

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μεταβολική οξέωση από τη χορήγηση NaCl και παρεντερικής διατροφής Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) είναι μία από τις τέσσερις κύριες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία οφείλεται σε εξωγενή χορήγηση ή αυξημένη ενδογενή παραγωγή οξέων, σε μειωμένη νεφρική απέκκριση των οξέων που παράγονται φυσιολογικά ημερησίως και σε αυξημένη νεφρική απώλεια διττανθρακικών (HCO_3^-). Εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια, τη διαβητική κετοξέωση κ.λπ., ΜΟ μπορεί να παρατηρηθεί επίσης σε περιπτώσεις όπου χορηγούνται οξέα ή πρόδρομα οξέων, όπως π.χ. χορήγηση χλωριούχου νατρίου (NaCl), χλωριούχου αμμωνίου, βρωμίου, βαλπροϊκού οξέος, οξικών ανιόντων (μέσω του διαλύματος της αιμοκάθαρσης), θείου, καθώς και κατά τη διάρκεια χορήγησης παρεντερικής διατροφής (TPN). Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η περιγραφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ΜΟ που προκαλείται από τη χορήγηση NaCl και TPN. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν την εμφάνιση της ΜΟ στις δύο αυτές περιπτώσεις κρίνεται χρήσιμη και αναγκαία, αναλογιζόμενοι τη συχνότητα χορήγησης των ενδοφλέβιων αυτών διαλυμάτων στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) είναι η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από (α) μείωση του pH αρτηριακού αίματος [αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων του υδρογόνου (H^+)] και (β) ταυτόχρονη μείωση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών (HCO_3^-) του ορού και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2). Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε (α) εξωγενή χορήγηση ή αυξημένη ενδογενή παραγωγή οξέων (π.χ. γαλακτικού οξέος σε περιπτώσεις ιστικής υποξίας, β-υδροξυβουτυρικού οξέος στη διαβητική κετοξέωση κ.λπ.), (β) μειωμένη απέκκριση των οξέων που παράγονται φυσιολογικά σε καθημερινή βάση (π.χ. φωσφορικό και θειικό οξύ στην περίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου) και (γ) αυξημένη απώλεια HCO_3^- (π.χ. διάρροιες, σωληναριακή οξέωση). Εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), τη διαβητική κετοξέωση, τη γαλακτική οξέωση, την απώλεια HCO_3^- από το γαστρεντερικό σύστημα, τη λήψη σαλικυλικών και τη μαζική ραβδομύλυση, ΜΟ μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις όπου χορηγούνται οξέα ή πρόδρομα οξέων, όπως π.χ. χλωριούχου νατρίου (NaCl), χλωριούχου αμμωνίου, βρωμίου, βαλπροϊκού οξέος, οξικών ανιόντων

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(1):10–18
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(1):10–18

Ε.Μ. Παππάς,¹
Ε.Χ. Ντουνούση,¹
Κ.Π. Κατωπόδης²

¹Νεφρολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
²Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα

Metabolic acidosis from administration NaCl and parenteral nutrition. Pathophysiological mechanisms

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Μεταβολική οξέωση
NaCl
Παρεντερική διατροφή

Υποβλήθηκε 18.9.2012
Εγκρίθηκε 4.10.2012

(μέσω του διαλύματος της αιμοκάθαρσης), θείου, καθώς και κατά τη διάρκεια χορήγησης παρεντερικής διατροφής (πίν. 1).

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί θα γίνει αναφορά στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΜΟ η οποία προκαλείται μετά από τη χορήγηση (α) NaCl (ενός από τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα διαλύματα), (β) παρεντερικής διατροφής (συχνά εμφανιζόμενη σε μονάδες εντατικής θεραπείας, ΜΕΘ).

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ (NaCl)

Η διατήρηση της ομοιόστασης των ιόντων H^+ –και κατ' επέκταση του pH του αρτηριακού αίματος– εξαρτάται από (α) τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2),¹ (β) το φορτίο των H^+ που παράγονται στον οργανισμό διά μέσου των τροφών^{2,3} και το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την ηλικία.⁴ Η διατήρηση σχετικά σταθερής της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού επιτυγχάνεται με προσαρμοστικές διακυμάνσεις των προαναφερθεισών παραμέτρων. Σε μια δίαιτα δυτικού τύπου

Πίνακας 1. Τύποι μεταβολικής οξέωσης με βάση την αιτιολογία.**A) Αυξημένο φορτίο οξέων**

- A-1. *Μεταβολικές διαταραχές*
 - A-1α. Γαλακτική οξέωση
 - A-1β. Διαβητική κετοξέωση
- A-2. *Εξωγενής λήψη τοξινών ή δηλητηρίων*
 - A-2α. Μεθυλική αλκοόλη (μεθανόλη) – Παραλδεϋδη
 - A-2β. Αιθυλενογλυκόλη
 - A-2γ. Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
- A-3. *Εξωγενής λήψη οξέων ή πρόδρομων οξέων*
 - A-3α. Χορήγηση χλωριούχου νατρίου (NaCl)
 - A-3β. Χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου (NH₄Cl)
 - A-3γ. Χορήγηση παρεντερικής διατροφής (ΕΦ)
 - A-3δ. Χορήγηση θείου
 - A-3ε. Χορήγηση βαλπροϊκού οξέος
 - A-3στ. Χορήγηση βρωμίου (βρωμισμός)
 - A-3ζ. Απορρόφηση συμπυκνωμένου οξικού οξέος κατά την αιμοκάθαρση
- A-4. *Αυξημένη ενδογενής παραγωγή*
 - A-4α. Μαζική ραβδομύλυση

B) Αδυναμία απομάκρυνσης φυσιολογικού φορτίου οξέος

- B-1. *Νεφρική ανεπάρκεια*
- B-2. *Νεφροσωληναριακή οξέωση*
 - B-2α. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου IV – υπερκαλιαμική)
 - B-2β. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου I – υποκαλιαμική)

Γ) Απώλεια διττανθρακικών (HCO₃⁻)

- Γ-1. *Γαστρεντερικές απώλειες HCO₃⁻*
 - Γ-1α. Έμετοι, διαρροϊκά σύνδρομα, συρίγγια
 - Γ-1β. Ουρητηρο-σιγμοειδοστομία
 - Γ-1β. Απόφραξη απομονωμένης έλικας εντέρου
 - Γ-1δ. Χρήση ιοντοανταλλακτικών ρητινών
 - Γ-1ε. Λήψη χλωριούχου ασβεστίου (CaCl₂)
- Γ-2. *Απώλειες HCO₃⁻ από τους νεφρούς*
 - Γ-2α. Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου II)
 - Γ-2β. Αναστολές της καρβονικής ανυδράσης

(μέση ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών περίπου 70 g, μέση ημερήσια παραγωγή ιόντων H⁺ περίπου 70 mEq) παρατηρείται μια παροδική υπερχλωραιμική ΜΟ (εξωγενής προσθήκη οξέων). Η απομάκρυνση των H⁺ που εισέρχονται στον οργανισμό από το μεταβολισμό των τροφών γίνεται κυρίως από τους νεφρούς, με την απέκκριση των H⁺ από τα νεφρικά σωληνάκια. Έτσι, η παροδική ήπια ΜΟ η οποία προκαλείται διά μέσου των τροφών αποκαθίσταται με την αποβολή των παραγομένων H⁺ ως τιτλοποιημένα οξέα.²⁻⁴

Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες μπορούν να προκαλέ-

σουν υπερχλωραιμική ΜΟ. Η ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση διαλύματος NaCl έχει δείχθει ότι προκαλεί υπερχλωραιμική ΜΟ, ενώ ο βαθμός της εξαρτάται από τα φορτία του NaCl που χορηγούνται.⁵⁻⁷

Εκτός όμως της υπερχλωραιμικής ΜΟ που προκαλείται από την ΕΦ χορήγηση διαλύματος NaCl, και η από του στόματος χορήγηση NaCl (αλάτι) οδηγεί στην εμφάνιση υπερχλωραιμικής ΜΟ. Οι Cogan et al⁸ έδειξαν ότι η χορήγηση NaCl από του στόματος για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στον ορό του λόγου χλωρίου/διττανθρακικών (Cl⁻/HCO₃⁻) με παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης H⁺ και μείωση του pH του αρτηριακού αίματος (υπερχλωραιμική ΜΟ). Στη νέα κατάσταση ισορροπίας (μετά τις 7 ημέρες), η ΜΟ που προκλήθηκε από τη χορήγηση NaCl διορθώθηκε με την αύξηση αποβολής τιτλοποιημένων οξέων μέσω των ούρων. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, οι Frassetto et al⁹ έδειξαν ότι η από του στόματος χορηγούμενη ποσότητα NaCl (επί πλέον από αυτό που περιέχεται στις τροφές) προκαλεί υπερχλωραιμική ΜΟ, η οποία όμως είναι ανεξάρτητη και δεν σχετίζεται με τη ΜΟ που προκαλείται μέσω των τροφών (η συνολική υπερχλωραιμική ΜΟ αποτελεί το άθροισμα των επί μέρους μεταβολικών οξέώσεων).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΜΟ με τη χορήγηση NaCl είτε από του στόματος είτε ΕΦ είναι:

2.1. Διαστολή του ενδαγγειακού όγκου

Σε παλαιότερες μελέτες διαπιστώθηκε η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης NaCl και της εμφάνισης ΜΟ, χωρίς ωστόσο να εξεταστεί η συσχέτιση της προσλαμβανόμενης ποσότητας του NaCl και του βαθμού της ΜΟ.^{8,10} Να σημειωθεί ότι η αυξημένη πρόσληψη NaCl συνοδεύεται από την αντίστοιχη ποσότητα ύδατος (τελικό ισότονο διάλυμα – ισοογκωτικής/ισοτονική διαστολή του εξωκυττάρου όγκου). Σε τμήματα όπως οι ΜΕΘ, η χορήγηση ΕΦ μεγάλων ποσοτήτων ισότονου διαλύματος NaCl προκαλεί διαστολή του ενδαγγειακού όγκου, με αποτέλεσμα –παλαιότερη υπόθεση– μείωση της συγκέντρωσης των HCO₃⁻ (ψευδής) εξ αιτίας της αραίωσης που υφίσταται.¹¹ Η ΜΟ που προκαλείται με αυτόν τον τρόπο ονομάζεται ΜΟ από αραίωση (“delutional acidosis”). Ο υπολογισμός του βαθμού της «ΜΟ από αραίωση» γίνεται διά μέσου της ποσοτικής φυσικοχημικής προσέγγισης κατά Stewart [Stewart’s equations, strong ion difference (SID) effect].^{12,13}

Η προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας κατά Stewart γίνεται κατά βάση με τον υπολογισμό της διαφοράς των ισχυρών ιόντων [SID], στα οποία περιλαμβάνονται εκτός του νατρίου [Na⁺], του καλίου [K⁺], του ασβεστίου [Ca²⁺],

του μαγνησίου [Mg^{2+}] και του Cl^- και τα οξέα γαλακτικό (lactate), β-υδροξυβουτυρικό καιθειικό. Η εξίσωση υπολογισμού του SID είναι:

$$SID = \{[Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}]\} - \{[Cl^-] + [lactate]\}$$

Εκτός του SID, η προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας κατά Stewart λαμβάνει υπ' όψη και (α) την ολική συγκέντρωση των ασθενών οξέων (A_{TOT}) [μη πτητικά οξέα που περιέχουν CO_2 (nonvolatile, non- CO_2 weak acids)] (όπως των HCO_3^- , της CO_3^{2-} , του υδροξυλίου [OH^-] και των ιόντων H^+) και (β) την $PaCO_2$. Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ισότονου διαλύματος NaCl δεν προκαλεί μεταβολή στις συγκεντρώσεις του Na^+ και του Cl^- , αλλά μείωση της SID τόσο του πλάσματος (ενδαγγειακός χώρος) όσο και του εξωκυττάρου διαμερίσματος. Τελικό αποτέλεσμα, η εμφάνιση ΜΟ με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, ακόμη κι αν η A_{TOT} παραμένει αμετάβλητη.^{14,15}

Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl προκαλεί ΜΟ σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl (επιπρόσθετη μετακίνηση ύδατος λόγω της υπεροσμωτικότητας),¹⁶ ενώ η χορήγηση υπότονου διαλύματος NaCl οδηγεί σε μικρότερου βαθμού ΜΟ σε σχέση με την προκαλούμενη από το ισότονο διάλυμα NaCl.¹⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση διαλυμάτων Ringer's προκαλεί πολύ μικρότερου βαθμού ΜΟ σε σχέση με το ισότονο διάλυμα NaCl¹⁸ ή, όπως αναφέρεται σε άλλες μελέτες, η χορήγηση διαλυμάτων Ringer's δεν επηρεάζει καθόλου την οξεοβασική ισορροπία.^{5,19}

2.2. Μείωση της επαναρρόφησης των HCO_3^-

Εκτός των άλλων παραγόντων, οι οποίοι εμπλέκονται στη σωληναριακή επαναρρόφηση των HCO_3^- (όπως π.χ. η $PaCO_2$, το K^+ και το Cl^- του ορού, καθώς και φλοιοεπινεφριδιακές ορμόνες), οι ορμόνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και η παραθορμόνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΜΟ μετά από τη χορήγηση NaCl.

2.2.1. Ρενίνη-αγγειοτασίνη-αλδοστερόνη. Η επαναρρόφηση των HCO_3^- στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ως γνωστό, συνδυάζεται με ισοποσοτική σωληναριακή έκκριση ιόντων H^+ . Όμως, μεταξύ των παραγόντων οι οποίοι συμμετέχουν στη σωληναριακή έκκριση των H^+ –(οξינוποίηση των ούρων)– [τόσο στο εγγύς (κυρίως) όσο και στο άπω νεφρικό σωληνάριο] είναι η αγγειοτασίνη II και η αλδοστερόνη.²⁰

Η χορήγηση από του στόματος τόσο NaCl όσο και NaCl σε συνδυασμό με όξινο ανθρακικό νάτριο ($NaHCO_3$) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης του πλάσματος αφ' ενός, αλλά και τη σημαντική μείωση της

δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (διαστολή του εξωκυττάρου όγκου).⁸ Έτσι, η προκαλούμενη μείωση των προαναφερθισών ορμονών (υπο-ρενιναιμικός υπαλδοστερονισμός) οδηγεί σε μείωση της σωληναριακής έκκρισης των ιόντων H^+ , με αποτέλεσμα αδυναμία επαναρρόφησης των HCO_3^- στο τμήμα αυτό του νεφρικού σωληναρίου. Ο συνδυασμός της απώλειας των HCO_3^- και της κατακράτησης των ιόντων H^+ συμβάλλει στην εμφάνιση της ΜΟ που προκαλείται με τη χορήγηση NaCl.

Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι ο υπο-ρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός συνοδεύεται με μειωμένη επαναρρόφηση K^+ , η οποία οδηγεί στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Η τελευταία προκαλεί μετακίνηση ιόντων H^+ στο εσωτερικό των κυττάρων (ανταλλαγή με ιόντα K^+), ενδοκυττάρια οξέωση και τελικά αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης των HCO_3^- [up regulate the renal (HCO_3^-) set point],^{21,22} γεγονός που υποδεικνύει τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού στην προσπάθεια αντιμετώπισης της ΜΟ.

2.2.2. Παραθορμόνη (iPTH). Εκτός από την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η χορήγηση NaCl μέσω της δίαιτας έχει σχετικά δυσμενή επίδραση στα οστά. Η πλούσια σε NaCl διατροφή προκαλεί μειωμένη απορρόφηση Ca^{2+} από το γαστρεντερικό σωλήνα, που σε συνδυασμό τόσο με την αυξημένη –εξ αιτίας της διαστολής του ενδαγγειακού χώρου– υπερασβεστιουρία όσο και με την ενδεχόμενη μειωμένη πρόσληψη Ca^{2+} με τις τροφές τελικά οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου.^{9,23} Το αρνητικό ισοζύγιο του Ca^{2+} προκαλεί διέγερση των παραθυρεοειδών αδένων, αύξηση της έκκρισης iPTH^{24,25} και, τελικά, αύξηση του οστικού μεταβολισμού σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αποκαταστήσει το ισοζύγιο του ασβεστίου. Η χαμηλή σε NaCl διαίτα DASH έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του οστικού μεταβολισμού, αντιστρέφοντας όλες τις προαναφερθείσες διαδικασίες.²⁶

Ωστόσο, η αυξημένη iPTH έχει δειχθεί ότι καταστέλλει τον αντιμεταφορέα Na^+/H^+-3 (NHE-3),²⁷ ο οποίος βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναριακού κυττάρου, και το συμμεταφορέα $Na^+/3HCO_3^-$, ο οποίος εντοπίζεται στη βασική επιφάνεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναριακού κυττάρου,²⁸ με αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση των HCO_3^- ιόντων.

Να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη δράση της iPTH ασκείται για σύντομο χρονικό διάστημα, επειδή η μακρόχρονη δράση της στην απέκκριση των H^+ από τα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια είναι αντίθετη, δηλαδή αυξημένη δραστηριότητα του συμμεταφορέα NHE-3 –διά μέσου του cAMP– και συνεπώς εγκατάσταση μεταβολικής αλκάλωσης.^{29,30}

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η εισαγωγή της ολικής παρεντερικής διατροφής (total parenteral nutrition, TPN) για τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να σιτιστούν από του στόματος (κυρίως σε ασθενείς των ΜΕΘ), ως έναν από τους άξονες της συνολικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 από τους Dudrick et al.³¹ Είναι γνωστό ότι η υποθρεψία προκαλεί σημαντικές μεταχειρητικές επιπλοκές, αυξάνει τη συχνότητα των λοιμώξεων και παρατείνει τη νοσηλεία των ασθενών, με ό,τι αυτό συνεπάγεται.^{32,33} Επιπρόσθετα, οι μεταβολικές διαταραχές που αναπτύσσονται σε υποθρεπτικούς ασθενείς μετά από σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις οφείλονται εν μέρει και στην TPN, η οποία χρησιμοποιείται για αρκετό χρονικό διάστημα.³⁴ Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως π.χ. ΜΟ, εμφανίζονται σε αρκετά μεγάλο ποσοστό στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται TPN.³⁵

Οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΜΟ με την TPN είναι (α) ο μεταβολισμός των κατιονικών αμινοξέων και των αμινοξέων που περιέχουν θείο (εξωγενής προσθήκη), (β) η προσθήκη οξινοποιητικών παραγόντων (υδροχλωρικού οξέος, οξικού οξέος), (γ) η τιτλοποιήσιμη οξύτητα των χορηγούμενων παρεντερικών διαλυμάτων, (δ) η έλλειψη θειαμίνης, (ε) η διαταραχή (διακοπή; εκτροπή;) των οδών μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών και (στ) η χορήγηση D-φρουκτόζης. Επιπρόσθετα, η υποφωσφαταιμία, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της TPN, συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της ΜΟ.

3.1. Μεταβολισμός των κατιονικών αμινοξέων και των αμινοξέων που περιέχουν θείο (εξωγενής προσθήκη)

Η ΜΟ ήταν λιγότερο συχνή με τα αρχικά χρησιμοποιούμενα διαλύματα TPN, επειδή αυτά ήταν εμπλουτισμένα με πρωτεΐνες (protein hydrolysates), γεγονός το οποίο δεν προκαλούσε σημαντική κατακράτηση αζώτου.³⁶ Τα νεότερα διαλύματα της TPN περιέχουν συνθετικώς παραγόμενα αμινοξέα (L-amino acids), τα οποία έχουν αντικαταστήσει τη λευκωματίνη και παρέχουν τη δυνατότητα να παράγονται στις επιθυμητές συνθέσεις και να χρησιμοποιούνται ανάλογα με την κάθε κλινική περίπτωση (εξατομική ευθεραπείας).³⁷

Τα L-amino acids, ανάλογα με το φορτίο τους, διακρίνονται σε κατιονικά αμινοξέα ή σε ανιονικά. Ως κατιονικά (cationic) αμινοξέα αναφέρονται η αργινίνη, η λυσίνη και η ιστιδίνη (θετικό φορτίο), καθώς και αυτά που περιέχουν

θείο (sulphur-containing amino acids), όπως η μεθειονίνη, η κυστεΐνη και η κυστίνη, ενώ ως ανιονικά (anionic) το γαλακτικό, το οξικό, το ασπαρτικό και το γλουταμινικό οξύ (αρνητικό φορτίο).^{38,39} Τα παραγόμενα από L-amino acids διαλύματα είναι αυτά που περιέχουν μόνο κατιονικά αμινοξέα, αυτά που περιέχουν μόνο ανιονικά αμινοξέα και, τέλος, τα μεικτά (mixtures), που περιέχουν και από τα δύο είδη των αμινοξέων.

Ο μεταβολισμός των κατιονικών αμινοξέων της TPN έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ιόντων H⁺ σύμφωνα με την εξίσωση:



Τα ιόντα H⁺ που παράγονται μέσω του μεταβολισμού των αμινοξέων παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο και προστίθενται σε αυτά τα οποία προέρχονται από τον ενδογενή μεταβολισμό (καταβολισμό). Την περίσσεια αυτή των οξέων ο οργανισμός δεν μπορεί να την εξουδετερώσει με τα διαθέσιμα αποθεματικά φορτία βάσεων (HCO₃⁻), με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΜΟ.³⁸ Αντίθετα, ο μεταβολισμός των ανιονικών αμινοξέων χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση ιόντων H⁺. Έτσι, στα μεικτά διαλύματα, ως προς τη σύνθεση των αμινοξέων της TPN, εάν τα κατιονικά αμινοξέα είναι περισσότερα (σε μάζα) σε σχέση με τα ανιονικά, τότε τα παραγόμενα ιόντα H⁺ είναι περισσότερα από αυτά που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού τους, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ΜΟ. Η διαφορά αυτή (περίσσεια ιόντων H⁺) μεταξύ μεταβολιζόμενων κατιονικών και ανιονικών αμινοξέων χαρακτηρίζεται ως χάσμα κατιόντων (cation gap).³⁸

Η οξειδωση των αμινοξέων που περιέχουν θείο (κυστίνη, κυστεΐνη και μεθειονίνη) οδηγεί στην παραγωγή θειικού οξέος, η προσθήκη του οποίου στον εξωκυττάριο χώρο οδηγεί στην εμφάνιση ΜΟ.^{40,41} Επειδή το θειικό οξύ είναι ένα μη μετρούμενο ανιόν, η ΜΟ που προκαλεί χαρακτηρίζεται από αυξημένο χάσμα ανιόντων. Επιπρόσθετα, επειδή το θειικό οξύ δεν επανααρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, αποβάλλεται από τους νεφρούς ως θειικό νάτριο. Αυτό οδηγεί σε συστολή του εξωκυττάρου όγκου, αυξημένη επαναρόφηση χλωριούχου νατρίου, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερχλωραιμικής ΜΟ.⁴²

3.2. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα των χορηγούμενων παρεντερικών διαλυμάτων

Ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα (ΤΤΑ) ορίζεται το ποσό (όγκος-μάζα) της βάσης, το οποίο πρέπει να προστεθεί σε ένα όξινο διάλυμα ώστε το pH του διαλύματος να γίνει 7,4. Ο παράγοντας της ΤΤΑ στην εμφάνιση της ΜΟ κατά τη διάρκεια της TPN αναφέρεται ότι δεν θεωρείται σημαντικός,

επειδή στα μεικτά χρησιμοποιούμενα διαλύματα η ΤΤΑ είναι πολύ μικρότερη εκείνης των παλαιότερα –αυτά που περιείχαν πρωτεΐνη– χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων.³⁸ Έτσι, η ποσότητα των ιόντων H^+ που χορηγείται μέσω αυτών δεν είναι τόσο μεγάλη ώστε να προκαλέσει ΜΟ. Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η ΤΤΑ αποτελεί έναν από τους παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της ΜΟ κατά τη χορήγηση της ΤΡΝ.⁴³

3.3. Προσθήκη υδροχλωρικού και οξικού οξέος

Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας των διαλυμάτων της ΤΡΝ γίνεται προσπάθεια διατήρησης του pH του διαλύματος σε χαμηλά επίπεδα (ιδανικό εύρος 5,0–5,4), με στόχο την αναστολή της έναρξης χημικής αλληλεπίδρασης μεταξύ υδατανθράκων και αμινοξέων (Caramel and Maillard reactions),⁴⁴ η οποία ως γνωστό προάγεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις αμινοξέων και το αλκαλικό περιβάλλον (του διαλύματος) και οδηγεί στην παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων (advance glycation end products, AGEs) και advance lipid end products, ALPs).

Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της παραγωγής, μερικά διαλύματα παρουσιάζουν υψηλότερο pH μετά από τη θερμική αποστείρωσή τους. Έτσι, καθίσταται αναγκαία η προσθήκη οξινωτικών παραγόντων για να διατηρηθεί η ποιότητα του προσχεδιασμένου τύπου. Το υδροχλωρικό οξύ (δεν μεταβολίζεται) και το οξικό οξύ (μεταβολίζεται) αποτελούν σήμερα τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα οξινωτικά μέσα για τη διατήρηση του επιθυμητού pH στα εμπορικά διαθέσιμα ΤΡΝ διαλύματα.³⁹

Η προσθήκη υδροχλωρικού οξέος στα διαλύματα οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του χλωρίου του πλάσματος, με παράλληλη μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος (πρώτη γραμμή άμυνας στην εξουδετέρωση των ιόντων H^+ που προέρχονται από το υδροχλωρικό οξύ). Αυτό οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- τα οποία διηθούνται στο σπείραμα, ανταγωνιστική αύξηση της επαναρρόφησης του Cl^- μαζί με το Na^+ , αφού είναι γνωστό ότι τα δύο αυτά στοιχεία φυσιολογικά επαναρροφώνται σε ίσες ποσότητες στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση υπερχλωραιμικής ΜΟ.

Αντίθετα, το οξικό οξύ είναι ένα μεταβολιζόμενο ανιόν. Κατά τη διάρκεια της οξείδωσής του καταναλώνει ιόντα H^+ , τα οποία παράγονται από τα μεταβολιζόμενα κατιόντα.⁴⁵ Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, οι Tsai et al³⁹ έδειξαν ότι διαλύματα ΤΡΝ τα οποία περιέχουν οξικό οξύ προκαλούν μικρότερου βαθμού ΜΟ σε σχέση με διαλύματα που περιέχουν υδροχλωρικό οξύ. Στα διαλύματα, τα οποία περι-

έχουν και υδροχλωρικό και οξικό οξύ, η αναλογία οξικού/υδροχλωρικό καθορίζει και το βαθμό της ΜΟ.

3.4. Έλλειψη θειαμίνης (βιταμίνη Β₁)

Οι πηγές προέλευσης της θειαμίνης είναι μέσω των τροφών και μέσω παραγωγής από τη φυσιολογική χλωρίδα του εντερικού σωλήνα. Η ελεύθερη θειαμίνη (μετά από την υδρόλυση των φωσφορυλιωμένων μορφών της) απορροφάται κυρίως ενεργητικά μέσω ειδικών υποδοχέων, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι του νατρίου (sodium-independent) και εξαρτώμενοι του pH (pH-dependent) και της αμιλορίδης (amiloride-sensitive).⁴⁶ Μετά την απορρόφησή της, η θειαμίνη φωσφορυλιώνεται σε πυροφωσφορική θειαμίνη (thiamine pyrophosphate, TPP). Η TPP εμπλέκεται σε μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων, οι οποίες σχετίζονται με το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των αμινοξέων. Φυσιολογικά, η θειαμίνη είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του πυρουβικού οξέος σε α-κετογλουταρικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια θα εισέλθει στον κύκλο του Krebs.⁴⁷

Ωστόσο, η θειαμίνη είναι επίσης αναγκαία και για τη μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε πυρουβικό οξύ, το οποίο θα μεταβολιστεί στη συνέχεια όπως προαναφέρθηκε.⁴⁷ Έτσι, σε καταστάσεις έλλειψης της θειαμίνης, όπως^{46,48} (α) σε ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη (ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΤΡΝ), (β) σε μειωμένη εντερική απορρόφηση, (γ) σε αυξημένες απώλειες από το γαστρεντερικό ή τους νεφρούς, (δ) σε αλκοολικούς ασθενείς, (ε) σε ασθενείς με AIDS ή κακοήθειες, (στ) στην κύηση και στο θηλασμό, (ζ) σε υπερθυρεοειδισμό, (η) σε νεφρική ανεπάρκεια (ιδίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση), (θ) σε συστηματικές λοιμώξεις, (ι) σε σακχαρώδη διαβήτη κ.ά., ο ανεπαρκής μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος οδηγεί σε συσσώρευσή του στους ιστούς, σε αύξηση της συγκέντρωσής του στον οργανισμό και στην εμφάνιση ΜΟ. Η ΜΟ από έλλειψη θειαμίνης είναι τόσο τοπική όσο και συστηματική.⁴⁶ Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η έλλειψη της θειαμίνης σε ασθενείς των ΜΕΘ συνδυάζεται με υψηλές συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος ακόμη και σε απουσία ηπατικής δυσλειτουργίας.⁴⁹

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση θειαμίνης σε δόση 100–300 mg/ημέρα για τις 3 πρώτες ημέρες στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ και είναι δυνητικά ύποπτοι για έλλειψη θειαμίνης.⁵⁰

3.5. Διαταραχή (διακοπή; εκτροπή;) των οδών μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ ή οι βαριά πάσχοντες, ως γνωστό, έχουν αυξημένες θερμιδικές απαιτήσεις (κυρίως προερχόμενες από τη γλυκόζη) για το

μεταβολισμό των πασχόντων ιστών/οργάνων.⁵⁷ Η ενδογενώς παραγόμενη ποσότητα γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης είναι περιορισμένη και συνεπώς ανεπαρκής για την κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών αναγκών του οργανισμού. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός προσπαθεί να απελευθερώσει γλυκόζη από τις ενδογενείς πρωτεΐνες αφ' ενός και σε μικρότερο βαθμό από τα λίπη (λιπόλυση, lipolysis) μέσω της γλυκονεογένεσης (gluconeogenesis).⁵² Έτσι, η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης μέσω των διαλυμάτων της TPN διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της γλυκονεογένεσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέγιστη ικανότητα τόσο σε υγιείς⁵³ όσο και σε βαριά πάσχοντες ασθενείς⁵⁴ μεταβολισμού της γλυκόζης είναι 4 mg/kg/min.

Τα μεικτά διαλύματα (mixtures) της TPN περιέχουν είτε γλυκόζη (υδατάνθρακες) είτε τριγλυκερίδια (λίπη), ως ουσίες-πηγές για το ποσοστό εκείνο των ημερήσιων θερμιδικών απαιτήσεων (kcal), οι οποίες δεν προέρχονται από τις πρωτεΐνες (non-protein calories). Σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι η χορήγηση υδατανθράκων έχει κάποια ειδική επίδραση στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, προκαλώντας κατακράτηση και συνεπώς μείωση της νεφρικής απέκκρισης των προϊόντων μεταβολισμού του αζώτου⁵⁵ (κάτι αντίστοιχο δεν συμβαίνει όταν στη διατροφή κυριαρχούν τα λίπη),⁵⁶ γεγονός όμως που δεν επιβεβαιώνεται από σχετικά πρόσφατες πειραματικές μελέτες.⁵⁷

Επιπρόσθετα, η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης προκαλεί παροδική ηπατική δυσλειτουργία⁵⁸ και ως εκ τούτου παροδική διαταραχή του ηπατικού μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος που παράγεται από το μεταβολισμό των υδατανθράκων (γαλακτική οξέωση τύπου Β).⁵⁹

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγηση γλυκόζης μέσω της TPN σε σημαντικές ποσότητες δεν κατορθώνει να καταστείλει πλήρως την ενδογενή λιπόλυση αφ' ενός και αφ' ετέρου προκαλεί αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου με παράλληλη αύξηση της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (οξειδωση της γλυκόζης), γεγονός που οδηγεί σε επιπρόσθετη οξεοβασική διαταραχή (αναπνευστική οξέωση).^{60,61}

3.6. Χορήγηση D-φρουκτόζης

Η χορηγούμενη D-φρουκτόζη, είτε από του στόματος είτε ΕΦ, κατά το μεταβολισμό της (σε μικρό βαθμό) μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ, οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης.⁶² Επί πλέον, η D-φρουκτόζη προκαλεί αύξηση του καταβολισμού των νουκλεοτιδίων (ενδογενής παραγωγή οξέων εξαρτώμενη από τη δόση και το ρυθμό έγχυσης), γεγονός το οποίο συμβάλλει στην εμφάνιση και στην εγκατάσταση της ΜΟ.⁶² Αξίζει να τονιστεί ότι οι

μεγάλες δόσεις της D-φρουκτόζης θεωρούνται τοξικές.

3.7. Υποφωσφαταιμία

Η υποφωσφαταιμία, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της TPN, συμβάλλει και αυτή στην εμφάνιση και στην εγκατάσταση της ΜΟ. Οι ασθενείς (κυρίως οι νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ) οι οποίοι δεν σιτίζονται επαρκώς (μείωση μυϊκής μάζας), αλλά γίνεται προσπάθεια σίτισής τους μέσω της TPN, περνούν σε περίοδο ανάπλασης (αύξηση μυϊκής μάζας) και εμφανίζουν συχνά υποφωσφαταιμία. Η τελευταία οφείλεται στη χρησιμοποίηση του φωσφόρου στην ανάπτυξη-δημιουργία νέων κυττάρων και στην ανάπλαση ιστών (re-feeding syndrome).

Αποτέλεσμα της υποφωσφαταιμίας είναι η μείωση των φωσφορικών του ορού και η ελάττωση των φωσφορικών τα οποία διηθούνται στο σπείραμα και συμμετέχουν (μαζί με το σύστημα των διττανθρακικών και των ιόντων αμμωνίου) στη νεφρική απομάκρυνση των μη πτητικών ιόντων H⁺. Η συγκεκριμένη μείωση των φωσφορικών οδηγεί σε περιορισμό της αποβολής H⁺ από τα νεφρικά σωληνάκια διά μέσου του συστήματος των φωσφορικών αλάτων (μείωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας των ούρων).⁶³

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Travis et al,⁶⁴ καθώς και οι Silves και Paragas,⁶⁵ περιέγραψαν ένα σύνδρομο το οποίο οφείλεται στην υποφωσφαταιμία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της TPN. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από παραισθησίες, δυσαρθρία, σύγχυση, υπέρπνοια και λήθαργο. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ασθενών είχαν ένδεια σε 2,3 DPG και σε ATP, γεγονός που αφ' ενός τα καθιστά περισσότερο εύθραυστα (αυξημένος κίνδυνος αιμόλυσης) και αφ' ετέρου αυξάνει τη συγγενειά τους με το O₂ (μικρότερη αποδέσμευσή του στους ιστούς [ιστική υποξία-γαλακτική οξέωση]). Έτσι, η σωστή αναπλήρωση του φωσφόρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της TPN.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εκτός από τα συχνά αίτια της ΜΟ, όπως π.χ. η διαβητική κετοξέωση, η νεφρική δυσλειτουργία κ.ά., η διαταραχή αυτή μπορεί να παρατηρηθεί και κατά τη χορήγηση NaCl και παρεντερικής διατροφής (καταστάσεις οι οποίες εφαρμόζονται ευρέως θεραπευτικά στην καθ' ημέρα κλινική πράξη).

Η ΜΟ από τη χορήγηση του NaCl –η οποία είναι εύκολα και ταχέως αναστρέψιμη– χαρακτηρίζεται και ως «ΜΟ από αραιώση» εξ αιτίας της διαστολής του ενδαγγειακού όγκου, ωστόσο και ο μηχανισμός της μειωμένης επαναρόφησης των HCO₃⁻ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Η χορήγηση παρεντερικής διατροφής προκαλεί την εμφάνιση ΜΟ, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, η οποία θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται αναλόγως της υποκείμενης διαταραχής, στην προσπάθεια αποφυγής

των ανεπιθύμητων επιδράσεων της στον οργανισμό. Επίσης, θα πρέπει να εφαρμόζεται εξατομικευση των παρεντερικών διαλυμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής χορήγησης παρεντερικής διατροφής.

ABSTRACT

Metabolic acidosis from administration NaCl and parenteral nutrition. Pathophysiological mechanisms

E.M. PAPPAS,¹ E.C. DOUNOUSA,¹ K.P. KATOPODIS²

¹Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, ²Department of Nephrology, General Hospital of Arta, Arta, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(1):10–18

Metabolic acidosis (MA) is one of the main four disorders of acid-base balance. The pathophysiological mechanisms responsible for MA are exogenous administration or increased endogenous production of acids, decreased excretion of renal acids that are normally produced on daily basis, and increased renal loss of bicarbonates (HCO₃⁻). Apart from renal failure, diabetic ketoacidosis, rhabdomyolysis, etc., MA can also be observed during the administration of acids or acid precursors, such as sodium chloride (NaCl), ammonium chloride, bromide, valproic acid, acetate anion (through hemodialysis dialysate) and sulphuric acid, and during total parenteral nutrition (TPN). This review describes the main pathophysiological mechanisms of MA caused by the intravenous administration of NaCl and TPN. The understanding of the pathophysiological mechanisms responsible for the occurrence of MA in both cases is useful and increasingly necessary, considering the frequency of intravenous administration of these solutions in everyday clinical practice.

Key words: Metabolic acidosis, NaCl, Parenteral nutrition

Βιβλιογραφία

- MADIAS NE, ADROGUE HJ, HOROWITZ GL, COHEN JJ, SCHWARTZ WB. A redefinition of normal acid-base equilibrium in man: Carbon dioxide tension as a key determinant of normal plasma bicarbonate concentration. *Kidney Int* 1979, 16:612–618
- KURTZ I, MAHER T, HULTER HN, SCHAMBELAN M, SEBASTIAN A. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983, 24:670–680
- MAURER M, RIESEN W, MUSER J, HULTER HN, KRAPF R. Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284:F32–F40
- FRASSETTO LA, MORRIS RC Jr, SEBASTIAN A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: Role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996, 271:F1114–F1122
- SCHEINGRABER S, REHM M, SEHMISCH C, FINSTERER U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999, 90:1265–1270
- McFARLANE C, LEE A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994, 49:779–781
- PROUGH DS, BIDANI A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology* 1999, 90:1247–1249
- COGAN MG, CARNEIRO AV, TATSUNO J, COLMAN J, KRAPF R, MORRIS RC Jr ET AL. Normal diet NaCl variation can affect the renal set-point for plasma pH-(HCO₃⁻) maintenance. *J Am Soc Nephrol* 1990, 1:193–199
- FRASSETTO LA, MORRIS RC Jr, SEBASTIAN A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 293:F521–F525
- SAKHAEE K, HARVEY JA, PADALINO PK, WHITSON P, PAK CY. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993, 150:310–312
- MATHES DD, MORELL RC, ROHR MS. Dilutional acidosis: Is it a real clinical entity? *Anesthesiology* 1997, 86:501–503
- STEWART PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Clin J Physiol Pharmacol* 1983, 61:1444–1461
- WOOTEN EW. Science review: Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 2004, 8:448–452
- MILLER LR, WATERS JH. Mechanism of hyperchloremic nonanion gap acidosis. *Anesthesiology* 1997, 87:1009–1010
- STORY DA. Intravenous fluid administration and controversies in acid-base. *Crit Care Resusc* 1999, 1:156
- MAKOFF DL, DA SILVA JA, ROSENBAUM BJ, LEVY SE, MAXWELL MH. Hypertonic expansion: Acid-base and electrolyte changes. *Am J Physiol* 1970, 218:1201–1207
- MORGAN TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the

- intensive care unit: Part III – effects of fluid administration. *Crit Care* 2005, 9:204–211
18. O'MALLEY CM, FRUMENTO RJ, HARDY MA, BENVENISTY AI, BRENTJENS TE, MERCER JS ET AL. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005, 100:1518–1524
 19. WATERS JH, GOTTLIEB A, SCHOENWALD P, POPOVICH MJ, SPRUNG J, NELSON DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. *Anesth Analg* 2001, 93:817–822
 20. LIU FY, COGAN MG. Angiotensin II: A potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987, 80:272–275
 21. HERNANDEZ RE, SCHAMBELAN M, COGAN MG, COLMAN J, MORRIS RC, SEBASTIAN A. Dietary NaCl determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1987, 31:1356–1367
 22. PITTS RT. *Physiology of the kidney and body fluids*. 3rd ed. Year Book Medical Publishers, USA, 1974
 23. BRESLAU NA, SAKHAE K, PAK CY. Impaired adaptation to salt-induced urinary calcium losses in postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1985, 98:107–115
 24. BRESLAU NA, MCGUIRE JL, ZERWEKH JE, PAK CY. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 55:369–373
 25. CAPPUCIO FP, KALAITZIDIS R, DUNECLIFT S, EASTWOOD JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000, 13:169–177
 26. LIN PH, GITNY F, APPEL LJ, AICKIN M, BOHANNON A, GARNERO R ET AL. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003, 133:3130–3136
 27. FAN L, WIEDERKEHR MR, COLLAZO R, WANG H, CROWDER LA, MOE OW. Dual mechanisms of regulation of Na/H exchanger NHE-3 by parathyroid hormone in rat kidney. *J Biol Chem* 1999, 274:11289–11295
 28. RUIZ OS, QIU YY, WANG LJ, ARRUDA JA. Regulation of the renal Na-HCO₃⁻ cotransporter: V. mechanism of the inhibitory effect of parathyroid hormone. *Kidney Int* 1996, 49:396–402
 29. HULTER HN, TOTO RD, LINICKI LP, HALLORAN B, SEBASTIAN A. Metabolic alkalosis in models of primary and secondary hyperparathyroid states. *Am J Physiol* 1983, 245:F450–F461
 30. CANO A, PREISIG P, ALPEN RJ. Cyclic adenosine monophosphate acutely inhibits and chronically stimulates Na/H antiporter in OKP cells. *J Clin Invest* 1993, 92:1632–1638
 31. DUDRICK SJ, WILMORE DW, VARS HM, RHOADS JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Ann Surg* 1969, 169:974–984
 32. FONG YM, MARANO MA, BARBER A, HEW, MOLDAWER LL, BUSHMAN ED ET AL. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 1989, 210:449–456
 33. MOORE FA, MOORE EE, HAENEL JB. Clinical benefits of early post-injury enteral feeding. *Clin Intensive Care* 1995, 6:21–27
 34. ANONYMOUS. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991, 325:525–532
 35. KUSHNER RF. Total parenteral nutrition-associated metabolic acidosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986, 10:306–310
 36. PATEL D, ANDERSON GH, JEEJEEBHOY KN. Amino acid adequacy of parenteral casein hydrolysate and oral cottage cheese in patients with gastrointestinal disease as measured by nitrogen balance and blood aminogram. *Gastroenterology* 1973, 65:427–437
 37. HEIRD WC, DRISCOLL JM Jr, SCHULLINGER JN, GREBIN B, WINTERS RW. Intravenous alimentation in pediatric patients. *J Pediatr* 1972, 80:351–372
 38. HEIRD WC, DELL RB, DRISCOLL JM Jr, GREBIN B, WINTERS RW. Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. *N Engl J Med* 1972, 287:943–948
 39. TSAI IC, HUANG JW, CHU TS, WU KD, TSAI TJ. Factors associated with metabolic acidosis in patients receiving parenteral nutrition. *Nephrology (Carlton)* 2007, 12:3–7
 40. ENGLAND BK, MUTCH WE. Acid-base, fluid, and electrolyte aspects of parenteral nutrition. In: Kokko JP, Tanen RL (eds) *Fluids and electrolytes*. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1996
 41. LEMANN J Jr, RELMAN AS. The relation of sulphur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: The effects of DL-methionine in normal man. *J Clin Invest* 1959, 38:2215–2223
 42. BLUM JE, COE FL. Metabolic acidosis after sulphur ingestion. *N Engl J Med* 1977, 297:869–870
 43. TERASHIMA H, MIURA O, HATAKEYAMA S, HIRAYAMA K, OHKUBO S. Hyperchloremic metabolic acidosis associated with TPN solutions. *Jpn JPEN* 1998, 20:359–368
 44. SUGIURA S, INAGAKI K, NODA Y, NAGAI T, NABESHIMA T. Acid load during total parenteral nutrition: Comparison of hydrochloric acid and acetic acid on plasma acid-base balance. *Nutrition* 2000, 16:260–263
 45. KUSHNER RF. Total parenteral nutrition associated metabolic acidosis. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 1986, 10:306–310
 46. SRIRAM K, MANZANARES W, JOSEPH K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* 2012, 27:41–50
 47. KLOOSTER A, LEUVENINK HG, GANS RO, BAKKER SJ. Tissue thiamine deficiency as potential cause of delayed graft function after kidney transplantation: Thiamine supplementation of kidney donors may improve transplantation outcome. *Med Hypotheses* 2007, 69:873–878
 48. KUMAR N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neuro Clin* 2010, 28:107–170
 49. DONNINO MW, CARNEY E, COCCHI MN, BARBASH I, CHASE M, JOYCE N ET AL. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010, 25:576–581
 50. SINGER P, BERGER MM, VAN DEN BERGHE G, BIOLO G, CALDER P, FORBES A ET AL. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009, 28:387–400
 51. WILMORE DW, AULICK LH, MASON AD, PRUITT BA Jr. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury.

- Ann Surg* 1977, 186:444–458
52. OWEN OE, TAPPY L, MOZZOLI MA. Acute starvation. In: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM (eds) *The metabolic and molecular basis of acquired disease*. Baillière Tindall, London, 1990
 53. THIEBAUD D, JACOT E, DeFRONZO RA, MAEDER E, JEQUIER E, FELBER JP. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes* 1982, 31:957–963
 54. WOLFE RR, DURKOT MJ, ALLSOP JR, BURKE JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979, 28:1031–1039
 55. McCARGAR LJ, CLANDININ MT, BELCASTRO AN, WALKER K. Dietary carbohydrate-to-fat ratio: Influence on whole-body nitrogen retention, substrate utilization, and hormone response in healthy male subjects. *Am J Clin Nutr* 1989, 49:1169–1178
 56. ELWYN DH, BURSZEIN S. Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support: Part I. *Nutrition* 1993, 9:50–66
 57. FUJITA T, KAJITA M, SANO H. Effects of non protein energy intake on whole body protein synthesis, nitrogen retention and glucose turnover in goats. *Asian-Aust J Anim Sci* 2007, 20:536–542
 58. STOUT SM, COBER MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract* 2010, 25:277–281
 59. LUFT FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12(Suppl 17):S15–S19
 60. ASKANAZI J, WEISSMAN C, ROSENBAUM SH, HYMAN AI, MILIC-EMILI J, KINNEY JM. Nutrition and the respiratory system. *Crit Care Med* 1982, 10:163–172
 61. AMENE PC, SLADEN RN, FEERLEY TW, FISHER R. Hypercapnia during total parenteral nutrition with hypertonic dextrose. *Crit Care Med* 1987, 15:171–172
 62. WANG YM, VAN EYS J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. *Annu Rev Nutr* 1981, 1:437–475
 63. FRALEY DS, ADLER S, BRUNS F, SEGAL D. Metabolic acidosis after hyperalimentation with casein hydrolysate. Occurrence in a starved patient. *Ann Intern Med* 1978, 88:352–354
 64. TRAVIS SF, SUGERMAN HJ, RUBERG RL, DUDRICK SJ, DELIVORIA-PADDOPOULOS M, MILLER LD ET AL. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971, 285:763–768
 65. SILVIS SE, PARAGAS PD Jr. Paresthesias, weakness, seizures, and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. *Gastroenterology* 1972, 62:513–520
- Corresponding author:*
K.P. Katopodis, General Hospital of Arta, GR-471 00 Arta, Greece
e-mail: KatopodisK@gnartas.gr