απώλειες είχαν υπερνατριαιμία. Υποκαλιαιμία βρέθηκε σε 10 ασθενείς (12,6%), υπομαγνησιαιμία σε 25 ασθενείς (31,6%), υποφωσφαταιμία σε 23 ασθενείς (29,1%), υπερφωσφαταιμία σε 2 ασθενείς (2,5%), και υπασβεστιαίμια σε 17 ασθενείς (21,5%). Εντούτοις, μόνο 7 ασθενείς είχαν αληθή υπασβεστιαίμια. Τελικά, οι αλκοολικοί ασθενείς αναπτύσσουν μια σειρά διαταραχών οξέων-βάσεων και ηλεκτρολυτών εξαιτίας διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών.

### Μέρος 2<sup>ο</sup>:

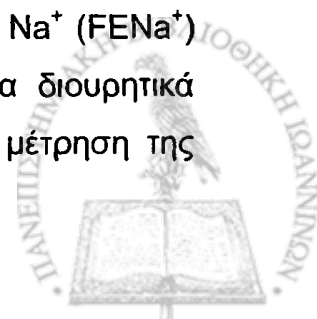
Αλλαγές στα μέταλλα των οστών είναι μια συχνή επιπλοκή χρόνιας ηπατοπάθειας. Ο στόχος του σκέλους αυτού της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η κατάσταση των μετάλλων στα οστά στους ασθενείς με χρόνια πάθηση ήπατος που δεν ελάμβαναν αγωγή με κορτικοστεροειδή και να ερευνηθεί οποιαδήποτε πιθανή συσχέτιση με το ιστολογικό στάδιο της ηπατικής νόσου. Η κατάσταση των μετάλλων στα οστά σε 27 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, και 17 με ενεργό κίρρωση συγκρίθηκαν με αυτήν των αντιστοιχισμένων ελέγχων υγιών μαρτύρων. Η μερική ανάλυση ενεργοποίησης νετρονίων σωμάτων



εφαρμόστηκε για τη μέτρηση του φωσφόρου στα οστά του χεριού, η μονή μέτρηση απορρόφησης φωτονίου για τη μέτρηση της περιεκτικότητας σε μέταλλα στο οστό του αντιβραχίου και διπλής-ενέργειας μέτρηση απορρόφησης ακτίνων X για τη μέτρηση της νωτιαίας οστικής πυκνότητας σε μέταλλα. Αυτές οι μη επεμβατικές μετρήσεις συμπληρώθηκαν με στοιχεία που λήφθηκαν από ακτινογραφίες υψηλής ανάλυσης και βιοχημικές εξετάσεις. Μειωμένο πάχος φλοιού στο μετακάρπιο βρέθηκε σε πέντε ασθενείς, όλοι στην κίρρωτική ομάδα. Επιπλέον, οι μέσες τιμές επιπέδων ολικής παραθορμόνης και 25υδροξυβιταμίνης D ήταν μειωμένες σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Οι μέσες τιμές των ποσοτήτων των μετάλλων που αξιολογήθηκαν από τις *in vivo* τεχνικές στους ασθενείς στα αρχικά στάδια της ηπατικής νόσου δεν διέφεραν στατιστικά από εκείνες των αντιστοιχισμένων κανονικών μαρτύρων. Αντίθετα, αυτές οι ποσότητες μειώθηκαν κατά 9% στους ασθενείς στα προχωρημένα στάδια ηπατοπάθειας (κίρρωση) σε σχέση με τους μάρτυρες. Συμπερασματικά, μόνο τα προχωρημένα στάδια της ηπατικής νόσου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και κίνδυνο καταγμάτων.

### Μέρος 3<sup>ο</sup>:

Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με ηπατική νόσο έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την πρόγνωση των ασθενών. Σκοπός του σκέλους αυτού της μελέτης μας ήταν η εκτίμηση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης σε 7 κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (ομάδα Α), σε 19 κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη (ομάδα Β) και σε 9 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα (ομάδα Γ). Από τους 35 ασθενείς της μελέτης, 21 ήταν άνδρες, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $63 \pm 9$  έτη. Στην ομάδα Α, 6 από τους 7 ασθενείς ελάμβαναν σπειρονολακτόνη (100 – 300 mg /ημέρα) και φουροσεμίδη (20 – 40 mg / ημέρα). Αποκλείστηκαν υπερτασικοί ασθενείς, καθώς και άτομα που έπαιρναν φάρμακα, εκτός από διουρητικά, που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Μετρήθηκαν οι ηλεκτρολύτες ορού, η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) σε ύπτια (Υ) και όρθια (Ο) θέση, το  $K^+$  και το  $Na^+$  των ούρων 24ώρου, η κλασματική απέκκριση του  $Na^+$  ( $FENa^+$ ) και η κάθαρση ελεύθερου ηλεκτρολυτών ύδατος ( $C^eH_2O$ ). Τα διουρητικά φάρμακα διακόπηκαν για τις τελευταίες τρεις ημέρες πριν τη μέτρηση της



PRA. Η PRA διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων τόσο στην ύπτια, όσο και στην όρθια θέση και αυξημένες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα Α σε σχέση με τις ομάδες Β και Γ. Αντίθετα, η PRA δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων Β και Γ. Οι τιμές PRA δεν σχετίζονταν και στις τρεις ομάδες με τις υπόλοιπες παραμέτρους που ελέγχθηκαν. Επίσης το  $\text{Na}^+$  ορού βρέθηκε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα Α σε σχέση με τις ομάδες Β και Γ. Κατά συμπέρασμα, ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, εμφανίζουν ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, όπως επιβεβαιώνεται από τις τιμές PRA σε ύπτια και όρθια θέση, και η αύξηση αυτή έχει πιθανώς προγνωστικό χαρακτήρα για τη βαρύτητα της κίρρωσης και το μέγεθος των αιμοδυναμικών μεταβολών που έχουν επέλθει λόγω του ασκίτη.



## ABSTRACT

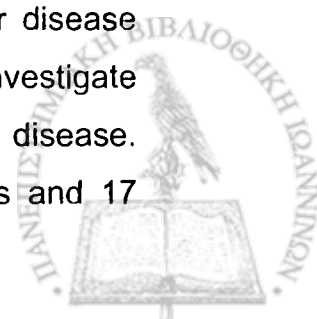
Electrolyte and Acid – Base Disorders in Patients with Chronic Liver Disease. Markos Merkouropoulos, Doctoral Thesis, Ioannina 2009

### Part 1

This study was performed to analyze the acid –base and electrolyte disorders as well as the pathogenetic mechanisms in a group of alcoholic patients who were admitted to the Internal Medicine Department due to alcoholic liver disease. We studied 79 patients with age range 31-78 years. None of the patients had any other underlying medical condition or was receiving medications that could affect the acid – base and electrolyte balance. After informed consent and before any medical intervention, a laboratory evaluation of acid-base parameters and electrolytes was made in the blood and urine. Thirty-two patients (40.5%) had acid-base disorders. Ten patients (12.6%) had pure respiratory alkalosis, 2 pure metabolic alkalosis (2.5%), while 20 patients (25.3%) had the so-called syndrome of alcoholic ketoacidosis. Forty-one patients (52%) had electrolyte disorders. Eighteen patients (22.8%) had hyponatremia. However, five patients had pseudohyponatremia due to the alcohol-induced hypertriglyceridemia. Two patients (2.5%) with increasing unexplainable losses of fluid had hypernatremia. Hypokalemia was observed in ten patients (12.6%), hypomagnesemia in 25 patients (31.6%) hypophosphatemia in 23 patients (29.1%), hyperphosphatemia in 2 patients and hypocalcemia in 17 patients (21.5%). In fact, only seven patients had true hypocalcemia. Finally, it is obvious that alcoholic patients develop certain acid-base and electrolyte disorders through various pathogenetic mechanisms.

### Part 2

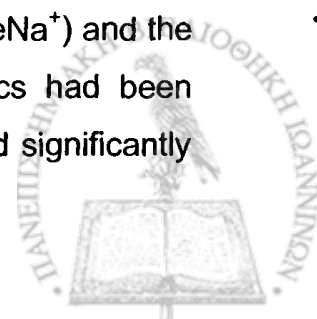
Changes in the mineral components of bones are frequently observed as a complication of chronic liver disease. The aim of that part of the study was to evaluate the bone density of minerals in patients with chronic liver disease who had not received any treatment with corticosteroids and to investigate any possible correlation with the histological stage of chronic liver disease. The bone density of minerals in 27 patients with chronic hepatitis and 17



patients with cirrhosis was compared with that of related healthy controls. The partial analysis of neutron activation was used for the measurement of phosphorus in the hand bones, the single measurement of photon absorption was used for the measurement of bone density of minerals in the forearm and double energy recording of absorption of X rays was used for the measurement of spinal bone density of minerals. These non-interventional methods were completed with data taken from high resolution X rays and biochemical tests. Reduced metacarpal bone cortical width was found in five patients, all in the group of cirrhotics. In addition, the mean levels of parathormone and 25-hydroxyvitamin D were reduced in that group of patients. The mean levels of the bone minerals assessed by in vivo methods did not differ significantly between patients in early stages of chronic liver disease and healthy controls. In contrast, these levels were significantly reduced by 9% in patients with advanced chronic liver disease (cirrhosis) as compared with controls. In conclusion, only in advanced chronic liver disease there is increased risk of osteoporosis and bone fractures.

### Part 3

The degree of activation of renin – angiotensin system in patients with chronic liver disease has been correlated with the severity and prognosis of liver disease. The aim of this part of the study was to evaluate the activity of renin – angiotensin system in seven cirrhotic patients with ascites (group A), in 19 patients without ascites (group B) and in 9 patients with chronic hepatitis without cirrhosis (group C). From the 35 patients of the study, 21 were male and the mean age of the patients was  $63 \pm 9$  years. In group A, six of the 7 patients were receiving spironolactone (100-300 mg daily) and furosemide (20-40 mg daily). We excluded patients with hypertension or under medications that could affect the renin – angiotensin system except the above mentioned diuretics. We measured electrolyte levels, the activity of plasma rennin (PRA) in supine (S) and upright (U) position, sodium and potassium concentrations in 24 hour- urine collection, the fractional excretion of sodium ( $FeNa^+$ ) and the clearance of pure water without electrolytes ( $C^eH_2O$ ). Diuretics had been discontinued three days before PRA measurement. PRA differed significantly



among the three groups both in the upright and supine position and increased levels were found in group A as compared with group B and C. In contrast, PRA did not differ significantly between groups B and C. PRA values were not correlated with any of the other examined parameters in any of the groups. In conclusion, patients with cirrhosis and ascites develop activation of the renin-angiotensin system, as was shown by the values found in upright and supine position and this increase has probably a prognostic value for the severity of cirrhosis and the magnitude of hemodynamic alterations that have been caused by ascites.





**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

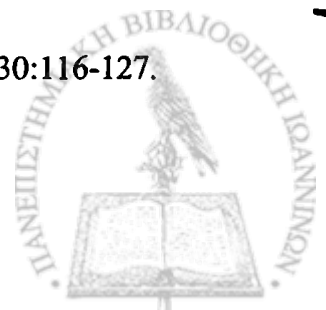
- (1) Saxena R, Zucker SD, Crawford JM. Anatomy and physiology of the liver. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology - a Textbook of Liver Disease. Philadelphia: Saunders, 2002: 3-30.
- (2) Haussinger D. Liver and systemic pH-regulation. Z Gastroenterol 1992; 30:147-150.
- (3) Wilkinson SP. The kidney and liver diseases. J Clin Pathol 1981; 34:1241-1244.
- (4) Tab R. Hepatic regeneration. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology - a Textbook of Liver Diseases. Philadelphia: Saunders, 2002: 31-48.
- (5) Satta A, Faedda R, Chiandussi L, Bartoli E. Fluid and electrolytes in liver disease. Postgraduate Med J 1983; 59(Suppl4):64-72.
- (6) Miller JP. Liver Disease, alcohol and lipoprotein metabolism. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology - a Textbook of Liver Disease. Philadelphia: Saunders, 2002: 127-148.
- (7) Candipan RC, Sjostrand FS. Freeze fracture analysis of isolated liver mitochondria in different metabolic states. J Ultrastruct Res 1984; 89:274-280.
- (8) Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PLM. Bilirubin metabolism and its disorders. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology - a Textbook of Liver Disease. Philadelphia: Saunders, 2002: 233-270.
- (9) Klingler EL Jr, Vaamonde CA, Vaamonde LS, Lancestremere RG, Morosi HJ, Frisch E et al. Renal function changes in cirrhosis of the liver. Arch Intern Med 1970; 125:1010-1015.
- (10) Pare P, Reynolds TB. Impaired renal acidification in alcoholic liver disease. Arch Intern Med 1984; 144:941-944.



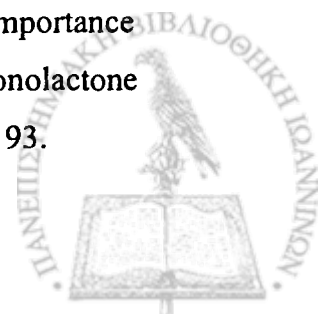
- (11) Rose BD. Meaning and application of urine chemistries. In: Rose BD, editor. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York: McGraw-Hill, 1989: 353-360.
- (12) Gines P, Arroyo V, Rodes J. Renal function in cirrhosis: pathophysiology and clinical features. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology - a Textbook of Liver Diseases*. Philadelphia: Saunders, 2002: 497-526.
- (13) Gentilini P, Laffi G, Buzzelli G, Stefani P, Scarpelli P, Paladini S et al. Functional renal alterations in chronic liver diseases. *Digestion* 1980; 20:73-78.
- (14) Elisaf M, Liapis H, Siamopoulos KC, Tsianos EV. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Gut* 32, A598. 1991.

Ref Type: Abstract

- (15) Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta-2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309:1414-1419.
- (16) Kobrin SM. Magnesium deficiency. *Semin Nephrol* 1990; 10:525-535.
- (17) Hilton JG, Vandenbroucke AC, Josse RG, Buckley GC, Halperin ML. The urine anion gap: the critical clue to resolve a diagnostic dilemma in a patient with ketoacidosis. *Diabetes Care* 1984; 7:486-490.
- (18) Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56:38-54.
- (19) Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:274-281.
- (20) De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 1981; 20:83-91.
- (21) Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30:116-127.



- (22) Long RG, Meinhard E, Skinner RK, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S. Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978; 19:85-90.
- (23) Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Karonen SL, Tahtela R, Ylikahri R et al. Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. *N Engl J Med* 1991; 324:721-727.
- (24) Kirch W, Hofig M, Ledendecker T, Schmidt-Gayk H. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1990; 71(6):1561-1566.
- (25) Kalef-Ezra JA, Karantanas AH, Hatzikonstantinou J, Spheropoulos G, Glaros DC, Siamopoulos KC. Bone mineral status following renal transplantation: assessment by noninvasive techniques. *Invest Radiol* 1994; 29:127-133.
- (26) Kalef-Ezra JA, Merkouropoulos MH, Challa A, Hatzikonstantinou J, Karantanas AH, Tsianos EV. Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41(5):1008-1013.
- (27) Fulop M, Ben-Ezra J, Bock J. Alcoholic ketosis. *Alcoholism* 1986; 10:610-615.
- (28) Asbert M, Jimenez W, Gaya J, Gines P, Arroyo V, Rivera F et al. Assessment of the renin-angiotensin system in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992; 15:179-183.
- (29) Oster JR, Perez GO. Acid-base disturbances in liver disease. *J Hepatol* 1986; 2:299-306.
- (30) Wong PY, Carroll RE, Lipinski TL, Capone RR. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979; 77:1171-1176.
- (31) Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985; 31:189-193.



- (32) Van Deijk WA, Blijham GH, Seldenrath HJ. A patient with 25-hydroxylation of I-alpha-hydroxy vitamin D in primary biliary cirrhosis complicated by renal tubular acidosis and a splenorenal shunt. *Neth J Med* 1984; 27:40-43.
- (33) Stein JH, Smith WO, Ginn HE. Hypophosphatemia in acute alcoholism. *Am J Med* 1966; 252:78.
- (34) Betro MG, Pain WR. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br J Med* 1972; 1:273-276.
- (35) Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968; 278:409-413.
- (36) Crook M. Phosphate: an abnormal anion? *Br J Hosp Med* 1994; 52(5):200-203.
- (37) Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76:622-635.
- (38) Chiandussi L, Bartoli E, Arras S. Reabsorption of sodium in the proximal renal tubule in cirrhosis of the liver. *Gut* 1978; 19:497-503.
- (39) Zarich S, Fang LST, Diamond JR. Fractional excretion of sodium - exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 1985; 145:108-112.
- (40) Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation. *Gut* 1983; 24:761-766.
- (41) Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 2006; 89:1415-1429.
- (42) Sellars L, Shore AC, Wilkinson R, James OFW, Robson V. Sodium status and the renin-angiotensin-aldosterone system in compensated liver disease. *Eur J Clin Investig* 1981; 11:299-304.



- (43) Caregare L, Lauro S, Ricci G, Merkel C, Gatta MA. Distal renal tubular acidosis in hepatic cirrhosis: clinical and pathogenetic study. *Clinical Nephrology* 1981; 15:143-147.
- (44) Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15:261-266.
- (45) Narins RG, Jones ER, Stom MC, Rudnik MR, Gastl CP. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 1982; 72:496-520.
- (46) Rosa RM, Silva P, Young JB, Landsberg L, Brown RS, Rowe JW et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 1980; 302:431-434.
- (47) Chaimovitz C, Szyzman P, Alroy G, Better OS. Mechanism of increased renal tubular sodium reabsorption in cirrhosis. *Am J Med* 1972; 52:198-202.
- (48) Takabatake T, Ohta H, Ishida YI, Hara H, Ushigi Y, Hattori N. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med* 1988; 148:1313-1315.
- (49) Oster JR, Hotchkiss JL, Carbon M, Vaamonde CA. Abnormal renal acidification in alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 1975; 85(6):987-1000.
- (50) Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hyponatremia in elderly patients: a heterogenous, morbid and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987; 107:309-319.
- (51) Adroge.HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71:456-467.
- (52) Whang R, Flink EB, Dyckner T, Webster PO, Aikawa JK, Ryan MP. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium depletion. *Arch Intern Med* 1986; 145:1686-1689.
- (53) Solomon R. The relationship between disorders of  $K^+$  and  $Mg^{2+}$  homeostasis. *Semin Nephrol* 1987; 2:253-262.



- (54) Kaysen G, North RH. The effect of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med Clin North Am* 1984; 68:221-246.
- (55) Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: review of a concept. *Kidney Int* 1975; 8:279-283.
- (56) Okel BB, Hurst JW. Prolonged hyperventilation in man: associated electrolyte changes and subjective symptoms. *Arch Intern Med* 1961; 108:757-762.
- (57) Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elements Med Biol* 1995; 9:210-214.
- (58) Milford F, Bock J, Ben-Ezra J, Antony M, Danzig J, Gage JS. Plasma lactate and 3-hydroxybutyrate levels in patients with acute ethanol intoxication. *Am J Med* 1986; 80:191-194.
- (59) Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Acid-Base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Hellenic Journal of Gastroenterology* 1994; 7:203-211.
- (60) Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors which decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1984; 25:357-361.
- (61) Berger BE, Cogan MG, Sebastian A. Reduced glomerular filtration rate and enhanced bicarbonate reabsorption maintain metabolic alkalosis in humans. *Kidney Int* 1984; 26:205-208.
- (62) Goodkin DA, Krishna GG, Narins RG. The role of anion gap in detecting and managing mixed metabolic acid-base disorders. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13:333-349.
- (63) Marco J, Diego J, Villaneuva ML, Diaz-Fierros M, Valverde I, Segovia JM. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1973;(1107):1111.



- (64) Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Luisetto G, Menon F, Merkel C et al. Hypophosphatemia and renal tubular dysfunction in alcoholics. Are they related to liver function impairment? *Gastroenterology* 1991; 100:502-512.
- (65) Pares A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodes J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 80:681-686.
- (66) Morris RCJr, Fudenberg HH. Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. *Medicine* 1967; 46:57-69.
- (67) De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcoholic abuse - effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329:1927-1934.
- (68) Kempson SA. Effects of metabolic acidosis on renal brush border membrane adaptation to a low phosphorus diet. *Kidney Int* 1982; 22:225-233.
- (69) Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91:119-128.
- (70) Blachley J, Knochel JP. Fluid and electrolyte disorders associated with alcoholism and liver disease. In: Kokko JP, Tannen RC, editors. *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia: Saunders, 1990: 649-688.
- (71) Watson WS, Lawson PM, Beattie AD. The effect of acute alcohol withdrawal on the serum potassium and total body potassium in heavy drinkers. *Scot Med J* 1984; 29:222-226.
- (72) Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentration in serum. *Clin Chem* 1985; 31:224-246.
- (73) Pak CYC. Hypercalcemia and hypocalcemia. In: Kokko JP, Tannen RC, editors. *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia: Saunders, 1990: 596-630.
- (74) West ML, Marsden PA, Richardson RM, Zettle RM, Halperin ML. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12:234-238.



- (75) Glaros D, Xatzikonstantinou J, Leodiou J, Kalef-Ezra JA. Partial body activation analysis technique for the measurement of phosphorus in bone. In: Ellis K, Yasumura S, Morgan W, editors. *In vivo* body composition studies. London: The Institute of Physical Sciences in Medicine, 1987: 295-299.
- (76) Cameron J, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 142:230-232.
- (77) Moulas A, Halla A, Chaliasos N, Tselepis A, Lapatsanis P. Osteocalcin and vitamin D metabolites in  $\beta$ -thalassemia before and during adolescence. In: Norma AW, Bonillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D Gene Regulation, Structure, Function, Analysis and Clinical Applications*. Berlin: deGruyter, 1991: 911-922.
- (78) Albert MS, Dell RB, Winters RW. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 1967; 66:312-322.
- (79) Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hyposmolality syndrome". *Lancet* 1975; ii:245-246.
- (80) Gokce C, Cokce O, Baydine C, Ilhan N, Alasehirli E, Ozkucuk F et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 1991; 151:1587-1588.
- (81) Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, Galla JH, Luke RG. On the mechanism by which chloride metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 1988; 84:449-454.
- (82) Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, Guckian V, Malnic G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Investig* 1987; 80:409-416.
- (83) Albrink MJ, Hald PM, Man EB, Peters JP. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum. A new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Investig* 1955; 34:1483-1488.





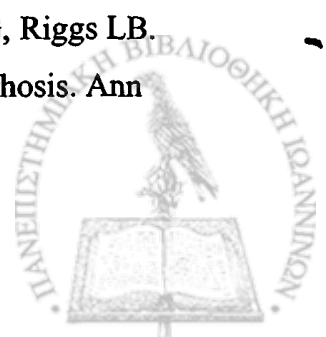
- (84) Harter HR, Santiago JV, Rutherford WE, Slatopolsky E, Klahr S. The relative roles of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in glucose and tolbutamide-mediated insulin release. *J Clin Investig* 1976; 58:359-367.
- (85) Francisco LL, Sawin LL, Dibona GF. Mechanism of negative potassium balance balance in the magnesium deficient rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 102:382-388.
- (86) Joborn H, Akestrom G, Ljunghall S. Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol* 1985; 23:219-226.
- (87) Fuller TJ, Carter NW, Barcnas C, Knochel JP. Reversible changes in the muscle cell in experimental phosphorus deficiency. *J Clin Investig* 1976; 57:1019-1024.
- (88) Shareghi GR, Agus ZS. Characterization of magnesium transport on medullary thick ascending limb of Henle. *Clin Res* 31, 441A. 1983.

Ref Type: Abstract

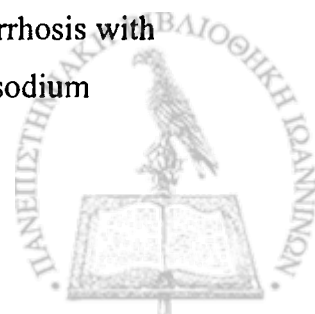
- (89) Dominguez JA, Gray RW, Lemann JJr. Dietary phosphate deprivation in women and men: effect on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 21-OH-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1976; 43:1056-1061.
- (90) Flink EB, Shane SR, Scobbo RR, Blehschmidt NG, McDowel P. Relationship of free fatty acids and magnesium in ethanol withdrawal in dogs. *Metabolism* 1979; 28:858-868.
- (91) Rubin MF, Narins RG. Hypophosphatemia: pathophysiological and practical aspects of its therapy. *Semin Nephrol* 1990; 10:536-545.
- (92) Mostellar ME, Tuttle EPJr. Effects on plasma concentration and urinary excretion of inorganic phosphorus in man. *J Clin Investig* 1964; 43:138-149.



- (93) Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42:727-734.
- (94) Quamme GA, Dirks JH. Magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, editors. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1987: 297-316.
- (95) Shils ME. Magnesium, calcium, and parathyroid interactions. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 355:165-178.
- (96) Nottestad SY, Baumel JJ, Kimmel DB, Recker RR, Heaney RP. The proportion of trabecular bone in human vertebrae. *J Bone Miner Res* 1987; 2:221-229.
- (97) Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gl<sub>a</sub> protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96:213-221.
- (98) Van Berkum FNR, Beukers R, Birkenhager JC, Kooij PPM, Schalm SW, Pols HAP. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. *Gastroenterology* 1990; 99:1134-1139.
- (99) Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinol* 1981; 15:373-383.
- (100) Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med* 1982; 201:89-103.
- (101) Hodgson SF, Dickson RE, Wahnet HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs LB. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103:855-860.



- (102) Hodgson SF, Dickson RE, Eastell R, Eriksen EF, Bryant SC, Riggs LB. Rates of cancellous bone remodelling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Bone* 1993; 14:819-827.
- (103) Reed JS, Meredith SC, Nemchausy BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1980; 178:512-517.
- (104) Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DB. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81:681-685.
- (105) Compston JE, Rose J, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Smith PM. Osteoporosis associated with chronic liver disease. In: Ring EFJ, Evans WD, editors. *Osteoporosis and Bone Mineral Measurements*. York: The Institut of Physical Sciences in Medicine, 1988: 205-211.
- (106) Karantanas AH, Kalef-Ezra JA, Glaros D. Limitations of quantitative computed tomography in corticosteroid induced osteopenia. *Acta Radiol* 1991; 42:339-341.
- (107) Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985; 89:1078-1083.
- (108) Epstein M, Levinson R, Sancho J, et al. Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res* 1977; 41:818-829.
- (109) Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985; 89:1415-1429.
- (110) Rosoff LJr, Zia P, Reynolds T. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1975; 69:698-705.
- (111) Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decrease value does not account for renal sodium



retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. *J Clin Investig* 1969; 48:975-981.

- (112) Wernze H, Spech HJ, Muller G. Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver. *Klin Wockenschr* 1978; 56:389-397.
- (113) Wilkinson SP, Smith IK, Williams R. Changes in plasma renin activity in cirrhosis: a reappraisal based on studies in 67 patients and "low-renin" cirrhosis. *Hypertension* 1979; 1:125-129.
- (114) Kondo K, Nakamura R, Saito I, Saruta T, Matsuki S. Renin, angiotensin II and juxtaglomerular apparatus in liver cirrhosis. *Jpn Circ J* 1974; 38:913-921.
- (115) Bosch J, Arroyo V, Beriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F et al. Hepatic haemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 78:92-99.

