

“ΑΛΛΕΣ” ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΟΞΕΩΣΕΙΣ

Χαράλαμπος Μηλιώνης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μεταβολική Οξέωση - Ορισμός

- Χαμηλό αρτηριακό pH
- Μειωμένη συγκέντρωση HCO_3^- στο πλάσμα
- Αντιρροπιστική ελάττωση της PCO_2

Απλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας – αναμενόμενη αντιρρόπηση

Διαταραχή	Κύρια μεταβολή	Αντιρρόπηση
Μεταβολική οξέωση	↓ HCO_3^-	<u>1.2</u> ↓ της PCO_2 για κάθε 1 ↓ των HCO_3^-
Μεταβολική αλκάλωση	↑ HCO_3^-	<u>0.6</u> ↑ της PCO_2 για κάθε 1 ↑ των HCO_3^-
Αναπνευστική οξέωση – Οξεία	↑ PCO_2	<u>1</u> ↑ των HCO_3^- για κάθε 10 ↑ της PCO_2
– Χρόνια		<u>3.3</u> ↑ των HCO_3^- για κάθε 10 ↑ της PCO_2
Αναπνευστική αλκάλωση – Οξεία	↓ PCO_2	<u>2.2</u> ↓ των HCO_3^- για κάθε 10 ↓ της PCO_2
– Χρόνια		<u>4.4</u> ↓ των HCO_3^- για κάθε 10 ↓ της PCO_2

Μεταβολική οξέωση: Παθογένεια

- Μειωμένη ικανότητα αποβολής του ημερήσιου φορτίου οξέος
- Αυξημένη φόρτιση με H^+
- Αυξημένη απώλεια HCO_3^-

Μεταβολική οξέωση: Παθογένεια

■ Μειωμένη ικανότητα αποβολής του ημερήσιου φορτίου οξέος

- ✓ Νεφρική ανεπάρκεια
- ✓ Υποαλδοστερονισμός
- ✓ Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I

■ Αυξημένη φόρτιση με H^+

■ Αυξημένη απώλεια HCO_3^-

Μεταβολική οξέωση: Παθογένεια

- Μειωμένη ικανότητα αποβολής του ημερήσιου φορτίου οξέος
- **Αυξημένη φόρτιση με H^+**
 - ✓ Γαλακτική οξέωση
 - ✓ Κετοξέωση
 - ✓ Προσλήψεις ουσιών (σαλικυλικά, μεθανόλη, παραλδεϋδη, αιθυλενογλυκόλη κλπ)
 - ✓ Μαζική ραβδομύωση
- Αυξημένη απώλεια HCO_3^-

Μεταβολική οξέωση: Παθογένεια

- Μειωμένη ικανότητα αποβολής του ημερήσιου φορτίου οξέος
- Αυξημένη φόρτιση με H^+
- **Αυξημένη απώλεια HCO_3^-**

- ✓ από το ΓΕΣ (διάρροιες, συρίγγια, ουρητηροσιγμοειδοστομία, χολεστυραμίνη)
- ✓ από τους Νεφρούς (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II, ακεταζολαμίδα)

Μεταβολική Οξέωση: Κλινικές εκδηλώσεις

■ pH 7.20 - 7.35

Συνήθως χωρίς συμπτώματα

■ pH < 7.20

- Υπέρπνοια - Δύσπνοια
- Αρνητική ινότροπος δράση
- Κοιλιακές αρρυθμίες
- Σύγχυση – Λήθαργος - Κώμα

Μεταβολική Οξέωση: Κλινικές Επιπτώσεις

- Ευαισθησία στις λοιμώξεις

- Υπερκαλιαιμία

- Ινσουλινοαντίσταση

- Οστεοπόρωση, οστεομαλακία, νεφρική οστεοδυστροφία

- Επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου

- Νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση

Αξιολόγηση των
Παραμέτρων της Οξεοβασικής Ισορροπίας

Υπολογισμός του Χάσματος Ανιόντων

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΣΕΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ

Αρχή ηλεκτρικής ισορροπίας:

$\text{Na}^+ + \text{μη μετρούμενα κατιόντα} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{μη μετρούμενα ανιόντα}$

ΧΑ: μη μετρούμενα ανιόντα – μη μετρούμενα κατιόντα = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

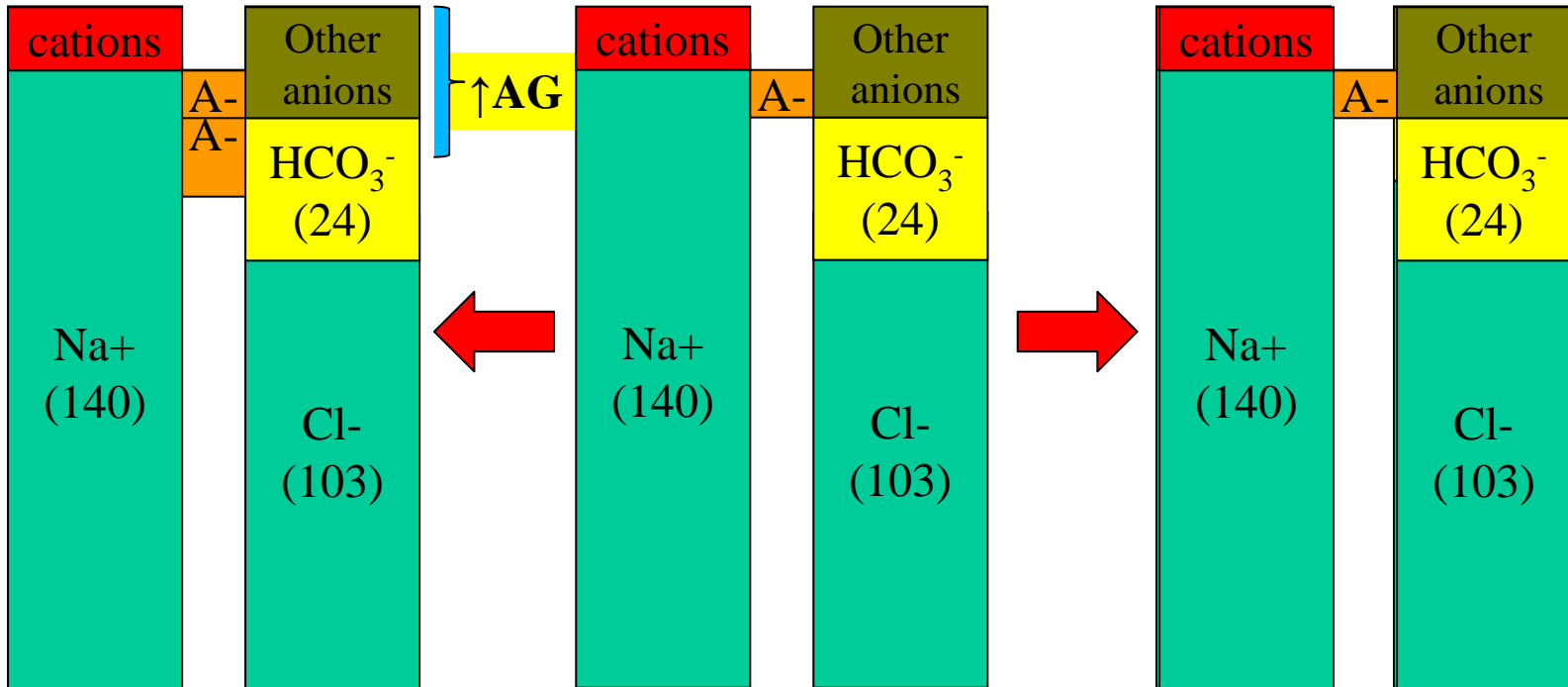
Φ.Τ. = 3-9 mEq/L

ΧΑΣΜΑ ΑΝΙΟΝΤΩΝ – **Ο ρόλος της αλβουμίνης**

- Η αλβουμίνη είναι κύρια πηγή μη μετρούμενων ανιόντων!
- Εάν η αλβουμίνη του ορού είναι χαμηλή → ο ασθενής έχει περισσότερα μη μετρούμενα ανιόντα σε σχέση με αυτά που “προβλέπει” το χάσμα ανιόντων

**Διορθωμένο ΧΑ = Υπολογιζόμενο ΧΑ + 2.5 x
(4.5 – τιμή αλβουμίνης ορού)**

Anion Gap and Metabolic acidosis



Increased AG acidosis

Normal AG

Normal AG acidosis

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΣΕΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ

Χάσμα ανιόντων (ΧΑ): φυσιολογικό



Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΣΕΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ

Χάσμα ανιόντων (ΧΑ): αυξημένο



Νορμοχλωρειαμική μεταβολική οξέωση

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΣΕΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ

Χάσμα ανιόντων (ΧΑ): 8 ± 2

Εάν $ΧΑ > 20 \rightarrow$ 1^οπαθής ΜΟ (ανεξάρτητα από το pH ή τη συγκέντρωση των HCO_3^-)

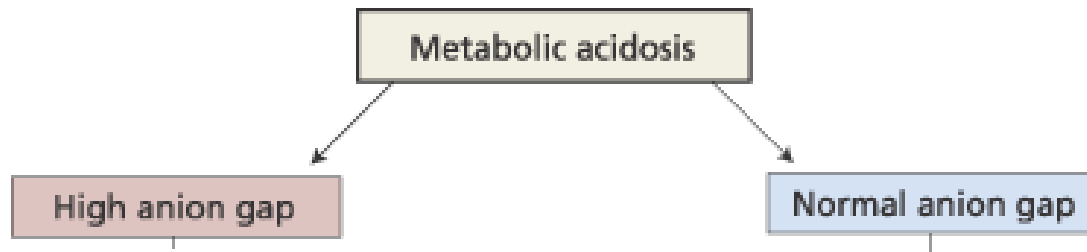
Υπολογισμός ΧΑ

- Κρίσιμος στη διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης
- Αυξημένο: παρουσία μη μετρούμενου ανιόντος: ενδογενούς οξέος (γαλακτικό, κετονοσώματα) ή εξωγενούς οξέος (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, σαλικυλικά κτλ.)

□ Μια εξωγενώς χορηγούμενη ουσία με ωσμωτικές ιδιότητες (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη κτλ.) θα δημιουργήσει «ΩΣΜΩΤΙΚΟ ΧΑΣΜΑ» = Μετρούμενη Ωσμωτικότητα – Υπολογιζόμενη Ωσμωτικότητα [Φυσιολογικά < 10 mOsm/l]

□ $\text{Calc. Osmol} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{Glucose}/18 + \text{BUN}/2.8$

Metabolic Acidosis





Metabolic acidosis: Anion gap acidosis

Differential for Anion Gap Metabolic Acidosis - MUDPILERS

Methanol

Uremia

Diabetic ketoacidosis, starvation ketoacidosis, EtOH ketoacidosis

Paraldehyde

INH, iron toxicity

Lactic acidosis

Ethylene glycol

Rhabdomyolysis

Salicylates

Παθογένεια οξέωσης

Αίτια

Υπεύθυνα οξέα

1. Αιθυλενογλυκόλη → γλυκολικό, οξαλικό
2. Μεθανόλη → φορμικό
3. Τοξικότητα από σίδηρο → γαλακτικό
4. Ισονιαζίδη → γαλακτικό
5. Παραλδεϋδη → φορμικό
6. Σαλικυλικά → γαλακτικό (-αναστολή κύκλου Krebs)
7. Υπερσίτιση με λεύκωμα → PO_4^{--} , SO_4^{--} (καταβολισμός αμινοξέων)
8. Τολουένιο → βενζοϊκό
9. Μαζική ραβδομυόλυση → καταβολισμός ενδοκ. οξέων
10. Διαβήτης → β-οξειδωση λιπαρών οξέων
11. Shock-υπόταση → γαλακτικό
12. ΧΝΑ → θειϊκό, φωσφορικό, ουρικό, ιππουρικό

Γαλακτική οξέωση

- **Τύπου A:** οφείλεται σε διαταραχή της οξυγόνωσης των ιστών που οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό (= ↑ παραγωγή γαλακτικού οξέος)
- **Τύπου B:** στην οποία δεν υπάρχει συστηματική διαταραχή της ιστικής οξυγόνωσης (= ↓ χρησιμοποίηση του γαλακτικού στο ήπαρ)

ΑΙΤΙΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Τύπος Α

■ Αυξημένες απαιτήσεις σε O_2

- Γενικευμένοι σπασμοί
- Βαριά σωματική άσκηση
- Υποθερμία

■ Μειωμένη προσφορά O_2

- Καταπληξία
- Χαμηλή καρδιακή παροχή
- Καρδιακή ανακοπή
- Σηψαιμία
- Σοβαρή υποξαιμία ($PO_2 < 25-30 \text{ mmHg}$)
- Δηλητηρίαση με CO
- Δηλητηρίαση με κυανίδια

ΑΙΤΙΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Τύπος Β

■ Επίκτητη

- Σακχαρώδης Διαβήτης (+ μετφορμίνη) - Υπογλυχαιμία
- Κακοήθειες
- D-γαλακτική οξέωση
- Τοξίνες: αιθανόλη, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, φαινοφορμίνη, propylene glycol, αντιρετροϊκά, ισονιαζίδη, λινεζολίδη
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Ηπατοπάθεια
- Οξεία αναπνευστική αλκάλωση (+ δηλητηρίαση με σαλικυλικά)
- Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

■ Συγγενής

- Ενζυμικές διαταραχές στη γλυκογονόλυση ή νεογλυκογένεση

ΑΙΤΙΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Η συχνότερη αιτία γαλακτικής οξέωσης είναι το shock, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε αιμορραγία, καρδιακή ανεπάρκεια ή σήψη

Γαλακτική οξέωση - Εργαστηριακά ευρήματα (1)

- ✓ Η φυσιολογική συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα είναι 0.5-1.5 mEq/L
- ✓ Η φυσιολογική σχέση γαλακτικό:πυροσταφυλικό είναι 10:1

Γαλακτική οξέωση - Εργαστηριακά ευρήματα (2)

Η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος (> 4-5 mEq/L) σε ασθενή με μεταβολική οξέωση (pH < 7.3, HCO₃⁻ < 15 mEq/L) και αυξημένο χάσμα ανιόντων (>15 mEq/L) επισφραγίζει τη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης

Γαλακτική οξέωση -

Εργαστηριακά ευρήματα (3)

- Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος μπορεί να φτάσουν τα 30 mEq/L
- Η σχέση γαλακτικό:πυροσταφυλικό υπερβαίνει το 10:1
- Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται συνήθως από απουσία (ή ανεύρεση μικρών συγκεντρώσεων) κετονοσωμάτων από το αίμα και τα ούρα των ασθενών

D-Γαλακτική Οξέωση

- Ορισμένα **βακτήρια στο ΓΕΣ** μετρατρέπουν τους υδατάνθρακες (cellulose) σε οργανικά οξέα – κυρίως **D-γαλακτικό οξύ** που όταν απορροφηθεί μεταβολίζεται πολύ αργά
- Ασθενείς με **βραδεία κένωση του ΓΕΣ**: σύνδρομα τυφλής έλικας, απόφραξη, φάρμακα που επιβραδύνουν την κινητικότητα του ΓΕΣ
- Παροξυσμοί όταν αυξάνεται η **πρόσληψη υδατανθράκων** ή **αντιβιοτικών** που επιτρέπουν την υπερανάπτυξη γαλακτοβακίλων (lactobacilli)
- Συμπτώματα από το **ΚΝΣ**: σύγχυση, δυσαρθρία, αταξία (εξαιτίας τοξινών που παράγονται από τα βακτήρια)
- Το D-γαλακτικό οξύ **δεν μετράται**

Drugs associated with lactic acidosis

- **highly active retroviral agents**
- **ethylene glycol, methanol, propylene glycol**
- **salicylate**
- **metformin, phenformin**
- **clenbuterol - beta-blocker contaminant in heroin**
- **linezolid**
- **propofol – propofol infusion syndrome**
- **propylene glycol solvent - lorazepam**
- **nitroprusside – cyanide formation**

ΚΕΤΩΣΗ

- Διαβητική κετοξέωση
- Αλκοολική κετοξέωση
- Κέτωση νηστείας



Αλκοολική Κετοξέωση

- Ιστορικό **μακροχρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ**, μειωμένη πρόσληψη τροφής, ναυτία και έμετος
- Κέτωση **νηστείας** – παρόμοια συμπτωματολογία λιγότερο σοβαρή
- Η συγκέντρωση των κετονοσωμάτων μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων καθώς το **β-υδροξυβουτυρικό οξύ** αποτελεί το 90% του οξέος
- Αυξημένη επίπτωση **αιφνίδιου θανάτου**

Οξέωση από Πυρογλουταμικό

- Ανερμήνευτη οξέωση με αυξημένο ΧΑ σε ασθενείς που παίρνουν **ακεταμινοφαίνη** – είτε OD ή θεραπευτική δόση
- Αυξημένη επίπτωση συμπτωμάτων από το **ΚΝΣ**
- Μειωμένα επίπεδα **γλουταθειόνης** εξαιτίας του οξειδωτικού stress μιας οξείας νόσου και την καταστολή από την ακεταμινοφαίνη
- ↓ επιπέδων γλουταθειόνης → ↑ επιπέδων πυρογλουταμικού οξέος (**oxoproline**)

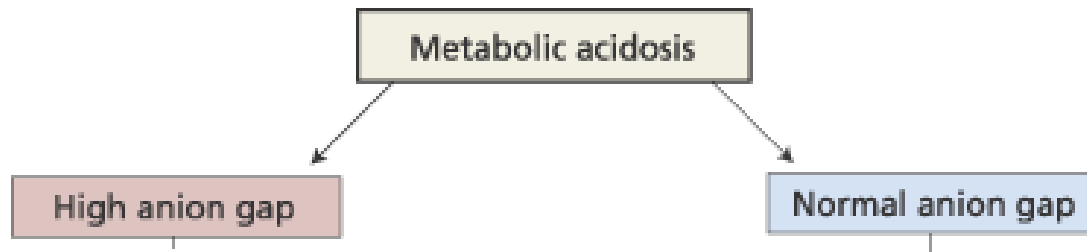
Propylene Glycol Toxicity

- Μια αλκοόλη που **αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα** πολλών υδρόφοβων φαρμάκων (π.χ. lorazepam, diazepam, esmolol, nitroglycerin)
- Τοξικότητα από τη συσσώρευση του διαλύτη έχει καταγραφεί σε **19%-66%** των ασθενών ΜΕΘ που πήραν υψηλές δόσεις lorazepam ή diazepam >2 ημέρες.
- Σημεία **τοξικότητας**: διέγερση, κώμα, σπασμοί, ταχυκαρδία, υπόταση



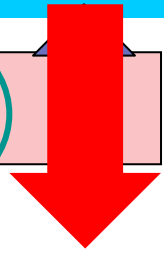
Μεταβολική Οξέωση με Φυσιολογικό Χάσμα Ανιόντων

Metabolic Acidosis





ΧΑΣΜΑ ΑΝΙΟΝΤΩΝ ΟΥΡΩΝ (ΧΑΟ)

$$\text{Urine anion gap} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$$


- **Φυσιολογικά:** μηδέν ή θετικό
- **Μεταβολική οξέωση:** Η απέκκριση του NH_4^+ αυξάνει (σε συνδυασμό με του Cl^-), εφόσον η οξινοποιητική λειτουργία των νεφρών είναι επαρκής
- **Αίτια από το ΓΕΣ:** αρνητικό ΧΑΟ (GI causes: “neGUTive” UAG)
- **Διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης οξέος (RTA):**
θετικό ή μηδέν ΧΑΟ
- **Συχνά δεν χρειάζεται** – επί κλινικών ενδείξεων (διάρροια)

Προσδιορισμός χάσματος ανιόντων (ΧΑ) στον ορό

Αυξημένο

Φυσιολογικό

προσληφθεισών
ουσιών

ι

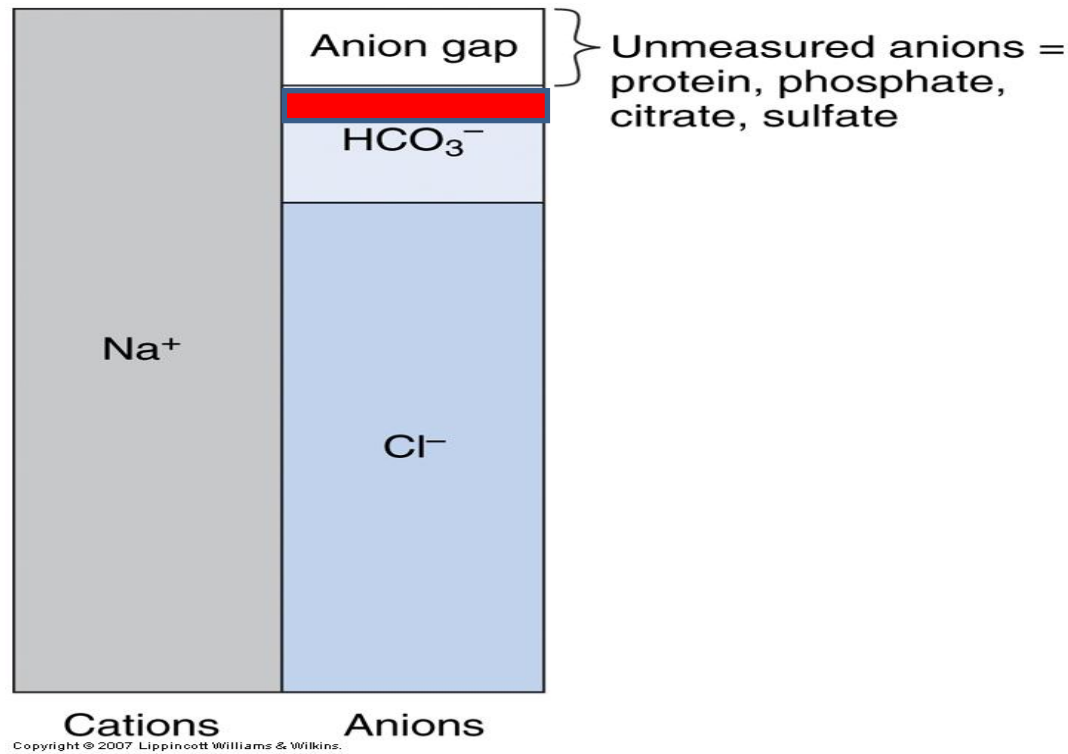
Περισσότερα του ΕΝΟΣ προβλήματα;

- The “gap-gap” or “delta-delta”
- Παρουσία μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, είναι δυνατό να ανιχνεύσουμε τη συνύπαρξη και άλλης διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας συγκρίνοντας την αύξηση του ΧΑ με τη μείωση των HCO_3^-
- $\text{Delta-Delta} = (\text{Measured AG} - 12) / (24 - \text{measured HCO}_3^-)$

**Αξιολόγηση των
Παραμέτρων της Οξεοβασικής Ισορροπίας**

Υπολογισμός του ΔΧάσματος

Κατανόηση του ΧΑ



- Κάθε millimolar μείωσης των HCO_3^- συνοδεύεται από μια ισόποση millimolar αύξηση του ΧΑ \rightarrow το άθροισμα της μεταβολής του (αυξημένου) ΧΑ και της μετρούμενης τιμής των HCO_3^- πρέπει να είναι ίσο με τη φυσιολογική συγκέντρωση των HCO_3^-

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΣΕΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣ ΑΝΙΟΝΤΩΝ (1)

Σε απλή μεταβολική οξέωση:

Η αύξηση του ΧΑ ($\Delta\text{ΧΑ}$) είναι ίση με τη μείωση των HCO_3^- (ΔHCO_3^-)

$$\frac{\Delta \text{ΧΑ}}{\Delta \text{HCO}_3^-} = 1$$

Η σχέση $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ στη διαφορική διαγνωση των μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Εάν:

$\Delta\text{ΧΑ} / \Delta\text{HCO}_3^- < 1 \rightarrow$ συνυπάρχει
υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση

$\Delta\text{ΧΑ} / \Delta\text{HCO}_3^- > 2 \rightarrow$ συνυπάρχει
μεταβολική αλκάλωση

Ο υπολογισμός του ΔΧάσματος στη διαφορική διαγνωσή των μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

- ▶ $\Delta\text{gap} = (\text{actual AG} - 12) + \text{HCO}_3^-$
- ▶ Η διορθωμένη $[\text{HCO}_3^-] = 24 \pm 6 = 18-30$
- ▶ Εάν $\Delta\text{gap} > 30 \rightarrow$ συνύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης
- ▶ Εάν $\Delta\text{gap} < 18 \rightarrow$ συνύπαρξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης

Μεταβολική Οξέωση – Βασικές αρχές αντιμετώπισης

1. Ακριβής Διάγνωση → Διόρθωση της Υποκείμενης Διαταραχής
2. Υποκείμενη Διαταραχή = Πρωταρχικός Στόχος της Θεραπείας
3. Υποστηρικτική Θεραπεία + Επείγοντα Μέτρα (υγρά, οξυγονοθεραπεία, αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας)
4. I.V. Sodium Bicarbonate: αναγκαιότητα, χρησιμότητα, οφέλη/κίνδυνοι ?

Μεταβολική Οξέωση - Θεραπεία

■ Δοσολογία Sodium Bicarbonate:

Έλλειμμα HCO_3^- (mmol/L) = (% όγκος κατανομής HCO_3^-) X
Σωματικό Βάρος (kg) (επιθυμητή $[\text{HCO}_3^-]$ – μετρούμενη $[\text{HCO}_3^-]$)

■ ΣΤΟΧΟΣ: 

- Αύξηση του pH ≥ 7.20
- $[\text{HCO}_3^-]$: 8-10 mEq/L

Αντιμετώπιση Μεταβολικής Οξέωσης

Αιτιολογική αντιμετώπιση

Χορήγηση HCO_3^-
Για την αντιμετώπιση της σοβαρής οξυαιμίας
 $\text{pH} < 7.2$

ΟΦΕΛΗ

- Αναστολή / αναστροφή των αιμοδυναμικών επιπτώσεων της οξυαιμίας
- Αποκατάσταση της ανταπόκρισης του Καρδιαγγειακού στη δράση των κατεχολαμινών
- 'Κέρδος χρόνου' έως τη δράση των ειδικών μέτρων & των ενδογενών μηχανισμών αποκατάστασης
- Ασφάλεια έναντι παραγόντων που προάγουν ή επιδεινώνουν την οξυαιμία

ΚΙΝΔΥΝΟΙ

- Υπερνατριαιμία / υπερωσμωτικότητα
- Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας
- Overshoot alkalosis
- Υποκαλιαιμία
- ↓ [ιονισμένου Ασβεστίου]
- ↓ της προσφοράς O_2 στους ιστούς
- Διέγερση της παραγωγής οργανικών οξέων
- Παράδοξη οξέωση του ENY
- Υπερκαπνία

Μεταβολική Οξέωση - Θεραπεία

■ Ταυτοποίηση και αντιμετώπιση του(ων) αιτίου(ων)

- Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου
ευνοεί τη μετατροπή των οργανικών οξέων σε HCO_3^-

- Πιθανή χορήγηση αλκαλοποιητικών μέσων $\rightarrow \text{pH} < 7.20$

$\rightarrow \text{pH} < 7.10$

- ✓ Γαλακτική οξέωση
- ✓ Διαβητική κετοξέωση

Μεταβολική Οξέωση – Θεραπεία

■ Παρακολούθηση

- ✓ Αναμονή 30 min μετά την έγχυση για την εκτίμηση του κλινικού αποτελέσματος
- ✓ Επανάληψη ABGs (αλκαλαιμία *υπερδιόρθωσης / overshoot alkalosis*)
- ✓ Εργαστηριακός έλεγχος ($\downarrow K^+$, $\uparrow Na^+$)
- ✓ Σημεία υπερφόρτωσης του εξωκυττάριου χώρου