



Ιαταραχές μαγνησίου και φωσφόρου

Νικόλαος Σ. Ταμουρίδης

Ενδοκρινολόγος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Φωσφόρος

- Εισαγωγή
- Ομοιόσταση
- Υποφωσφοραιμία
- Υπερφωσφοραιμία

2. Μαγνήσιο

- Εισαγωγή
- Ομοιόσταση
- Υπομαγνησιαιμία
- Υπερμαγνησιαιμία

3. Βιβλιογραφία

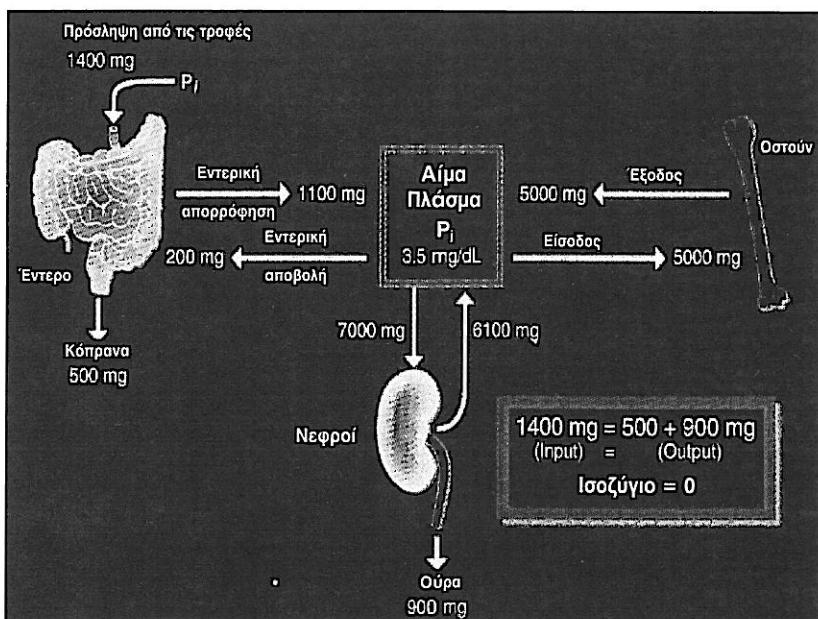
4. Ερωτήσεις

ΦΩΣΦΟΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο φώσφορος αποτελεί κύριο συστατικό των οστών και των άλλων ιστών και εμπλέκεται σε σχεδόν όλες τις μεταβολικές διεργασίες. Στον ενδοκυττάριο χώρο τα φωσφορικά ίόντα συνιστούν τα κύρια ανιόντα, έχουν δομικό ρόλο (νουκλεϊνικά οξέα, φωσφολιπίδια), σηματίζουν υψηλής ενέργειας εστερικούς δεσμούς (ATP, GTP) και συμμετέχουν στην κυτταρική επικοινωνία (signaling) δια της ομοιοπολικής φωσφορυλώσης πρωτεΐνών και λιπιδίων (1).

Στον εξωκυττάριο χώρο ο ρόλος του φωσφόρου στα σπονδυλωτά είναι αρκετά διαφορετικός: Το μεγαλύτερο ποσό του βρίσκεται στην κρυσταλλική δομή του σκελετού (το 85% περίπου από τα 600 g του συνολικού φωσφόρου του ανθρώπινου οργανισμού). Καθώς οι συγκεντρώσεις του ιονισμένου ασβεστίου και φωσφόρου στο εξωκυττάριο υγρό πλησιάζει ή και υπερβαίνει το γινόμενο διαλυτότητας, έχουν αναπτυχθεί περίπλοκοι μηχανισμοί ελέγχου για να αποφευχθεί η (επιζήμια) καθίζηση αλάτων τους στους ιστούς χωρίς να απαγορευθεί η ελεγχόμενη (ωφέλιμη) εναπόθεσή τους στο οστό με τη μορφή του υδροξυαπατίτη. Για παράδειγμα, πρωτεΐνες όπως η Gla (που οφείλει το όνομά της στα υπολείμματα του γ-καρβοξυγλουταμικού οξέος τα οποία δεσμεύουν ασβέστιο) αποτρέπουν την καθίζηση αλάτων ασβεστίου-φωσφόρου στα τοιχώματα των αγγείων, ενώ η αλκαλική φωσφατάση



Εικόνα 1. Ομοιόσταση φωσφόρου

στην κυπταρική μεμβράνη των οστεοκυττάρων επιτρέπει στα άλατα αυτά να εναποτεθούν στο οστό (1).

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

Ο φώσφορος αφθονεί στα τρόφιμα. Πλούσια είναι τα γαλακτοκομικά, το κρέας, τα αυγά και τα ανθρακούχα αναψυκτικά που περιέχουν φωσφορικό οξύ.

Απορρόφηση: Το 60 – 70 % του φωσφόρου της τροφής απορροφάται παθητικά από το λεπτό έντερο. Η απορρόφηση δεν χαρακτηρίζεται από αυστηρή ρύθμιση. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ αυξάνει την απορρόφησή του σχεδόν σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, και καθ' υπεροχή στην νήστιδα και στον ειλεό. Η χρόνια χαμηλή πρόσληψη φωσφόρου (<2 mg/Kg ημερησίως) μειώνει τα επίπεδά του στο πλάσμα. Αυτό έχει σαν συνέπεια την διέγερση της παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ από το νεφρό, η οποία αυξάνει το ποσοστό απορρόφησης του φωσφόρου στο 80 – 90 %.

Στο πλάσμα το μεγαλύτερο ποσό του φωσφόρου βρίσκεται στην ανόργανη μορφή του και κυκλοφορεί σχεδόν όλος σε ιονισμένη μορφή, κυρίως ως HPO_4^{2-} , NaHPO_4^- (~75%) και λιγότερο ως H_2PO_4^- (<10%). Μόνο το 12 % βρίσκεται προσδεδεμένο σε πρωτεΐνες και ένα επιπρόσθετο ποσό συμπλέκεται χολαρά με ασβέστιο, μαγνήσιο και άλλα κατιόντα. Καθώς υφίσταται τέτοια πολυμορφία, ανάλογα με το pH ή άλλους παράγοντες, η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορού αναφέρεται σε στοιχειακό φωσφόρο και τα φυσιολογικά του επίπεδα στο νηστικό ενήλικα είναι 2.5 – 4.5 mg/dl (0.75 – 1.45 mmol/L).

Τα φυσιολογικά επίπεδα είναι υψηλότερα στα παιδιά (μέχρι διπλάσια) λόγω των αναγκών της ταχείας επιμετάλλωσης των οστών (Πίνακας 1) και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα επίπεδα του φωσφόρου μειώνονται μετά από κατανάλωση υδατανθράκων (κατά 1 – 1.5 mg/dl) εξαιτίας της ινσουλίνης που διεγείρει την κυπταρική πρόσληψη και χρήση του φωσφόρου. Η αύξηση του pH του ορού ελαττώνει τα επίπεδα φωσφόρου και η μείωση του pH τα αυξάνει. Υπάρχει κιρκάδιος ρυθμός των επιπέδων φωσφόρου στον ορού – ακόμη και στη νηστεία: Τα χαμηλότερα επίπεδα υφίστανται από τις 9:00 πμ μέχρι το μεσημέρι, και ακολουθεί μια αύξηση μέχρι ένα plateau κατά το απόγευμα με ένα επιπρό-

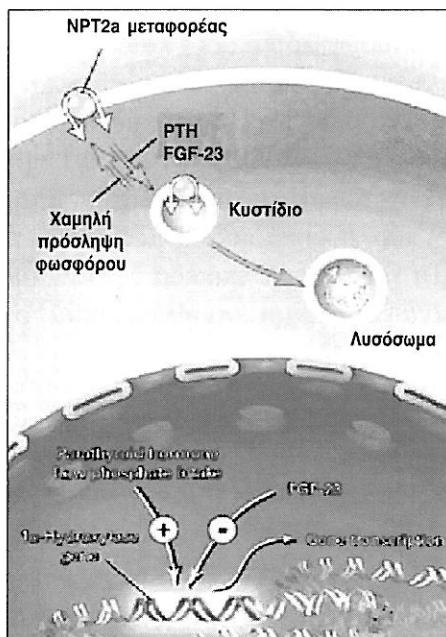
Πίνακας 1. Φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου ορού

Ηλικία	Συγκέντρωση φωσφόρου ορού mg/dl
Ομφάλιος λώρος	3.7 – 7.1
Πρόωρα νεογνά (1 ^η εβδομάδα)	5.4 – 10.9
0 – 10 ημέρες	4.5 – 9.0
10 ημέρες – 24 μήνες	4.5 – 6.7
24 μήνες – 12 έτη	4.5 – 5.5
12 – 60 έτη	2.7 – 4.5
>60 έτη - Ανδρες	2.3 – 3.7
>60 έτη - Γυναίκες	2.8 – 4.1

σθετο peak μετά τα μεσάνυχτα. Υπάρχει και εποχιακή διακύμανση με υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου το καλοκαίρι και μικρότερα το χειμώνα (2).

Εναπόθεση στα οστά: Η μετακίνηση του φωσφόρου προς και από τον μεταλλικό σκελετό ρυθμίζεται από την PTH και την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Νεφρική απέκκριση: Τον ρόλο – κλειδί στην ομοιόσταση του φωσφόρου των παιδιών ο νεφρός (3). Το ~ 90 % του (μη προσδεμένου σε πρωτεΐνες) φωσφόρου της κυκλοφορίας διηγείται στο σπείραμα και το περισσότερο από αυτό επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, έτσι ώστε τελικά απεκκρίνεται στα ούρα μόνο το 10 - 15 % του διηθούμενου φωσφόρου. Η επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο αποτελεί το κρίσιμο ρυθμιστικό βήμα στην ομοιόσταση του φωσφόρου. Τα φωσφορικά ανιόντα μετακινούνται από το διήθημα στο εσωτερικό του επιθηλιακού κυττάρου του εγγύς σωληναρίου εναντίον ηλεκτοχημικής βαθμίδωσης, κυρίως με τη δράση του συμμεταφορέα νατρίου - φωσφόρου (*NPT2a*). Η δαπάνη ενέργειας αυτής της μεταφοράς διασφαλίζεται από τη βαθμίδωση συγκέντρωσης του νατρίου και ταυτόχρονα από τη δράση της αντλίας νατρίου που μεταφέρει νάτριο εντός του κυττάρου. Η μεταφορά του φωσφόρου από το κύτταρο του εγγύς σωληναρίου στην κυκλοφορία γίνεται κατά τη φορά της βαθμίδωσης συγκέντρωσης και δε χαρακτηρίζεται από αυστηρή ρύθμιση. Τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου στα ούρα κυμαίνονται περί τα 0.4 – 1.3 g/24ωρο αντανακλώντας κυρίως την διαιτητική πρόσληψη. Η PTH είναι ο



Εικόνα 2. Ρύθμιση του *NPT2a* και σύνθεση $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

καλύτερα μελετημένος ρυθμιστής της επαναρρόφησης του φωσφόρου, αλλά η κύρια δράση της είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Προκαλεί φωσφατουρία ρυθμίζοντας την πυκνότητα του NPT2a (Εικόνα 2) στην κορυφαία (προς τον αυλό) μεμβράνη των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Εντός λεπτών μετά τη χρονήση PTH, ο NPT2a εγκαταλείπει τη μεμβράνη του σωληναριακού κυττάρου και μεταφέρεται με κυττίδια στα λυσσοσωμάτια προς αποδόμηση. Χρηγούμενη για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα η PTH μπορεί να μειώσει την έκφραση του γονιδίου του NPT2a, μειώνοντας τα επίπεδα του mRNA συνεπώς τη σύνθεση νέου πεπτίδου. Κατά συνέπεια μειώνεται τόσο η επαναρροφητική ικανότητα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου όσο και η συγκέντρωση φωσφόρου στο αίμα. Η πρόσληψη – εντερική απορρόφηση φωσφόρου αποτελεί άλλο κύριο ρυθμιστικό παράγοντα του NPT2a. Πολύ γρήγορα μετά την αφαίρεση του φωσφόρου από το διαιτολόγιο και πριν οποιαδήποτε πτώση στη συγκέντρωση του φωσφόρου του ορού, η επαναρρόφηση φωσφόρου από το εγγύς σωληνάριο αυξάνεται: Η αύξηση αυτή οφείλεται στην ταχεία μετανάστευση NPT2a από τα ενδοκυττάρια κυττίδια στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. NPT2a knock out ποντίκια εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα φωσφόρου, φωσφατουρία, και μια εκσεσημασμένη ελάττωση της διακίνησης φωσφόρου δια της ψηκτροειδούς - κορυφαίας μεμβράνης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Τα ετεροζυγα ποντίκια δεν έχουν υποφωσφοραιμία, αν και εμφανίζουν ήπια φωσφατουρία. Στα ποντίκια αυτά, η χρονήση PTH αλλά και η χαμηλή σε φωσφόρο δίαιτα δεν μεταβάλλει τον νεφρικό χειρισμό του φωσφόρου – σε αντίθεση με τα φυσιολογικά ζώα. Η ρύθμιση της παραγωγής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ παραμένει φυσιολογική στα NPT2a knock out ποντίκια και, όπως αναμένεται, η υποφωσφοραιμία αυξάνει τα επίπεδα του mRNA της 1^{α} -υδροξυλάσης της 25-OHD_3 , με επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα (16). Μεταλλάξεις του γονιδίου του NPT2a έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με υποφωσφοραιμία, ασβεστιουρία, οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση και αυξημένα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Πολλές ορμόνες και κυτταροκίνες επηρεάζουν την επαναρρόφηση του P_i στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Η αυξητική ορμόνη, η ινσουλίνη, ο IGF-I, ο EGF, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η καλσιτροίλη και η διαιτητική στέροη σφωσφόρου διεγείρουν την νεφρική επαναρρόφηση του P_i .

Η PTH, η PTHrP, η καλσιτονίνη, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, ο TGFα και β και τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την επαναρρόφηση του P_i .

ΥΠΟΦΩΣΦΟΡΑΙΜΙΑ

Παθοφυσιολογία -Αίτιολογία: Υποφωσφοραιμία προκύπτει με τρεις μηχανισμούς (Πίνακας 2) (4).

a) **Αυξημένη απώλεια P_i στα ούρα** εξαιτίας μειωμένης νεφροσωληναριακής επαναρρόφησης.

Πίνακας 2. Αίτια υποφωσφοραιμίας

Αυξημένη νεφρική απώλεια φωσφόρου	Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση φωσφόρου
Από PTH και PTHrP	Αντιοξειδινα περιέχοντα αλουμίνιο ή μαγνήσιο
Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός	
Δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός	
Ανεπάρκεια βιταμίνης D ή αντίσταση	Μετακίνηση φωσφόρου από τον εξωκυττάριο χόρο στον ενδοκυττάριο ή στα οστά
Δυσαπορρόφηση ή διαιτητική ένδεια ασβεστίου	Οξείες μετακινήσεις
Ταχεία, εκλεκτική διόρθωση βαριάς υπομαγγησιαιμίας	ίν χρονήγηση γλυκόζης, φρουκτόζης, γλυκερόλης Ινσουλίνη, Κατεχολαμίνες, Οξεία αναπνευστική αλκάλωση,
PTHrP από συμπαγείς όγκους	Κρίση ουρικής αρθρίτιδας, τοξικότητα σαλικυλικών Σήψη από gram αρνητικά, Σύνδρομο τοξικού shock Βλαστική κρίση λευχαιμίας
Μη σχετικά με PTH	Θεραπεία ανεπάρκειας βιταμίνης D
Οικογενείς υποφωσφοραιμικές ραχίτιδες (X-link-ed)	Θεραπεία με καλσιτονίνη
Σύνδρομο Fanconi και άλλες σωληναριακές βλάβες Κυστίνωση, Αμυλοείδωση, Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	Άλλες απώλειες
Μετά νεφρική μεταμόσχευση, Νόσος Wilson, Πολλαπλούν μυέλωμα, Τοξικότητα από βαρέα μετάλλα	Μεταγγίσεις, παγκρεατίτιδα, εκτεταμένα εγκαύματα,
Υπομαγγησιαιμία	Εκσεσημασμένη εφίδρωση, κύηση και γαλουχία
Ογκογενής οστεομαλακία	
Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία	
Φτωχά ελεγχόμενος διαβίτης, αλκοολισμός	
Υπεραλδοστερονισμός	

Τα συγγότερα αίτια είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός και οι σωληναριακές βλάβες.

- Η αύξηση της PTH, για οποιοδήποτε λόγο πλην της νεφρικής ανεπάρκειας (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός) αναστέλλει την επαναρρόφηση P_i και οδηγεί σε υποφωσφοραιμία. Η υποφωσφοραιμία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού είναι ήπια λόγω της αντισταθμιστικής δράσης (κινητοποίησης P_i) της PTH στο οστό. Εντονότερη είναι η υποφωσφοραιμία στον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό (πλην της νεφρικής ανεπάρκειας) εξαιτίας της συνακόλουθης μειωμένης απορρόφησης P_i από το έντερο, λόγω της ένδειας σε $1,25(OH)_2D_3$.
- Συμπαγείς όγκοι που παράγουν PTHrP (επιδερμοειδές πνεύμονα, νεφρός, μαστός) προκαλούν υποφωσφοραιμία, που ενίστε προηγείται της διάγνωσής τους.
- Η απώλεια P_i στις νεφροσωληναριακές βλάβες μπορεί να είναι εκλεκτική ή να συνοδεύεται από απώλεια και άλλων ιόντων

Μη εκλεκτική φωσφατουρία παρατηρείται στο ιδιοπαθές ή δευτεροπαθές (αμυλοείδωση, πολλαπλούν μυέλωμα, βαρέα μετάλλα) σ. *Fanconi*, με ταυτόχρονες αυξημένες απώλειες στα ούρα γλυκόζης (γλυκοζουρία χωρίς υπεργλυκαιμία), αμινοξέων, νατρίου, καλίου, ουρικού οξείος, διπτανθρακικών και πρωτεΐνών. Στον ίδιο μηχανισμό οφείλεται η υπο-

φωσφοραιμία που παρατηρείται στη βαριά υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία, στην οξεία μεταβολική αλκάλωση από έγχυση διττανθρακικών και μετά έκθεση σε ορισμένα φάρμακα ή βαρέα μέταλλα (πίνακας 1).

Εκλεκτική φωσφατουρία παρατηρείται σε δύο σύνδρομα με παρόμοια κλινική εικόνα: Ένα συγγενές, την X – φυλοσύνδετη υποφωσφοραιμική ραχίτιδα (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH) και ένα επίκτητο, την ογκογενή οστεομαλακία (ongogenic osteomalacia) (13). Και τα δύο, εκτός της προέχουσας στην κλινική εικόνα οστικής νόσου, χαρακτηρίζονται από φωσφατουρία και υποφωσφοραιμία, χαμηλά επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, οριακή μόνο υπερσεσταιμία και υπερασβεστιουρία με φυσιολογικά έως μόλις αυξημένα επίπεδα PTH.

Σπανιότερα συγγενή σύνδρομα με υποφωσφοραιμία είναι;

- Η αυτοσωματική υποφωσφοραιμική ραχίτιδα (autosomal hypophosphatemic rickets)
- Η οικογενής υποφωσφοραιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcioruria)

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στην αποσαφήνιση της μοριακής παθογένειας αυτών των διαταραχών.

β) **Ταχεία μεταφορά P_i από το εξωκυττάριο υγρό στον ενδοκυττάριο χώρο ή στην δεξαμενή του οστού** λαμβάνει χώρα κατά την ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης, την ινσουλινοθεραπεία επί υπεργλυκαιμίας, την χορήγηση κατεχολαμινών, τη βαριά αναπνευστική αλκάλωση και τη βλαστική κρίση της λευχαιμίας. Η υποφωσφοραιμία στις καταστάσεις αυτές γίνεται εντονότερη όταν προϋπάρχει υποκείμενη ένδεια φωσφόρου (υπερπαραθυροειδισμός, ένδεια βιταμίνης D, αλκοολισμός ή γλυκοζουρία).

γ) Βαριά, εκλεκτική διαιτητική στέρηση φωσφόρου, που αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο και αλουμίνιο δεσμεύουν τον P_i και η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε υποφωσφοραιμία. Η υποφωσφοραιμία των αλκοολικών οφείλεται εν μέρει τουλάχιστον σε ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη. Η υποφωσφοραιμία κατά τη διάρκεια του στερητικού συνδρόμου των αλκοολικών έχει άλλη αιτιολογία: οφείλεται στην αναπνευστική αλκάλωση.

Κλινική εικόνα

Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται από το συνολικό σωματικό έλλειμμα P_i . Δυστυχώς η συγκεντρωση P_i στον ορού αποτελεί έμμεση μόνο ένδειξη για την κατάσταση της συνολικής δεξαμενής P_i καθώς στον εξωκυττάριο χώρο δεν απαντά παρά λιγότερο από το 5% αυτής. Έτσι, ο φωσφόρος ορού μπορεί να είναι ελαττωμένος όταν τα ενδοκυττάρια επίπεδά του είναι σχετικά φυσιολογικά ή ακόμη και υψηλά, όπως συμβαίνει στην ταχεία διακίνηση από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο (6).

Τα επίπεδα φωσφόρου ορού πρέπει να λαμβάνονται σε κατάσταση νηστείας και να αποφεύγεται η αιμόλυνση του ορού (ψευδής αύξηση τιμών). Η υποφωσφοραιμία, ανάλογα με την τιμή P_i ορού, διακρίνεται ως βαριά ($<1.0 \text{ mg/dl}$), μέτρια ($1.0 - 2.2 \text{ mg/dl}$) ή ήπια (2.2

– 3.0 mg/dl). Ο επιπολασμός της βαριάς υποφωσφοραιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι < 1% και της μέτριας ή ήπιας υποφωσφοραιμίας 2 – 5%. Πρόκειται συνήθως για βαρέως πάσχοντες, υποσιτισμένους ή αλκοολικούς, ασθενείς με απορυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη ή οξεία λοιμώδη ή αναπνευστική νόσο (6).

Η ήπια υποφωσφοραιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική.

Αντίθετα η βαριά υποφωσφοραιμία μπορεί να έχει πρωτεϊκές εκδηλώσεις. Η ελάττωση των επιπέδων των φωσφορικών εστερικών δεσμών υψηλής ενέργειας (ATP) συνεπάγεται ενεργειακή ένδεια του κυττάρου. Η ελάττωση του 2,3DPG των ερυθρών αιμοσφαιριών οδηγεί σε αύξηση της χημικής συγγένειας της αιμοσφαιρίνης για το O₂ και ιστική υποξία. Κλινικές εκδηλώσεις προκύπτουν:

- από το κεντρικό νευρικό σύστημα: κλινική εικόνα μεταβολικής εγκεφαλοπάθειας με ευερεθιστότητα, ανησυχία παραισθήσεις και υπεραερισμό. Σε βαρύτερες περιπτώσεις (επίπεδα P_i < 0.3 mg/dl) η κατάσταση προχωρεί σε παράλυση, σύγχυση, λήθαργο, σπασμούς και κώμα με τελική κατάληξη ενίστε θανατηφόρο. Στο ΗΕΓ συχνά καταγράφεται επιβράδυνση.
- από το μυοσκελετικό σύστημα: Ο φωσφόρος είναι κρίσιμος για τους μύες λόγω των μεγάλων απαιτήσεών τους σε ATP και φωσφοκρεατίνη. Η βαριά υποφωσφοραιμία μπορεί να εκδηλώνεται με αίσθημα κόπωσης, μυαλγίες, μυϊκή αδυναμία και μυοπάθεια. Μπορεί εμφανισθεί ραβδομυόλυνση ιδιαίτερα σε χρόνιους αλκοολικούς ασθενείς ή κατά την οξεία στέρηση αλκοόλ. Η κατάσταση μπορεί να επιταχυνθεί στη διάρκεια θεραπείας διαβητικής κετοξέωσης ή κατά την επανασίτιση υποσιτισμένων ασθενών. Ωστόσο, όταν αναγνωρίζεται η ραβδομυόλυνση, συχνά οι τιμές P_i είναι αυξημένες λόγω της απελευθέρωσης του ενδοκυττάριου P_i από τα λυθέντα μυοκύτταρα. Βιοχημικές ενδείξεις μυϊκής βλάβης προκύπτουν εντός 1 – 2 ημερών στο 1/3 των ασθενών με επίπεδα P_i < 2 mg/dl. Η προσβολή των αναπνευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Το μυοκάρδιο μπορεί να εκδηλώσει μυοκαρδιοπάθεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, μειωμένη ανταπόκριση στα ινότροπα, καρδιακή ανεπάρκεια και σε επίπεδα P_i < 1.5 mg/dl κοιλιακές αρρυθμίες.
- Οι λειτουργίες των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιριών έχουν μεγάλη εξάρτηση από την επάρκεια φωσφορικών. Η χρόνια υποφωσφοραιμία οδηγεί σε ελάττωση του 2,3-DPG και δυσχεραίνει την αποσύνευξη του O₂ από την οξυαιμοσφαιρίνη με συνακόλουθη υποξία. Η ένδεια ATP οδηγεί σε αστάθεια της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και αιμοδυνση. Παρατηρείται μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα, χημειοταξία και οψωνινοποίηση των λευκών αιμοσφαιριών και αυξημένη ευπάθεια σε βακτηριακές και μηχητιασικές λοιμώξεις. Δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αιμορραγικές εκδηλώσεις.
- Η χρόνια υποφωσφοραιμία συνεπάγεται ελλιπή επιμετάλλωση των οστών. Στα παιδιά

εκδηλώνεται ραχίτιδα και στους ενήλικες οστεομαλακία. Ασθενείς με βαριά φωσφατουρία και χρόνια υποφωσφοραιμία μπορεί να έχουν έντονο αίσθημα κόπωσης, μυϊκή αδυναμία και σοβαρά οστικά άλγη ιδίως στα μακρά οστά και στο θωρακικό κλωβό.

Θεραπεία

Υποφωσφοραιμία εμφανίζεται κυρίως σε οξέως ή βαριά πάσχοντες ασθενείς. Σε αυτό το κλινικό πλαίσιο είναι συχνά δύσκολο να τεκμηριωθεί εάν η υποφωσφοραιμία αποτελεί αιτία της πολυοργανικής ανεπάρκειας αυτών των ασθενών και αν πρέπει να αντιμετωπισθεί. Για παράδειγμα, η υποφωσφοραιμία της διαβητικής κετοξέωσης, δεν θα χρειαστεί ειδική αντιμετώπιση εκτός εάν υφίστανται επίπεδα $P_i < 1.0 \text{ mg/dl}$ που επιμένουν για περισσότερο από 12- 24 ώρες μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας.

Η ήπια υποφωσφοραιμία συνήθως διορθώνεται αυτόματα όταν αντιμετωπισθεί η υποκείμενη αιτία. Εάν οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης D θα χρειαστεί να χορηγηθούν 400 – 800 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Η από του στόματος χορήγηση φωσφόρου είναι επαρκής για ασυμπτωματικούς ασθενείς με $P_i > 1.0 \text{ mg/dl}$. Το γάλα αποτελεί εξαιρετική επιλογή καθώς περιέχει ~1 g P_i / λίτρο. Επί ανεπάρκειας λακτάσης τα ανθρακούχα αναψυκτικά που περιέχουν φωσφορικό οξύ είναι μια πολύ καλή εναλλακτική λύση. Φαρμακευτικά σκευάσματα από του στόματος χορηγούμενων αλάτων φωσφόρου με νάτριο ή κάλιο δεν είναι για την ώρα διαθέσιμα στην ελληνική αγορά. Εισάγονται με τη διαδικασία του ΙΦΕΤ. Ανάλογα με την βαρύτητα της υποφωσφοραιμίας μπορεί να χορηγηθούν μέχρι 3 g P_i ημερησίως σε 4 – 6 διαιρεμένες δόσεις. Οι κύρια παρενέργειά τους είναι η διάρροια και η ναυτία που αποτελούν κανόνα σε δόσεις $> 5 \text{ g}$.

Στη βαριά υποφωσφοραιμία με επίπεδα φωσφόρου $< 1.0 \text{ mg/dl}$ θα απαιτηθεί από του στόματος χορήγηση $\geq 3 \text{ g}$ ημερησίως για αρκετές ημέρες μέχρι να αποκατασταθούν τα σωματικά αποθέματα.

Η per os χορήγηση 1 g P_i προκαλεί αύξηση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό κατά $\sim 0.5 \text{ mg/dl}$ εντός των επόμενων 1- 2 ώρών.

Σε χρόνια υποφωσφοραιμία οφειλόμενη σε νεφροσωληναριακή απώλεια P_i χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες από του στόματος ποσότητες φωσφόρου. Η παροδική αύξηση των επιπέδων φωσφόρου μπορεί να προκαλεί ελάττωση των επιπέδων του ιονισμένου αισθετίου, με αποτέλεσμα χρόνια διέγερση των παραθυροεοιδών και τελικά μόνιμη αυτόνομη υπεροπλασία τους. Συνεπώς είναι σκόπιμο, και για τον λόγο αυτό, η συνολική ημερήσια ποσότητα των 2 – 3 g που απαιτείται συχνά, να χορηγείται σε μικρότερες, διαιρεμένες (4 – 6) δόσεις.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς με βαριά υποφωσφοραιμία που δεν είναι δυνατό να λάβουν από του στόματος θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί φωσφόρος ενδοφλεβίως. Χρειάζεται προσοχή για να αποφευχθεί πιθανή καθίξηση αλάτων αισθετίου στους ιστούς. Γινόμε-

νο διαλυτότητας > 70 αυξάνει δραματικά τις πιθανότητες ιστικής επαισθέστωσης και νεφρολιθίασης. Γι αυτό η ενδοφλέβια χορήγηση φωσφορικών αντενδέινυται επί υπερασβεστιακιμίας. Ιδιαίτερη προσοχή θα χρειαστεί επίσης επί νεφρικής ανεπάρκειας, υπερκαλιαιμίας, ταυτόχρονης χορήγησης γλυκοζης ενδοφλεβίως, παρεντερικής διατροφής και συνηπάρχουσας υπασθεσιακής. Είναι διαθέσιμα διαλύματα φωσφορικών αλάτων καλίου και νατρίου. Ενδοφλέβια χορήγηση ~0.5 g στοιχειακού φωσφόρου σε μιορφή φωσφορικού καλίου διαλυμένου σε 100 ml NS εντός 1 ώρας, αυξάνει τα επίπεδα του P_i ορού κατά 1.75 – 3.8 mg/dl. Γενικά μπορεί να χορηγηθεί μέχρι 1 g στοιχειακού φωσφόρου σε 1 L νυγρά σε περίοδο 8 – 12 ωρών. Ένας λεπτομερέστερος κανόνας είναι η χορήγηση 2.5 mg/Kg βάρους σώματος κάθε 6 ώρες. Για την συνεκτίμηση της βαρύτητας της υποφωσφοραιμίας στην επιλογή του ρυθμού έγχυσης υπάρχουν διαθέσιμες οδηγίες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Οδηγίες ενδοφλέβιας χορήγησης φωσφόρου

Φωσφόρος ορού mg/dl	Ρυθμός έγχυσης mg/h	Διάρκεια h	Συνολικό PO ₄ mg
<2.5	65	6	~400
<1.5	130	6	~800
<1.0	255	6	~1500

Απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων φωσφόρου και ασβεστίου ανά ώρο κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη θεραπεία, καθώς θα χρειαστεί συχνά επανάληψη της έγχυσης φωσφορικών τις επόμενες 24 - 48 ώρες, λόγω υποτροπής της υποφωσφοραιμίας, μετά την φαινομενική της διόρθωση.

Εναλλακτικά, επί μέτριας υποφωσφοραιμίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν διαλύματα φωσφορικών σε υποκλυσμούς (15 – 30 ml, 3 - 4 φορές ημερησίως).

Η ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση φωσφόρου απαγορεύεται γιατί μπορεί να προκαλέσει ιστική νέκρωση και έντονο πόνο.

ΥΠΕΡΦΩΣΦΟΡΑΙΜΙΑ

Παθοφυσιολογία - Αιτιολογία: Ως υπερφωσφοραιμία ορίζονται επίπεδα P_i ορού > 5 mg/dl.

Στα παιδιά τα επίπεδα αυτά είναι αρκετά υψηλότερα (Πίνακας 1).

Ο νεφρός ελέγχει τα επίπεδα του P_i ορού τροποποιώντας την σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου σε απάντηση χυρίως στις μεταβολές επιπέδων της PTH. Σε φυσιολογικά επίπεδα δηλθούμενου φορτίου φωσφόρου η απεκκριτική ικανότητα του νεφρού δεν υπερβαίνεται εύκολα και κατά συνέπεια υπερφωσφοραιμία εμφανίζεται χυρίως σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υποπαραθυρεοειδισμού, αιχμημένης μετακίνησης φωσφόρου στον εξωκυττάριο χώρο ή σε κάπιοι συνδυασμό τους (Πίνακας 4)

Νεφρική ανεπάρκεια: Η συχνότερη αιτία υπερφωσφοραιμίας είναι η οξεία ή χρόνια

Πίνακας 4. Αίτια υπερφωσφοραιμίας

Μειωμένη νεφρική απέκκριση

Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Υποπαραθυροειδισμός

Ψευδοϋποπαραθυροειδισμός

Μεγαλακρία, Υπερθυροειδισμός

Ογκόμορφη ασβέστωση

Διφωσφονικά

Αυξημένη εντερική απορρόφηση φωσφόρου

ή ιν χορήγηση

Θεραπεία με βιταμίνη D, φωσφορούχα υπακτικά

Παρεντερική σίτιση

Απελευθέρωση ενδοκυττάριου φωσφόρου

Ραβδομιδυλση

Πολυκυτταροαιμία, θρομβοκυττάρωση

Αιμολυτική αναιμία, πολλαπλούν μυέλωμα

Βαριά τραύματα

Υπερπυρεξία

Σοβαρές λοιμώξεις

Κυτταροτοξική θεραπεία (σ. λύσης όγκου)

Οξέωση, μεταβολική ή αναπνευστική

νεφρική ανεπάρκεια, στην οποία ο GFR έχει τόσο ελαττωθεί, ώστε τα συνήθη ημερήσια φορτία φωσφόρου δεν είναι δυνατό να απεκκριθούν. Η προκύπτουσα υπερφωσφοραιμία συνεπάγεται ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου ορού που μαζί με την ανεπάρκεια της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ οδηγούν σε μείωση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Τα αυξημένα επίπεδα PTH προκαλούν την μέγιστη αντιρροποστική μείωση της επαναρρόφησης P_i από το νεφρικό σωληνάριο (από το σύνηθες 90% στο 15 % σε τελικού σταδίου XNA). Η αντιρρόπηση δύναται τελικά καθίσταται ανεπαρκής.

Στον υποπαραθυροειδισμό και ψευδοϋποπαραθυροειδισμό η απουσία της ανασταλτικής δράσης της PTH στο εγγύς εσπειριαμένο σωληνάριο συνεπάγεται υπερφωσφοραιμία με επίπεδα φωσφόρου που μπορεί να φθάσουν τα 6 – 8 mg/dl. Η υπερφωσφοραιμία του υποπαραθυροειδισμού δεν οφείλεται μόνο στην απουσία PTH αλλά και στην διαταραχή της κάθαροσης του φωσφόρου από την υπασβεσταιμία. Έτσι, η διόρθωση της υπασβεσταιμίας με μεταβολίτες της βιταμίνης D ανατάσσει και την υπερφωσφοραιμία παρ' ότι τα επίπεδα της PTH παραμένουν χαμηλά. Στον ψευδοϋπερπαραθυροειδισμό υπάρχει αντίσταση στη δράση των (αυξημένων) επιπέδων της PTH.

Σε μειωμένη σωληναιριακή απέκκριση φωσφόρου οφείλεται η υπερφωσφοραιμία της μεγαλακρίας, της χρόνιας θεραπείας με διφωσφονικά και ηπαρίνη και της ογκόμορφης ασβέστωσης (tumoral calcinosis) (10). Η ογκόμορφη ασβέστωση είναι ασυνήθης διαταραχή, άγνωστης αιτιολογίας με κατά κανόνα αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Οι ασθενείς εμφανίζουν εστιακή υπερόστωση και λοβωτές, έκτοπες, περιαρθρικές επασβεστώσεις, κυρίως πέριξ των ώμων και των ισχίων. Τα σύνδρομο, πλην της σωληναιριακής βλάβης και της υπερφωσφοραιμίας, χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα καλσιτριόλης που αυξάνουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου με αποτέλεσμα παράδοξα φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα PTH.

Υπερφωσφοραιμία μπορεί να προκύψει από ταχεία χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων θεραπευτικών σκευασμάτων φωσφόρου πχ. σε παιδιά που λαμβάνουν φωσφορούχα υπακτι-

κά ή υπολυσμούς. Η υπερφωσφοραιμία λόγω κυτταρικής απελευθέρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο μπορεί να είναι δραματική με επίπεδα φωσφόρου που φθάνουν ή υπερβαίνουν τα 6.5 mg/dl/. Αυτή η διαταραχή περιγράφηκε αρχικά ως επιπλοκή της χημειοθεραπείας αιματολογικών κακοηθειών. εμφανίζεται όμως και σε **βαριά τραύματα, υπερπυρεξία, αιμόλυση, ραβδομυόλυση, μεταβολική ή αναπνευστική οξεώση και σε βαριά λοίμωξη** (πχ κεραυνοβόλος ηπατίτις).

Κλινική εικόνα

Οι μείζονες κλινικές συνέπειες της **οξείας υπερφωσφοραιμίας** είναι αυτές που σχετίζονται με την υπασθεστιαιμία: Παραισθησίες (αιμωδίες), μυϊκές κράμπες, τετανία, παράταση του Q-T διαστήματος στο ΗΚΓ. Τετανία εμφανίζεται συνήθως σε επίπεδα φωσφόρου ορού > 6 mg/dl, που παρατηρείται σε καταστάσεις ταχείας εισόδου στον ενδοκυττάριο χώρο μεγάλων φροτίων ενδογενούς ή εξωγενούς φωσφόρου και κυρίως επί συνύπαρξης μεταβολικής ή αναπνευστικής αλκάλωσης.

Η **χρόνια υπερφωσφοραιμία** της XNA, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με νορμο- ή υπερασθεστιαιμία και γινόμενο διαλυτότητας > 70, έχει ως συνέπεια έκτοπες επασθεστώσεις μαλακών μορίων (αρτηρίες, νεφρός, δέρμα, περιαρθρικές δομές, κερατοειδής). Η χρόνια υπερφωσφοραιμία προκαλεί στους ασθενείς αυτούς δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό συνεπεία της χρόνιας υπασθεστιαιμίας ή και της άμεσης διέγερσης της PT από την υπερφωσφοραιμία, με την συνακόλουθη νεφρική οστεοδυστροφία. Σπάνια και βαριά επιπλοκή της XNA τελικού σταδίου είναι η **καλυστοφύλαξη**, που αναφέρεται σε καταστρεπτικές, επασθεστώσεις των μαλακών ιστών των άκρων με αγγειακές αποφράξεις, ισχαιμία και νευρωτικές βλάβες.

Θεραπεία

Οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες.

Είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας και η ελάττωση της διαιτητικής πρόσληψης του φωσφόρου (γάλα, ανθρακούχα αναψυκτικά με φωσφορικό οξύ, κρέατα) μέχρι τα 600 – 1.000 g P_i, με μέτριο περιορισμό των πρωτεΐνών.

Η χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών από του στόματος στη χρόνια υπερφωσφοραιμία και βασικά στους ασθενείς με XNA έχει ένδειξη. Όταν υποκείμενη αιτία είναι η τοξική δράση της βιταμίνης D τα άλατα ασβεστίου αντενδείκνυνται (κίνδυνος βαριάς υπερασθεστιαιμίας, ιστικών επασθεστώσεων και νεφροασθέτωσης).

Στην **οξεία υπερφωσφοραιμία** η επαρκής ενυδάτωση μπορεί να αυξήσει τον GFR και την νεφρική αποβολή φωσφόρου. Για τον ίδιο σκοπό μπορεί να χορηγηθούν διττανθρακικά ή ακεταζολαμίδη σε δόση 15 mg/Kg κάθε 3 – 4 ώρες. Η ίν χορήγηση γλυκόζης με ινσουλίνη μετακινεί φωσφόρο από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο για τις ανάγκες της γλυκόλυσης. Το τελευταίο μέτρο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς με XNA, στους οποίους, όπως και σε ασθενείς με σύνδρομο λύσης όγκου, η αντιμετώπιση της κατάστασης

μπορεί να απαιτεί αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διύλιση. Ένδειξη για αιμοκάθαρση προκύπτει σε καταστάσεις συμπτωματικής υπασθεταιαιμίας, όταν θεωρείται ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου συνεπάγεται σημαντικό κίνδυνο επασθετώσεων (ραβδομυόλυση, σ. λύσης όγκου).

Στην **χρόνια υπερφωσφοραιμία της XNA** ο θεραπευτικός στόχος είναι τιμές $P_i < 5.5$ mg/dl. Αυτός ο στόχος δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκές πλύσεις. Ο διαιτητικός περιορισμός φωσφόρου και η χορήγηση από του στόματος φωσφοροδεσμευτικών ενώσεων του αργιλίου αποτέλεσαν τα κύρια θεραπευτικά μέσα την προηγούμενη δεκαετία. Η χρήση δύμως των αλάτων αλουμινίου (υδροξειδίο του αργιλίου, ανθρακικό αργιλίο) τείνει να εγκαταλειφθεί καθώς η παρατεταμένη χορήγησή τους και η συνακόλουθη άθροιση του αλουμινίου στους ιστούς οδήγησε σε τοξικότητα (αδυναμική οστική νόσος, κεντρομελική μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, αναιμία). Η αντικατάστασή τους από το ανθρακικό ασβέστιο δεν ήταν άμοιρη προβλημάτων: παρότι καλύτερα ανεκτό, οδηγεί συχνά σε υπερασθεταιαιμία όταν συνχορηγείται με ανάλογα της βιταμίνης D, παρά τη μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στα υγρά της αιμοδιάλυσης. Νεώτεροι φωσφοροδεσμευτικοί παράγοντες επιχειρούν να ξεπεράσουν τα προηγούμενα προβλήματα: Το sevelamer hydrochloride, ένα μη απορροφήσιμο, ελεύθερο ασβέστιο και αλουμινίου πολυμερές της αλλυλαμίνης (RenaGel, δισκία 400 και 800 mg) είναι διαθέσιμο στις USA και σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες. Σε φάση κλινικών δοκιμών βρίσκεται το lanthanum carbonate (14), ένας άλλος υποσχόμενος φωσφωροδεσμευτικός παράγοντας.

Όπως ήδη σημειώθηκε η χρόνια υπερφωσφοραιμία του πρωτοπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού δεν απαιτεί ειδική αντιμετώπιση και διορθώνεται με τη χορήγηση ασβεστίου και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

ΜΑΓΝΗΣΙΟ

Εισαγωγή

Το μαγνήσιο (Mg^{2+} , AB = 24.31) αποτελεί το αφθονότερο ενδοκυττάριο δισθενές κατίον και το τέταρτο εξωκυττάριο κατιόν. Το εξωκυττάριο Mg^{2+} διαδραματίζει κρίσιμους φυσιολογικούς ρόλους, ιδιαίτερα στη νευρομυϊκή λειτουργία. Το ενδοκυττάριο Mg^{2+} σταθεροποιεί τη δομή του ATP στις ATP – εξαρτώμενες αντιδράσεις, είναι βασικός συμπαράγοντας πλήθους ενζυμικών αντιδράσεων (> 300), απαραίτητων για την παραγωγή ενέργειας (πχ. φωσφορούλιωση γλυκοζης και παραγώγων της στη γλυκολυτική οδό), τη λειτουργία συστημάτων μεταφοράς (πχ. παραγωγή cAMP) και τη σύνθεση κρίσιμων υποστρωμάτων (πχ. λιπαρών οξέων και πρωτεΐνών).

Από τα 20 – 28 g ολικού αποθέματος Mg^{2+} σώματος στον ενήλικα (~0.3 g/Kg βάρους) το 67% βρίσκεται στα οστά, το 31% στον ενδοκυττάριο χώρο (κυρίως στα μυοκύτταρα) και μόνο το 1% στον εξωκυττάριο χώρο. Όπως και το ασβέστιο, το 30% του Mg^{2+} του ορού

είναι προσδεμένο σε πρωτεΐνες, το 55% ιονισμένο και το υπόλοιπο 15% συμπλέκεται με κιτρικά, φωσφορικά και άλλα ανιόντα. Το Mg^{2+} των οστών συμμετέχει στο σχηματισμό των κρυστάλλων του υδροξεναπατίτη – χωρίς να διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο. Μικρό μόνο ποσοστό του είναι ανταλλάξιμο (~ 30 %) και δεν φαίνεται να κινητοποιείται σε περιπτώσεις υπομαγνησιαιμίας.

Τα φυσιολογικά του επίπεδα στον ορό είναι 1.7 – 2.6 mg/dl (1.4 – 2.2 mEq/L). Δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο φύλων, δεν έχουν κιρκάδιο ρυθμό, δεν μεταβάλλονται με την ηλικία. Ψευδώς υψηλές τιμές παρατηρούνται μετά παρατεταμένη περίδεση ή αιμόλυση. Καθώς ο προσδιορισμός του Mg^{2+} στον ορό αναφέρεται στην ουσία μόνο στο 1% του συνολικού σωματικού μαγνησίου, δεν αποτελεί παρά μόνο έναν ασθενή δείκτη του ολικού σωματικού αποθέματος.

Βιολογικά δραστικό είναι το ιονισμένο Mg^{2+} . Η οξεώση συνεπάγεται αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου λόγω αποδέσμευσής του από τις συνδετικές πρωτεΐνες (λευκωματίνη κυρίως) σε χαμηλότερο pH.

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

Η ομοιόσταση του Mg^{2+} διασφαλίζεται από την επαρκή εντερική του απορρόφηση και την διαχείρισή του από τους νεφρούς (Εικόνα 3).

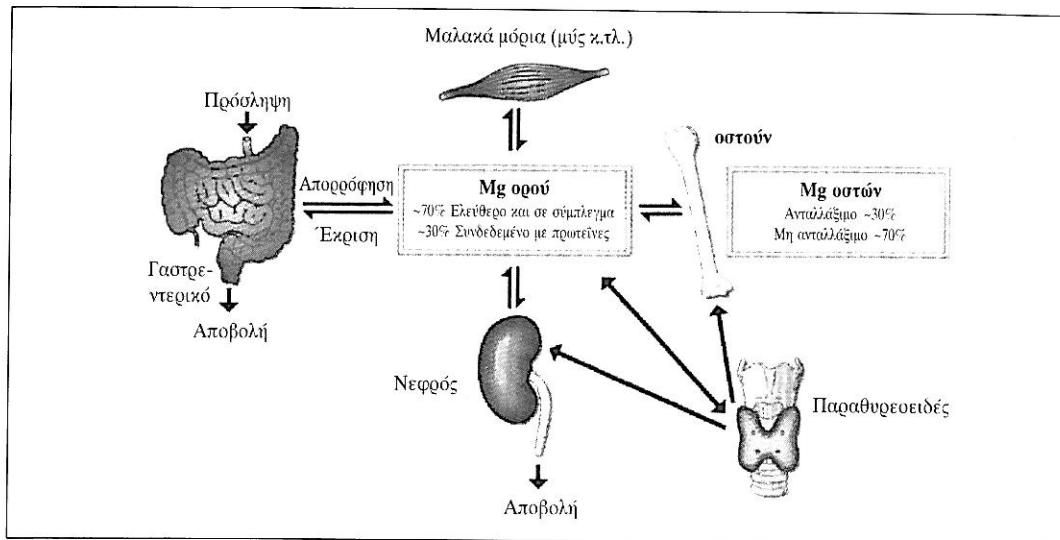
Απορρόφηση

Το Mg^{2+} είναι άφθονο σε πολλά τρόφιμα και η συνήθης δίαιτα εξασφαλίζει συνήθως επαρκείς ποσότητες. Πλούσιες πηγές μαγνησίου στη διατροφή αποτελούν οι σπόροι, τα καρύδια, τα όσπρια, τα πλήρη (μη αλεσμένα) δημητριακά και τα σκουροπράσινα λαχανικά (χλωροφύλλη). Μέτριες ποσότητες περιέχονται στο γάλα – αλλά καθώς η κατανάλωσή του είναι συχνή αποτελεί κύρια πηγή Mg^{2+} . Η συνιστώμενη μέση ημερήσια πρόσληψη είναι από ~ 420 mg στον ενήλικα άνδρα και 320 mg στη γυναίκα.

Το 35 – 45 % του προσλαμβανομένου Mg^{2+} απορροφάται από το λεπτό έντερο (κυρίως από τη νήστιδα). Όπως και με άλλα δισθενή κατιόντα η απορρόφησή του γίνεται με δύο μηχανισμούς. Έναν παθητικό μηχανισμό απλής διάχυσης και έναν ενεργητικό, κορέσιμο μηχανισμό διευκολυνόμενης μεταφοράς. Ο τελευταίος μηχανισμός ρυθμίζεται από τη βιταμίνη D και σε φυσιολογικές συνθήκες εργάζεται στο μέγιστο της μεταφορικής του ικανότητας – συνεπώς δεν διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο σε συνθήκες ομαλής διαιτητικής πρόσληψης Mg^{2+} - αποκτά όμως σημασία σε συνθήκες έλλειψης Mg^{2+} στο διαιτολόγιο.

Νεφρική απέκκριση

Το 96 % περίπου του διηθούμενου Mg^{2+} επαναρροφάται από το νεφρικό σωληνάριο και μόνο το 4 % απεκκρίνεται στα ούρα. Η επαναρρόφησή του γίνεται κυρίως στο παχύ, ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και δεν υπάρχει μηχανισμός ρύθμισής της στο άπω



Εικόνα 3. Ομοιόσταση μαγνησίου.

σωληνάριο – συνεπώς εάν σε αυτό καταλήξουν αυξημένα φορτία Mg^{2+} αποβάλλονται αυτούσια.

Η επαναρρόφηση του Mg^{2+} στη αγκύλη του Henle αυξάνεται επί υπομαγνησιαιμίας, υπασθεταιαιμίας, και μεταβολικής αλκάκωσης. Η επαναρρόφηση μειώνεται επί υπερμαγνησιμίας, υπερασθεταιαιμίας, υποφωσφοραιμίας, ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου, μεταβολικής οξεώσης, υποκαλαιαιμίας και χορήγησης διουρητικών της αγκύλης ή μαννιτόλης.

ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ

Αν και η ανεπάρκεια Mg^{2+} αποτελεί σύνηθες κλινικό πρόβλημα, τα επίπεδα Mg^{2+} συχνά παραβλέπονται ή δεν προσδιορίζονται. Το 10 % των νοσηλευόμενων ασθενών είναι υπομαγνησιαιμικοί και το ποσοστό αυτό φθάνει στο 65% στους νοσηλευόμενους στις ΜΕΘ (18).

Παθοφυσιολογία –Αιτιολογία

Υπομαγνησιαιμία προκύπτει από ελαττωμένη εντερική απορρόφηση ή νεφρική επαναρρόφηση ή τον συνδυασμό τους (Πίνακας 5).

Γαστρεντερικές απώλειες: Η δίαιτα σπάνια μόνο αποτελεί αιτία υπομαγνησιαιμίας καθώς ακόμη και επί εξαιρετικά χαμηλής πρόσληψης η νεφρική επαναρρόφηση διατηρεί ικανοποιητικά επίπεδα Mg^{2+} . Σοβαρή υπομαγνησιαιμία μπορεί να προκληθεί από εμέτους ή μακρά ρινογαστρική αναρρόφηση καθώς η περιεκτικότητα του γαστρικού υγρού σε Mg^{2+} είναι υψηλή (~1.2 mg/dl). Ακόμη υψηλότερη είναι η περιεκτικότητα των υγρών που χάνονται με διαρροϊκές κενώσεις (~18 mg/dl). Έτσι χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, όπως η ελκώ-

Πίνακας 5. Αίτια υπομαγνησιαιμίας

Γαστρεντερικό	Αυξημένες νεφρικές απώλειες
Μειωμένη εντερική απορρόφηση	Φάρμακα
Πρωτοπαθής νεογνική υπομαγνησιαιμία	διουρητικά της αγκύλης, θειαζίδες, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, σιστλατίνη, κυκλοσπορίνη, πενταμιδίνη)
Σύνδρομα δυσαπορρόφησης	Συγγενή σωληναριακά σύνδρομα
Αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες	Σ. Barter, σ. Gitelman, σ. μαγνησιουρίας με νεφρασβέστωση
Έμετοι - Δάρδοις - Ρινογαστική αναρρόφηση	Επίκτητες σωληναριακές βλάβες
Σύνδρομα δυσαπορρόφησης	πολυουρική φάση ONA, μετά νεφρική μεταμόσχευση
Μετακίνηση μαγνησίου από τον εξωκυττάριο χώρο	Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές
Στον ενδοκυττάριο χώρο ή στα οστά	SIADH, υπεραλδοστερονισμός, σακχαρώδης διαβήτης, υπερασβεσταιαμία, υποφωσφοραιμία, μεταβολική οξέωση, υπερθυρεοειδισμός
Θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης	
Σύνδρομο επαναστίσης	
Διόρθωση μεταβολικής οξέωσης	
Κατεχολαμίνες	
Στα οστά	
Hungry bone syndrome	
Οστεοβλαστικές μεταστάσεις	
Ερυθροποιητίνη, ανηστικοί παράγοντες λευκών	
Βιταμίνη D, καλσιτονίνη	

δης κολίτις, η ν. Crohn, και εντερικές ή χολικές παρακάμψεις, οδηγούν σε έλλειμμα Mg^{2+} . Στο σπάνιο σύνδρομο της πρωτοπαθούς υπομαγνησιαιμίας (22), υπάρχει βλάβη του ενεργητικού μηχανισμού μεταφοράς του Mg^{2+} στο λεπτό έντερο. Η διαταραχή εμφανίζεται στη νεογνική περίοδο με υπασβεσταιαμία ανατασσόμενη μετά χορήγηση Mg^{2+} . Η υπομαγνησιαιμία των ασθενών αυτών, εν μέρει τουλάχιστον, αντιμετωπίζεται με χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων per os Mg^{2+} .

Νεφρικές απώλειες: Βλάβες του σωληναρίου, όπως στο σ. Bartter, στην πολυουρική φάση της ONA και μετά μεταμόσχευση νεφρού, οδηγούν σε υπομαγνησιαιμία. Είναι γνωστές σπάνιες, γενετικές (πρωτοπαθείς) σωληναριακές βλάβες με αυξημένες απώλειες κατιόντων στα ούρα περιλαμβανομένου του Mg^{2+} (σ. Gitelman) ή και αμιγή απώλεια Mg^{2+} . Πολύ συχνότερες είναι οι επίκτητες σωληναριακές δυσλειτουργίες. Τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη, εθακορινικό όξυ) και τα θειαζίδικα διουρητικά προκαλούν ήπια υπομαγνησιαιμία. **Νεφροτοξικά φάρμακα** όπως οι αμινογλυκοσίδες, η αμφοτερικίνη Β, η πενταμιδίνη και η κυκλοσπορίνη προκαλούν ομοίως συνήθως ήπια υπομαγνησιαιμία. Η υπομαγνησιαιμία από cis-πλατίνη, που φαίνεται να βλάπτει εκλεκτικά τα σημεία του σωληναρίου που ευθύνονται για την επαναρρόφηση Mg^{2+} , μπορεί να επιμένει για μήνες ή έτη και μπορεί να απαιτηθεί iv χορήγηση Mg^{2+} πριν ή κατά την έγχυσή της. Σε ασθενείς με σακχαρώ-

δη διαβήτη διαπιστώνεται συχνά υπομαγνησιαιμία λόγω της ωσμωτικής διούρησης. Η βαρύτητα της υπομαγνησιαιμίας παρακολουθεί την βαρύτητα της γλυκοζουρίας. Η ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με ινσουλίνη μπορεί να επιδεινώσει την υπομαγνησιαιμία, λόγω της ταχείας μετακίνησης του Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χάρο. Η μεταβολική οξέωση, της διαβητικής κετοξέωσης περιλαμβανομένης, προκαλεί επίσης υπομαγνησιαιμία.

Το αισθέσιο και το μαγνήσιο ανταγωνίζονται για την επαναρρόφησή τους στην αγκύλη του Henle. Έτσι η υπερασθετιαιμία και η υπερασθετιουρία κάθε αιτιολογίας, όπως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οδηγούν σε ήπια υπομαγνησιαιμία. Η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και του GFR, όπως στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τον υπερθρεοειδισμό και το *SIADH* συνοδεύονται συχνά από υπομαγνησιαιμία.

Αλκοολισμός: Συχνό αύτο υπομαγνησιαιμίας που προκύπτει από συνδυασμό ελλιπούς διαιτητικής πρόσθληψης Mg^{2+} , κετοξέωσης από υποσιτισμό, γαστρεντερικών απωλειών Mg^{2+} (έμετοι και διάρροιες) και κυρίως από την ελάττωση της σωληναριακής επαναρρόφησης που προκαλεί η αιθανόλη.

Άλλα αίτια: Η υπομαγνησιαιμία της οξεία παγκρεατίτιδας φαίνεται να έχει κοινό μηχανισμό με αυτόν της υπασθεταιμίας: Το σχηματισμό αδιάλυτων αλάτων (σαπωνοποίηση) Mg^{2+} μέσα στο νεκρωτικό περιταγκρεατικό λιπώδη ιστό. Η ταχεία μετακίνηση προς τα οστά στο *hungry bone syndrome*, η χηλοποίηση του Mg^{2+} μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή κατά τη θεραπεία με *foscarnet*, η κύηση, η γαλουχία, τα εκτεταμένα εγκαύματα και οι μεταγγίσεις αίματος αποτελούν επίσης αίτια υπομαγνησιαιμίας.

Κλινική εικόνα

Συμπτώματα εμφανίζονται σε επίπεδα $Mg^{2+} < 1.2 \text{ mg/dL}$ – η βαρύτητα όμως της κλινικής εικόνας, όπως άλλωστε και το ολικά σωματικό απόθεμα Mg^{2+} , δεν συσχετίζεται καλά με τα επίπεδα του μαγνησίου ορού.

Στις νευρομυϊκές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας περιλαμβάνονται τα ζωηρά τενόντια αντανακλαστικά, τετανία, θετικά σημεία Chvostek και Troussseau, τρόμος, δεσμιδώσεις, αταξία, νυσταγμός, ίλιγγος, χοριοαθέτωση, μυϊκή αδυναμία, ευερεθιστότης, απορροσανατολισμός, σπασμοί, απάθεια, κατάθλιψη, τρομάδες παραλήρημα και ψύχωση.

Από το καρδιαγγειακό μπορεί να εκδηλωθούν υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες, όπως και ένα πλήθος διαταραχών του ΗΚΓ, όπως παράταση του PR ή QT διαστήματος, κατάσπαση του ST διαστήματος, επιτέδωση ή αναστροφή του επάρματος T. Η υπομαγνησιαιμία αυξάνει την ευαισθησία του μυοκαρδίου στη δακτυλίτιδα. Σε περιπτώσεις αυξημένης ευαισθησίας του μυοκαρδίου (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοπνευμονικό by pass, οξεία ισχαιμία) ακόμη και η ήπια υπομαγνησιαιμία θεωρείται ότι μπορεί να ευνοήσει βαριές αρρυθμίες.

Η υπομαγνησιαιμία συχνά μεταβάλλει την ομοιόσταση του καλίου και του αισθέσιου με αποτέλεσμα επιδείνωση της κλινικής εικόνας. **Υπασθετιαιμία** προκύπτει με τρεις μηχα-

νισμούς: α) Απρόσφορα φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα PTH β) αντίσταση στη δράση της PTH και γ) ανεπάρκεια 1,25(OH)₂D₃ και αντίσταση στη δράση της. Η προκαλούμενη από υπομαγνησιαιμία υπασθεσιαιμία θα παρουσιάσει ανεξήγητη δυσκολία στην αντιμετώπισή της με αισθέσιο – ενώ θα αναταχθεί με χορήγηση μαγνησίου χωρίς να απαιτηθούν ανάλογα της βιταμίνης D. Ανθεκτική στη χορήγηση καλίου υποκαλιαιμία συνοδεύει συχνά την υπομαγνησιαιμία. Η υποκαλιαιμία αυτή μπορεί να έχει κοινή με την υπομαγνησιαιμία αιτία (πχ. διουρητικά) ή να οφείλεται σε αυτή, σε κάθε όμως περίπτωση μπορεί να επιδεινώσει τις καρδιακές διαταραχές της υπομαγνησιαιμίας και θα απαιτηθεί η συγχορήγηση μαγνησίου για να αναταχθεί.

Θεραπεία

Επίπεδα μαγνησίου <1.5 mg/dL είναι ενδεικτικά υπομαγνησιαιμίας.

Η **ήπια, ασυμπτωματική** υπομαγνησιαιμία θα αντιμετωπισθεί με per os μαγνήσιο. Η μέγιστη από του στόματος δόση είναι ~300 mg στοιχειακού μαγνησίου. Η χορήγηση πρέπει να γίνει σε διαιρεμένες δόσεις για να αποφευχθεί η υπακτική δράση του. Τα διαθέσιμα στη χώρα μας δισκία περιέχουν ~60 mg στοιχειακού μαγνησίου (ασπαραγινικό μαγνήσιο) και 2 – 4 δισκία ημερησίως επαρκούν. Μεγαλύτερες δόσεις θα απαιτηθούν για την αναπλήρωση των σωματικών αποθεμάτων μαγνησίου σε σοβαρή υπομαγνησιαιμία μαγνησίου μετά την αρχική iv θεραπεία. Ασθενείς με δυσαπορρόφηση ή μη αντιμετωπίζομενες νεφρικές απώλειες Mg²⁺ θα χρειαστούν χρόνια από του στόματος θεραπεία.

Η **σοβαρή, συμπτωματική** υπομαγνησιαιμία θα χρειαστεί αρχικά ενδοφλέβια χορήγηση (21). Καθώς μόνο το ~1% του Mg²⁺ βρίσκεται στο εξωκυττάριο διαμέρισμα, σε επίπεδα Mg²⁺ ορού <1.2 mg/dl υπολογίζεται ότι αντιστοιχεί συνολικό έλλειμμα που μπορεί να υπερβαίνει τα 0.5 – 1 mmol/Kg βάρους (1 -2 mEq ή 24- 48 mg/Kg βάρους).

Στη χώρα μας διαθέσιμο για παρεντεροική χορήγηση είναι το ασπαραγινικό μαγνήσιο. Η κάθε αμπούλα των 5 ml με περιεκτικότητα 1 mEq/ml (= 0.5 mmol/ml = 12 mg/ml) περιέχει 5 mEq ή 2.5 mmol ή 60 mg στοιχειακού Mg²⁺. Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται συνήθως έγχυση 2 – 4 mEq/ώρα (50 – 100 mEq/ 24ωρο ή 10 – 20 amps/24ωρο) για να διατηρηθεί το Mg²⁺ του ορού μεταξύ 2.4 – 3.6 mg/dl. Ρυθμός έγχυσης μέχρι τα 100 mEq/ 24ωρο για 2 ημέρες είναι ασφαλής, χωρίς κίνδυνο πρόκλησης υπερμαγνησιαιμίας.

Σε επείγουσες καταστάσεις υπομαγνησιαιμίας με υπασθεσιαιμία ή υποκαλαιμία ή σπασμούς μπορεί να προηγηθεί bolus iv χορήγηση 10 – 20 meq Mg²⁺ ή 2 – 4 amps αργά (σε 5 – 10 min) και ένας υψηλότερος ρυθμός iv έγχυσης για τις πρώτες 1 – 2 ώρες (10 – 15 mEq/ ώρα). Σε υγιείς ενήλικες ο νεφρός έχει την ικανότητα να αποβάλλει πάνω από 400 mEq Mg²⁺/24ωρο καθιστώντας απίθανη επιπλοκή την υπερμαγνησιαιμία. Σε ασθενείς όμως με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας οι ρυθμοί έγχυσης θα πρέπει να περιορισθούν κατά 2 ή 3 φορές και τα επίπεδα Mg²⁺ να παρακολουθούνται στενά.

Για την επίτευξη επαρκούς αναπλήρωσης ενός τυπικού ελλείμματος Mg^{2+} 1 – 2 mEq/Kg βάρους, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για 3 – 5 ημέρες, ακόμη και επί φυσιολογικών επιπέδων μαγνησίου ορού, γιατί: α) αρκετοί ασθενείς αποβάλλουν στα ούρα το 50 – 75 % του χορηγούμενου Mg^{2+} , ενώ σε υγιή άτομα το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 100 % και β) η αποκατάσταση ισορροπίας μεταξύ του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου χώρου καθυστερεί. Τα επίπεδα Mg^{2+} του ορού δεν αποτελούν ικανοποιητικό δείκτη της αναπλήρωσης του συνολικού ελλείμματος και μπορεί να γίνουν φυσιολογικά πριν την πλήρωση του ελλείμματος. Τα επίπεδα Mg^{2+} στα ούρα και η αποκατάσταση των κλινικών και βιοχημικών (υπασθεσταιμία, υποκαλιαιμία) εκδηλώσεων της υπομαγνησιαιμίας, αποτελούν πιο αξιόπιστες ενδείξεις.

Χρήσιμα συχνά αποδεικνύονται τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά: Σε αντίθεση με τα διουρητικά της αγκύλης ελαττώνουν τη σωληναριακή απέκκριση Mg^{2+} . Καταστάσεις στις οποίες έχει υποστηριχθεί η χορήγησή τους είναι οι ασθενείς που αντενδείκνυνται να διακόψουν υφιστάμενη διουρητική αγωγή, το σ. Bartter, το σ. Gitelman και η νεφροτοξικότητα της σισπλατίνης.

Η ανάγκη ταυτόχρονης αναπλήρωσης καλίου, ασβεστίου, βιταμίνης D και φωσφόρου εκτιμάται κατά περίπτωση. Υποφωσφοραιμία μπορεί να προκύψει ως επιπλοκή κατά την έναρξη έγχυσης μαγνησίου, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενο ελλειμμα φωσφόρου: αιτία της είναι η ταχεία διέγερση της έκχρισης PTH.

ΥΠΕΡΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ

Παθοφυσιολογία - Αίτιολογία

Η υπερμαγνησιαιμία είναι σπάνια διαταραχή (18). Μπορεί να προκύψει από μειωμένη απέκκριση από τους νεφρούς, μετακίνηση μεγάλων φορτίων από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, υψηλή εντερική απορρόφηση ή κάποιο συνδυασμό τους (Πίνακας 6).

Καθώς ο φυσιολογικός νεφρός έχει μεγάλη απεκκριτική ικανότητα (μέχρι 250 mmol ή 500 mEq ή 6.000 mg Mg^{2+} την ημέρα) ακόμη και μεγάλα φορτία μαγνησίου δεν θα προκαλέσουν υπερμαγνησιαιμία εκτός αν υφίσταται **νεφρική ανεπάρκεια**. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ακόμη και οι θεραπευτικές δόσεις αντιόξεινων ή καθαρτικών μπορεί να προκαλέσουν υπερμαγνησιαιμία.

Μεγάλα φορτία μαγνησίου θα φθάσουν στο νεφρό σε κατάχρηση **αντιόξεινων ή υπακτικών** που περιέχουν μαγνήσιο, εκτεταμένη **ιστική ισχαιμία** μετά τραύμα, σήψη, καρδιαναπνευστική ανακοπή ή shock και **ενδοφλέβια χορήγηση** μαγνησίου για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Στις γυναίκες αυτές τα υψηλά επίπεδα μαγνησίου (μέχρι >8.0 mg/dl) μπορεί να προκαλέσουν παροδική υπερμαγνησιαιμία στα νεογνά τους, που ενίστε είναι συμπτωματική. Αυξημένη εντερική απορρόφηση μαγνησίου παρατηρείται σπάνια μετά χρήση καθαρτικών επί ειλεού ή διάτρησης του εντέρου.

Πίνακας 6. Αίτια υπερμαγνησιαιμίας

Μειωμένη νεφρική απέκκριση	Απελευθέρωση ενδοκυττάριου μαγνησίου
Νεφρική ανεπάρκεια	Ραβδομυόλυση
Οικογενής υπασβεστιουρική υπαερασβεστιαιμία	Βαριά τραύματα - εγκαύματα
	Σήψη - καρδιαναπενευστική ανακοπή
Αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου	Άλλα
iv χορήγηση	Υπερπαραθυρεοειδισμός
Καθαρτικά, αντιοξείνα, υποκλυνσμοί	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Ειλεός ή διάτρηση ενέρου	Υποθυρεοειδισμός - υποθερμία
	Λίθιο

Κλινική εικόνα

Συμπτώματα εμφανίζονται σε επίπεδα $Mg^{2+} > 5.0 \text{ mg/dl}$ και η βαρύτητά τους κλιμακώνεται παράλληλα με τις τιμές του ορού (24). Η υπερμαγνησιαιμία προκαλεί αγγειοδιαστολή, αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης τόσο σε προσυναπτικό όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο και καταστολή της έκκρισης της PTH.

Οι αρχικές νευρομυϊκές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν λήθαργο και ναυτία, μυϊκή αδυναμία και κατόπιν εξαφάνιση των τενόντιων αντανακλάσεων (που αποτελεί κλασικό σημείο). Σε επίπεδα $Mg^{2+} > 10-12 \text{ mg/dl}$ η κατάσταση μπορεί να εξελιχθεί σε stupor ή κώμα με αναπνευστική ανεπάρκεια ή τετραπάρεση.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις οφείλονται στην αγγειοδιαστολή και την αναστολή των διαύλων ασβεστίου από το μαγνήσιο. Προηγείται η υπόταση με παράδοξη βραδυκαρδία. Η υπόταση συχνά είναι ανθιστάμενη στη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και στη διαστολή του εξωκυττάριου όγκου. Σε μεγαλύτερα επίπεδα μαγνησίου προκύπτουν παράταση των PR, QRS, QTc επαρμάτων, αποκλεισμοί και τελικά, σε επίπεδα περί τα 20 mg/dl, ασυστολία.

Η καταστολή της έκκρισης της PTH συνεπάγεται υπασβεστιαιμία, που σπάνια είναι συμπτωματική, και υπερασβεστιουρία. Η σοβαρή υπασβεστιαιμία ανταγωνίζεται την ανασταλτική δράση της υπερμαγνησιαιμίας στην έκκριση της PTH, έτσι ώστε τα επίπεδα της τελευταίας να είναι (παράδοξα) φυσιολογικά.

Το γαστρεντερικό εκδηλώνει υποκινησία με ναυτία, εμέτους ή ειλεό.

Θεραπεία

Οι νεφροπαθείς πρέπει να αποφεύγουν υπακτικά ή αντιοξείνα με μαγνήσιο. Επί χρόνιας θεραπείας με τους παράγοντες αυτούς πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα μαγνησίου.

Η διακοπή της χορήσης τους είναι επαρκές θεραπευτικό μέτρο σε ασθενείς χωρίς διατα-

ραχή της νεφρικής λειτουργίας. Χρήσιμη μπορεί να αποβεί η ταχεία απομάκρυνσή τους από το έντερο με καθαριτικά ή υποκλυσμούς που δεν περιέχουν μαγνήσιο.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα απαιτηθεί αιμοκάθαρση. Στα νεογνά μπορεί να απαιτηθεί αφαιμαξιμετάγγιση.

Σε επείγουσες, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση 100 – 200 mg στοιχειακού ασβεστίου σε διάστημα 5 – 10 λεπτών, που θα αναταγωνισθεί το μαγνήσιο και θα αμβλύνει τις τοξικές του δράσεις. Χρήσιμο μέτρο είναι η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκοζίνης και ινσουλίνης που θα μετακινήσει μαγνήσιο στον ενδοκυττάριο χώρο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, et al, 2004 Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Mol Med* 8(2):191-200.
2. Blumsohn A, What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? 2004 *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(4):397-401.
3. Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M, 2004 Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* (2):93-102.
4. DiMeglio LA, White KE, Econis MJ, 2000 Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29(3):591-609
5. Drezner MK, 2003 Hypophosphatemic rickets. *Endocr Dev* 6:126-55.
6. Subramanian R, Khadri R, 2000 Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 79(1):1-8.
7. Hutchison AJ, 2004 Improving phosphate-binder therapy as a way forward *Nephrol Dial Transplant Suppl* 1:i19-24.
8. Goodman WG, 2004 Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant Suppl* 1:i4-8
9. Schmitt CP, Mehls O, The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 19(5):473-7. Epub 2004 Mar 11.
10. Savaci N, Avunduk MC, Tosun Z, Hosnute M, 2000 Hyperphosphatemic tumoral calcinosis. *Plast Reconstr Surg* 105(1):162-5.
11. Jeha S. Tumor lysis syndrome. 2001 *Semin Hematol* 38(4 Suppl 10):4-8.
12. Cizman B, 2003 Hyperphosphataemia and treatment with sevelamer in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* Jul;18 Suppl 5:v47-9
13. Jan de Beur SM, Levine MA, 2002 Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87(6):2467-73.
14. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC and De Broe ME, 2004 Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(4):403-9.
15. Root AW, 2000 Genetic disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 37(3):217-60.
16. Brame LA, White KE, Econis MJ, 2004 Renal phosphate wasting disorders: clinical features and pathogenesis. *Semin Nephrol* 24(1):39-47.

17. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T, 2004 Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 286(4):F599-605.
18. Topf JM, Murray PT, 2003 Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord 4(2):195-206.
19. Innerarity S, 2000 Hypomagnesemia in acute and chronic illness. Crit Care Nurs Q 23(2):1-19; quiz 87.
20. Agus MS, Agus ZS, 2001 Cardiovascular actions of magnesium. Crit Care Clin 17(1):175-86.
21. Weiss-Gillet EM, Takala J, Jakob SM, 2003 Diagnosis and management of electrolyte emergencies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17(4):623-51.
22. Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW, 2004 Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. Pediatr Nephrol 19(1):13-25.
23. Kelepouris E, Agus ZS, 1998 Hypomagnesemia: renal magnesium handling. Semin Nephrol 18(1):58 - 73.
24. Martin LG, 1998 Hypercalcemia and hypermagnesemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract 28(3):565-85.
25. Αβραμίδης Α, 2001, Μεταβολικά νοσήματα των οστών Ενδοκρινολογία Τόμος Β: 292 – 327.

Ερωτήσεις

1. Όλα τα παρακάτω προκαλούν υποφωσφοραιμία εκτός από:
 - A. Βαρέα μέταλλα
 - B. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
 - C. Υπομαγνησιαιμία
 - D. Ογκογενής οστεομαλακία
 - E. Αναπνευστική οξεώση
2. Από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθείς οι:
 - A. Η οξεία ραβδομυόλυση προκαλεί υποφωσφοραιμία
 - B. Κατά την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης παρατηρείται υπερφωσφοραιμία
 - C. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός της XNA συνοδεύεται από υποφωσφοραιμία
 - D. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συνοδεύεται από βαριά υποφωσφοραιμία
 - E. Κατά τις βλαστικές κρίσεις της λευχαυμίας μπορεί να εμφανισθεί υποφωσφοραιμία
3. Αυξημένη νεφρική απέκκριση φωσφόρου προκαλούν:
 - A. Η αυξητική ορμόνη
 - B. Η καλσιτιόλη
 - C. Η παραθορμόνη
 - D. Η θυροξίνη
 - E. Η καλσιτονίνη
4. Όλα τα παρακάτω προκαλούν υπερφωσφοραιμία εκτός από:
 - A. Η ραβδομυόλυση
 - B. Τα διφωσφονικά
 - C. Η μεταβολική αλκάλωση
 - D. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
 - E. Η νεφρική ανεπάρκεια
5. Από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθείς οι:
 - A. Το μαγνήσιο επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς εσπειροφαμένο σωληνάριο
 - B. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την επαναρρόφηση μαγνησίου
 - C. Η μεταβολική αλκάλωση αυξάνει την επαναρρόφηση μαγνησίου
 - D. Η υποκαλιαιμία η αυξάνει την επαναρρόφηση μαγνησίου
 - E. Στη νεφρική ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση της απέκκριση μαγνησίου στα ούρα

6. Η υπερμαγνησιαιμία μπορεί να εκδηλωθεί με:
- A. Βραδυκαρδία
 - B. Υπόταση
 - C. Ζωηρά τενόντια αντανακλαστικά
 - D. Διεύρυνση του QRS διαστήματος στο ΗΚΓ
 - E. Διαρροϊκό σύνδρομο
7. Όλα τα παρακάτω είναι αίτια υπερμαγνησιαιμίας εκτός από:
- A. Υποπαραθυροειδισμός
 - B. Νεφρική ανεπάρκεια
 - C. Καθαρτικά και αντιόξεινα που περιέχουν μαγνήσιο
 - D. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
 - E. Λίθιο
8. Όλα τα παρακάτω είναι αίτια υπομαγνησιαιμίας εκτός από:
- A. Διουρητικά της αγκύλης
 - B. Θειαζίδες
 - C. Αμιλορίδη
 - D. Ωσμωτική διουρηση
 - E. Οξεία παγκρεατίτιδα
9. Από τις παρακάτω προτάσεις είναι αναληθείς οι:
- A. Η θεραπεία με σισπλατίνη προκαλεί υπερμαγνησιαιμία
 - B. Κατά τη θεραπεία της υπομαγνησιαιμίας χορηγείται φουροσεμίδη
 - C. Υπομαγνησιαιμία παρατηρείται συχνά στο σακχαρώδη διαβήτη
 - D. Το σύνδρομο Gitelman χαρακτηρίζεται από υπερκαλαιμία και υπομαγνησιαιμία
 - E. Στο hungry bone syndrome παρατηρείται συχνά υπομαγνησιαιμία
10. Όλα τα παρακάτω αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας εκτός από:
- A. Νυσταγμός
 - B. Χορειοαθέτωση
 - C. Κολπική μαρμαρυγή
 - D. Ψύχωση
 - E. Νωθρά τενόντια αντανακλαστικά
11. Από τις παρακάτω προτάσεις είναι αναληθείς οι:
- A. Τα επίπεδα μαγνησίου ορού αποτελούν αξιόπιστο δείκτη των ολικών σωματικών αποθεμάτων

- B. Τα επίπεδα μαγνησίου χαρακτηρίζονται από κιρκάδιο ρυθμό με υψηλότερες τιμές το πρωί
- Γ. Η υπομαγνησιαιμία είναι συχνή στον χρόνιο αλκοολισμό
- Δ. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας εμφανίζονται σε επίπεδα μαγνησίου < 1.2 mg/dl
- E. Η υπομαγνησιαιμία συνοδεύται από υπερασβεστιαιμία

Απαντήσεις

1. Γ., E., 2. E., 3. Γ., E., 4. Γ., Δ., 5. Γ., 6. A., B., Δ., 7. A., 8. Γ., 9. A., B., Δ., 10. E., 11. B., Δ.