

ΙΣΟΖΥΓΙΟ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Μαρία Σμυρλή

Ειδικευόμενη Νεφρολογικού Τμήματος «Αντώνιος Γ. Μπίλλης» Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΑ ΤΕΠ?



The Journal of Emergency Medicine, Vol. 23, No. 4, pp. 395-400, 2002
Copyright © 2002 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0736-4679/02 \$-see front matter

PII S0736-4679(02)00578-4



**Clinical Laboratory
in Emergency Medicine**

SERUM PHOSPHATE ABNORMALITIES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Joseph R. Shiber, MD* and Amal Mattu, MD†

*Department of Emergency Medicine, East Carolina University Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina and †Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, University of Maryland School of Medicine at Baltimore, Baltimore, Maryland

Reprint Address: Joseph R. Shiber, MD, Department of Emergency Medicine, East Carolina University, School of Medicine, 600 Moye Blvd., Greenville, NC 27858-4354

Επίπεδα φωσφόρου πρέπει να μετρούνται σε ασθενείς μ ένα απ' τα παρακάτω κριτήρια:

- ✓ Άτομα υψηλού κινδύνου είτε για υποφωσφαταιμία (COPD, αλκοολικοί, DKA) είτε για υπερφωσφαταιμία (XNN, κακοήθεια)
- ✓ 2. Γνωστές διαταραχές σε κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο
- ✓ 3. Κλινικές καταστάσεις που πιθανόν οφείλονται σε μη φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου

We are collecting demographic (e.g. age) and clinical (e.g. comorbidities) characteristics identified from literature review as potential explanatory variables of an abnormal serum level. Predictive models of a positive test result will be derived from logistic regressions. **Results:** We have evaluated 143 patients. ED prevalence rates of hypo- and hyper-calcemia (10.1% and 4,3%), hypo- and hyper-magnesemia (13.0% and 7,2%), hypo- and hyper-phosphatemia (9.5% and 13,9%) were similar to those reported in literature. Preliminary bivariate analysis ($p < 0.05$) have shown that, for patients who had serum Ca/Mg/P levels prescribed, one in four complained of weakness, one in five complained of abdominal pain and one in five presented on physical examination an abnormal mental status. Acute and chronic renal failure appears to be a strong predictor of anomalies of any of those electrolytes. Neoplasia, metastasis, hallucinations, bone pain and confusion are more specifically associated with hypercalcemia. Use of corticosteroids is associated with hypocalcemia. **Conclusion:** Our bivariate analyses have identified potential risk factors of abnormal Ca/Mg/P results. Multivariate logistic regressions will be conducted on the complete planned cohort to further test these preliminary results.

Ετήσια δαπάνη 4000000\$!

Calcium, magnesium and phosphorus dosing: impacts and relevance in the emergency department. Lapointe et al. CJEM, Volume 19, May 2017 p. S104

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

- Φώσφορος- “ο φέρων φως” (πλανήτης Αφροδίτη)
- Ανακαλύφθηκε το 1669 από τον αλχημιστή Μπραντ που αναζητώντας την φιλοσοφική λίθο έλαβε δια ξηράς απόσταξης από υπολείμματα ούρων, μια ουσία η οποία παρουσίαζε την περίεργη ιδιότητα να εκπέμπει φως στο σκοτάδι.

	1
1	¹ H
2	³ Li
3	¹¹ Na
4	¹⁹ K
5	³⁷ Rb
6	⁵⁵ Cs
7	⁸⁷ Fr

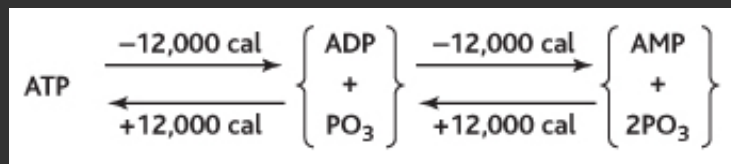
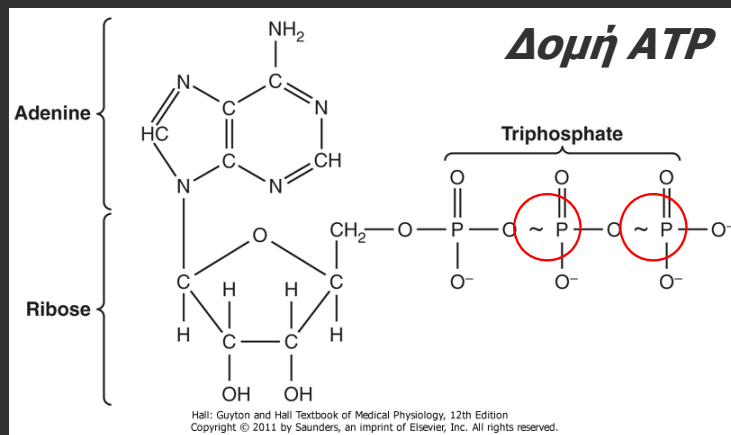
λα
α



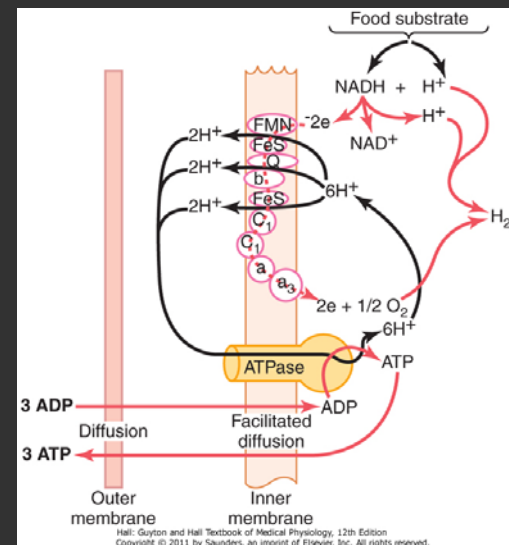
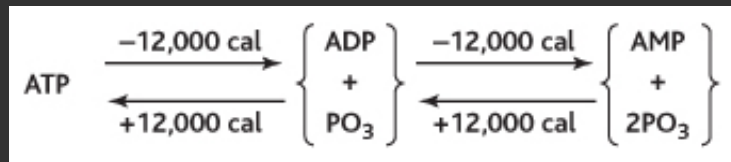
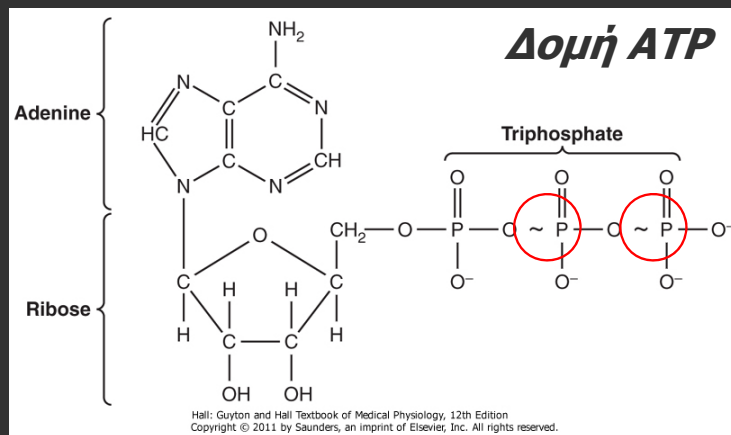
Alchemist Hennig Brand believed that he could distill gold from human urine. After stockpiling 1,500 gallons of the liquid and boiling it, he discovered phosphorus.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

- ♦ Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
Φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας σε ATP και
φωσφοκρεατίνη: «ενεργειακό νόμισμα» του σώματος



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
Φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας σε ATP και
φωσφοκρεατίνη: «ενεργειακό νόμισμα» του σώματος



Παραγωγή ATP
κατά την οξειδωτική
φωσφορυλίωση στα
μιτοχόνδρια

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων

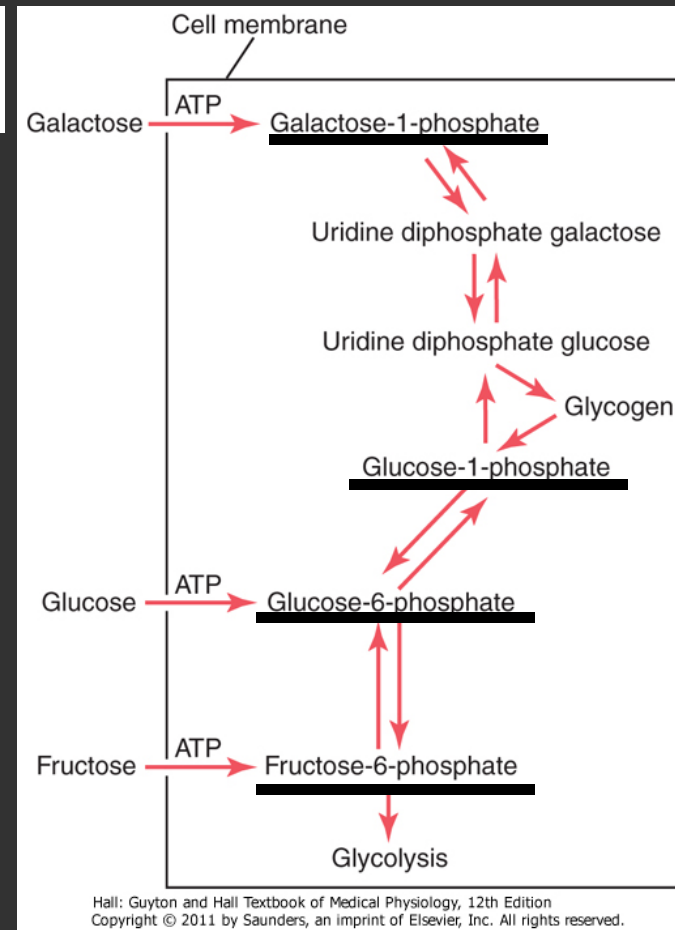


Σύνδεση γλυκόζης με φωσφορική ρίζα,
αμέσως μετά την είσοδο στα κύτταρα

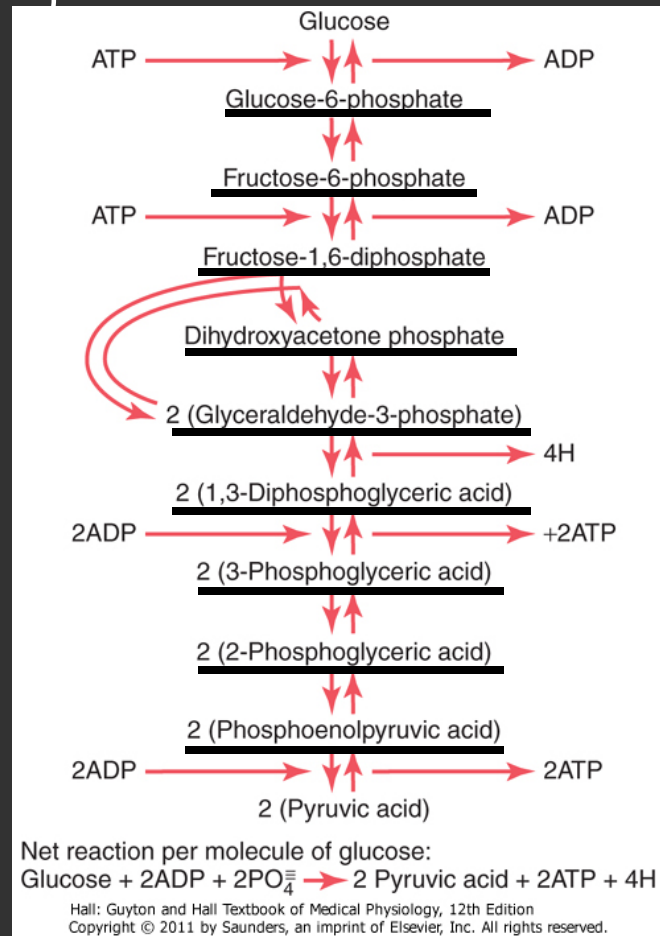
- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων



Σύνδεση όλων των απλών σακχάρων με φωσφορική ρίζα, αμέσως μετά την είσοδο στα κύτταρα



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων

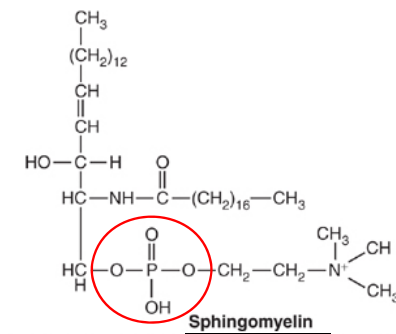
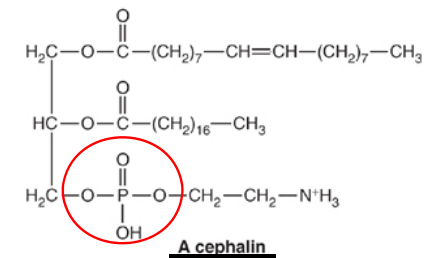
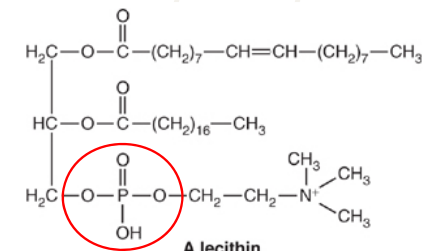


Γλυκόλυση:

Σε όλα τα βήματα τα ενδιάμεσα προϊόντα είναι φωσφορικές ενώσεις

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια

Τυπικά φωσfolιπίδια



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

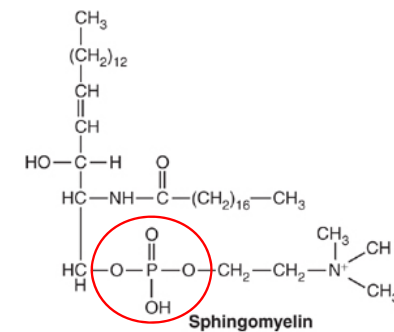
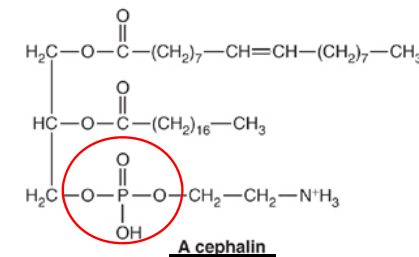
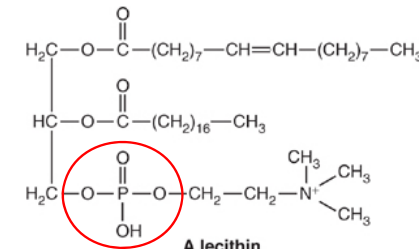
- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσφολιπίδια

- Συστατικά λιποπρωτεϊνών

- Η θρομβοπλασίνη έχει σαν κυριότερο συστατικό της μια κεφαλίνη

- Σφιγγομυελίνη στο περίβλημα μυελίνης των νευρικών ινών

Τυπικά φωσφολιπίδια



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια

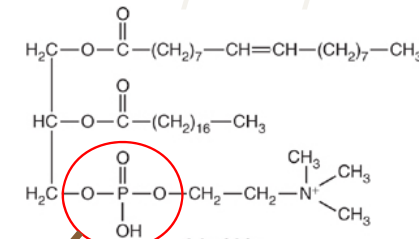
- Συστατικά λιποπρωτεϊνών

- Η θρομβοπλαστίνη έχει σαν κυριότερο συστατικό της μια κεφαλίνη

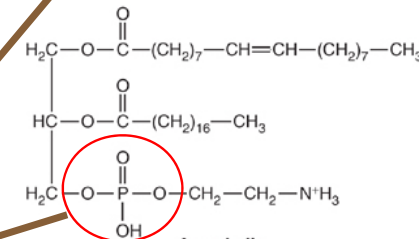
- Σφινγομυελίνη στο περίβλημα μυελίνης των νευρικών ινών

- Κύρια δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και των μεμβρανών των οργανιδίων

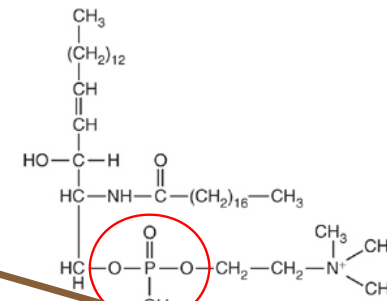
Τυπικά φωσfolιπίδια



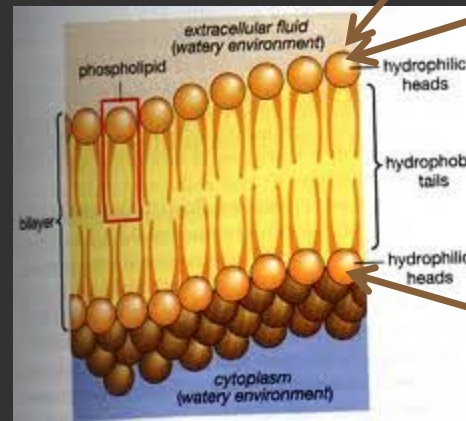
A lecithin



A cephalin

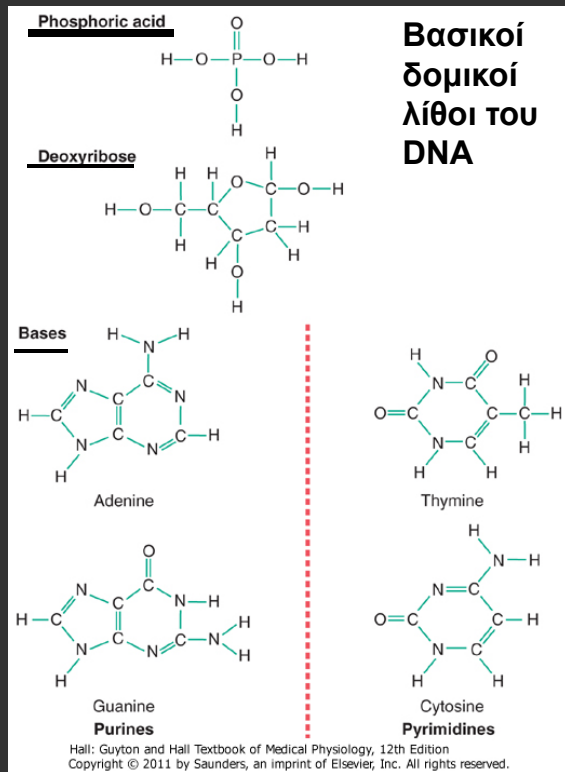


Sphingomyelin

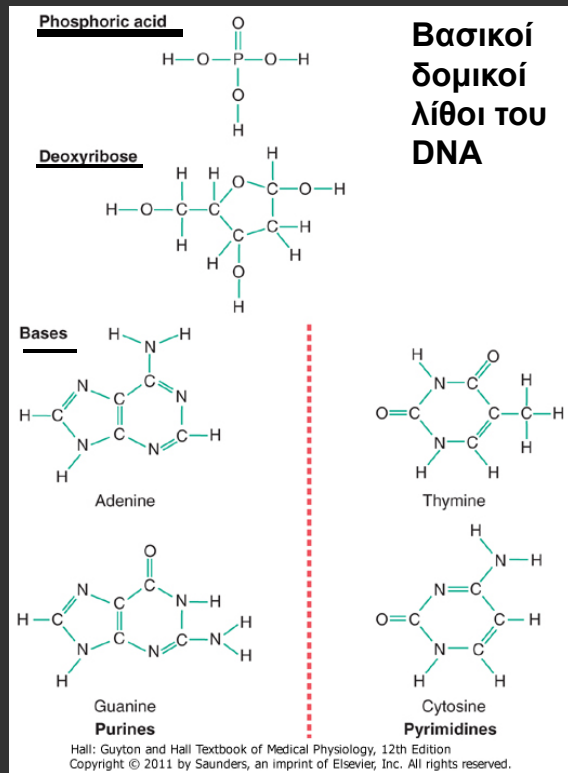


Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

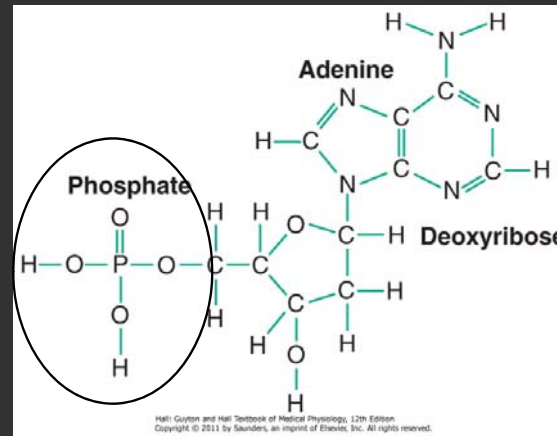
- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα

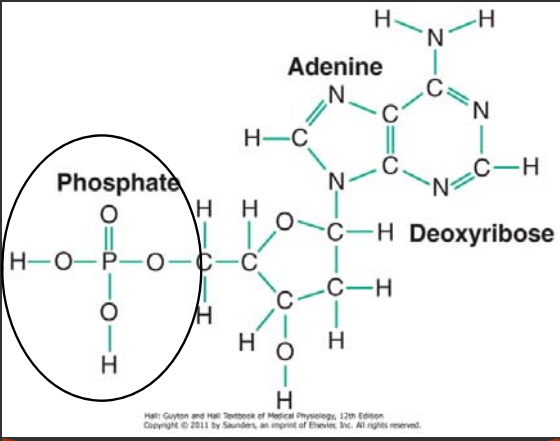
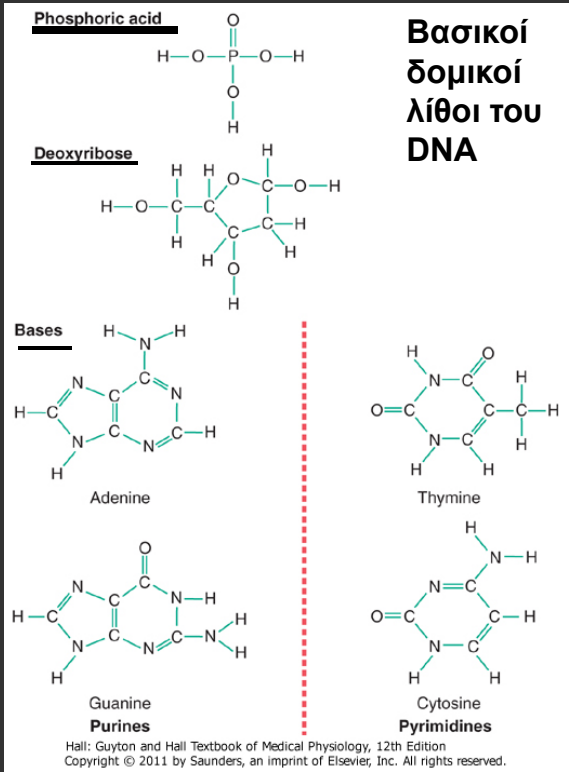


Βασικοί δομικοί λίθοι του DNA

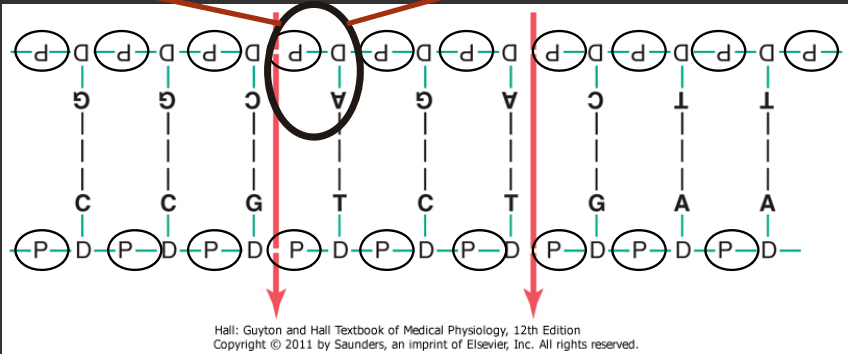


Δεοξυαδενυλικό
οξύ, ένα από τα
νουκλεοτίδια του
DNA

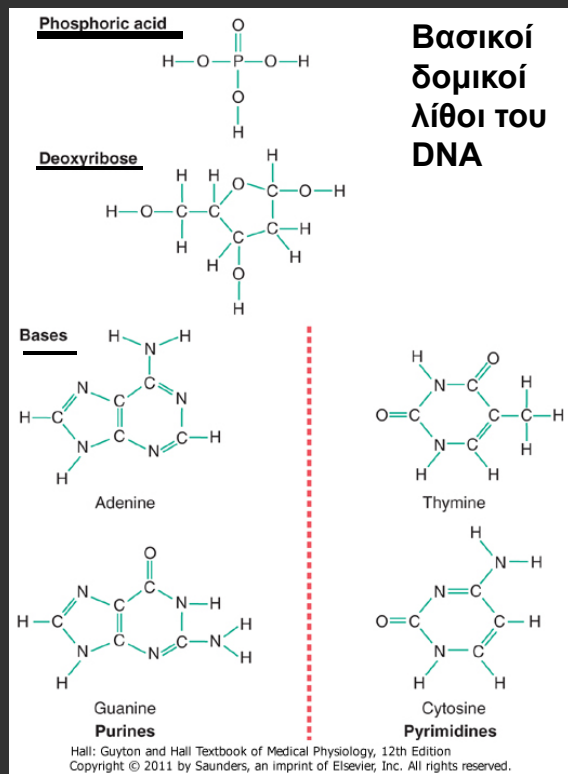
- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα



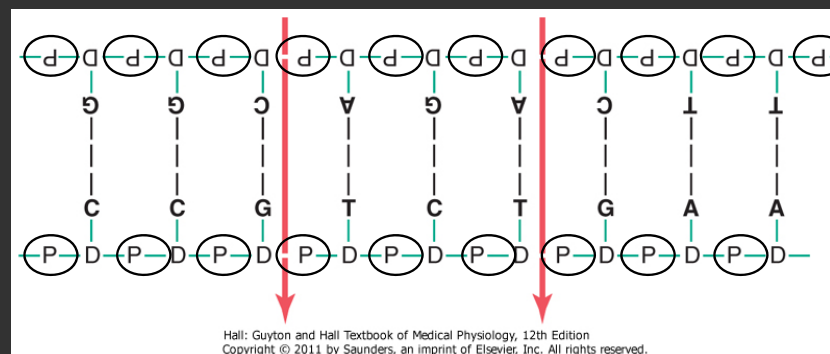
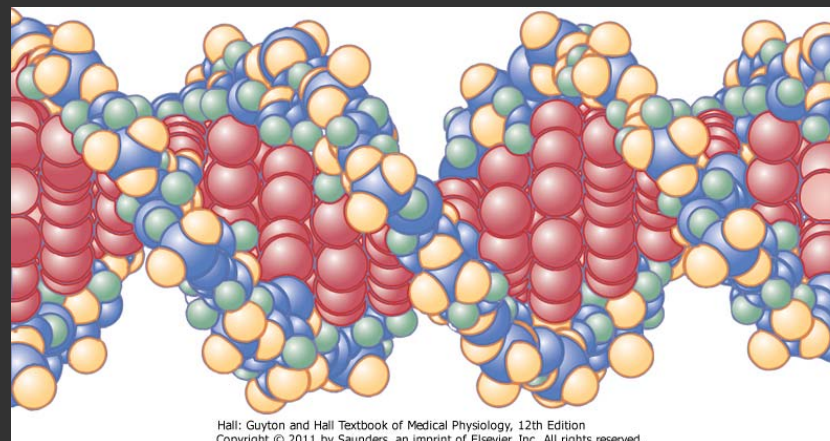
Δεοξυαδενυλικό οξύ, ένα από τα νουκλεοτίδια του DNA



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσφολιπίδια
- Πυρηνικά οξέα

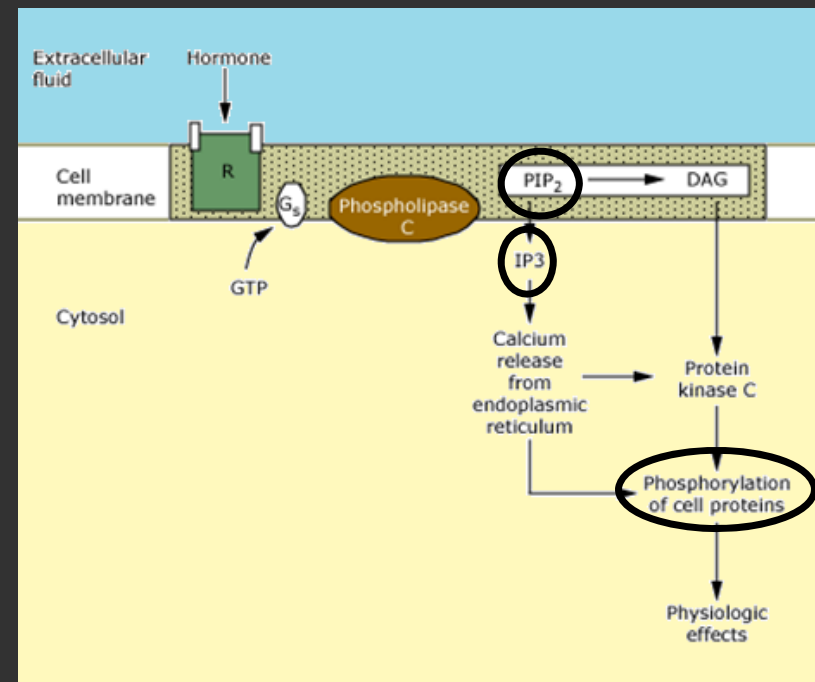
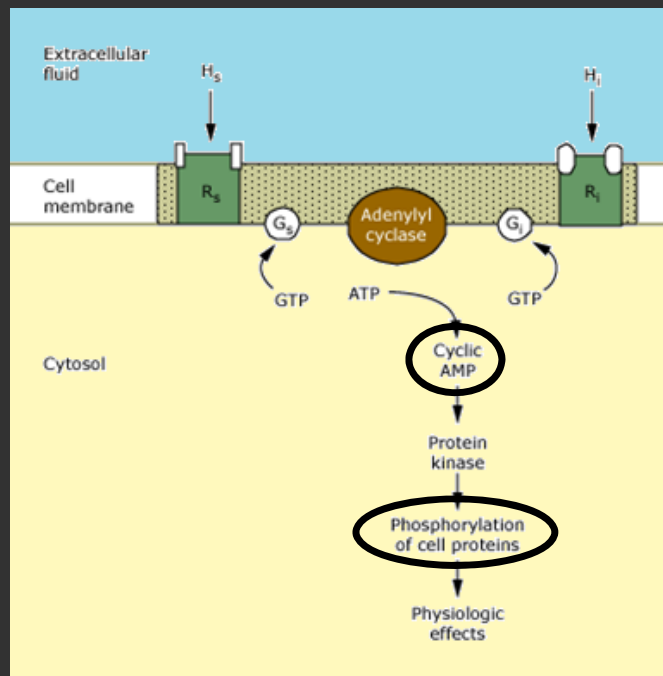


Βασικοί δομικοί λίθοι του DNA

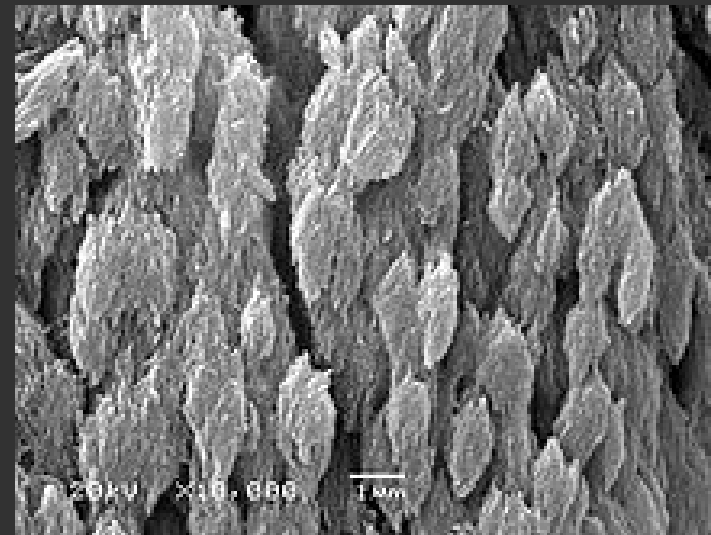
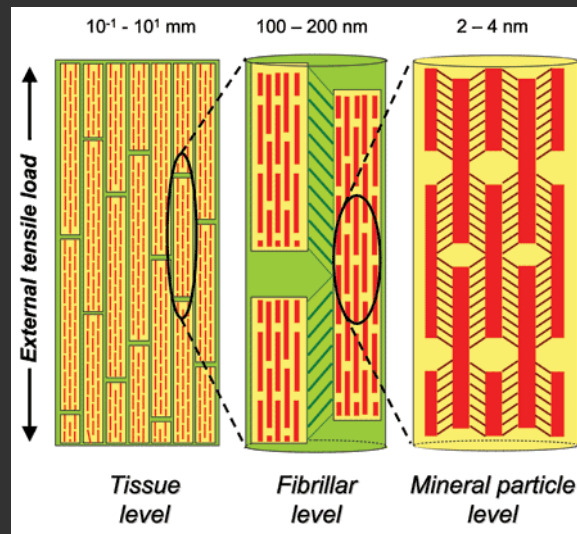


Διπλή έλিকা του
DNA

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρικής λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρ. λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρικής λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη
- Ανόργανος φωσφόρος



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρικής λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη
- Ανόργανος φωσφόρος : τροφοδοσία όλων των ανωτέρω λειτουργιών



- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρικής λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη
- Ανόργανος φωσφόρος : τροφοδοσία όλων των ανωτέρω λειτουργιών



$$K_a = 160 \text{ nmol/L}$$

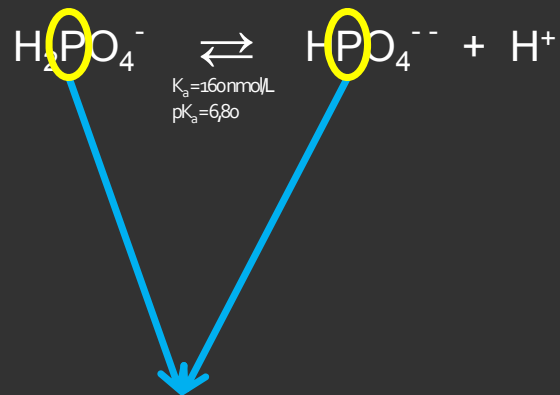
$$\text{p}K_a = 6,80$$

+

Ρυθμιστικό σύστημα (pH buffer)

- Ενδοκυττάριο (σπουδαίο)
- Ούρων (τιτλοποιημένη οξύτητα)
- Εξωκυττάριο (μικρής σημασίας)

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρ. λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη
- Ανόργανος φωσφόρος :



[Ανόργανος φωσφόρος]_{Εξωκυτ.} = 3,1 mg/dL (Φ.Τ. = 2,5 – 4,5 mg/dL)

- Παραγωγή, μεταφορά, χρησιμοποίηση, αποθήκευση ενέργειας
- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Μεταβολισμός λιπιδίων: Φωσfolιπίδια
- Πυρηνικά οξέα
- Ρύθμιση κυτταρικής λειτουργίας: μεταφορά μηνυμάτων, ενεργοποίηση ενζύμων
- Οστά: κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη
- Ανόργανος φωσφόρος εξωκυττάριος

[Ανόργανος φωσφόρος]_{Εξωκυτ.} = 3,1 mg/dL (Φ.Τ. = 2,5 – 4,5 mg/dL)

▪ 25%



▪ 30% Σύμπλοκος ($\text{Ca}^{++} \text{HPO}_4^{--}$, $\text{Mg}^{++} \text{HPO}_4^{--}$, $\text{Na}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$)

▪ 45% Ελεύθερος (Ιονισμένος, H_2PO_4^- και HPO_4^{--})

Διηθήσιμος

Ολικός φωσφόρος σώματος : 1% Σ.Β. ~ 700 gr

- 85% στα οστά (~ 600 gr) ως κρυσταλλικό άλας
- 14% στους μύες και στα σπλάχνα (~ 98 gr)
κυρίως οργανικός στις κυτταρικές δομές
- < 1% στο εξωκυττάριο υγρό (~ 1,5 gr)
~ 2/3 οργανικός
~ 1/3 ανόργανος : *μετρούμενος*

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

(ΠΡΟΣΛΗΨΗ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ-ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

- 65-70% της ποσότητας
κυρίως στο

Plant-based Sources of Phosphorus



Sesame Seeds



Cashews



Brazil Nuts



Wheat Bran



Mushrooms



Dried Beans



Almonds



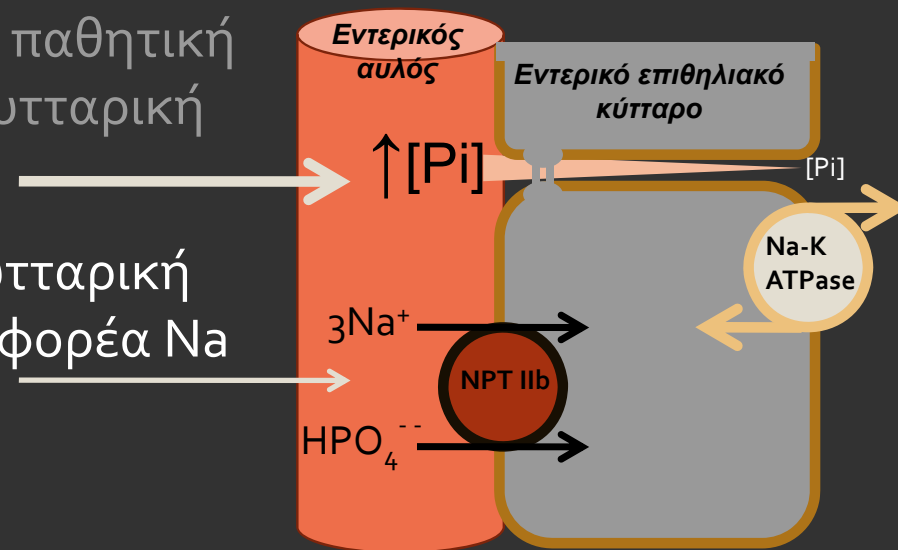
Garlic



Pumpkin Seeds

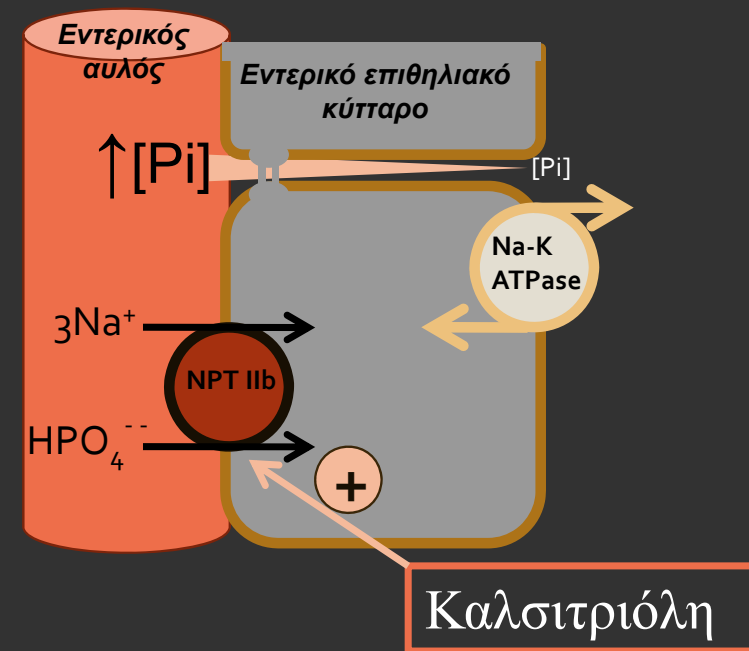
- 65-70% της προσλαμβανόμενης ποσότητας φωσφόρου απορροφάται, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα

- ♦ Απορρόφηση κυρίως με παθητική διάχυση από την παρακυτταρική οδό
- ♦ Μικρή ενεργητική διακυτταρική μεταφορά από συμμεταφορέα Na – φωσφόρου.



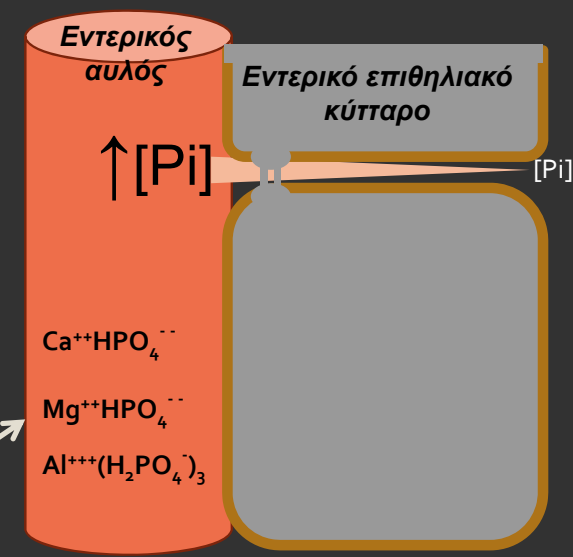
- 65-70% της προσλαμβανόμενης ποσότητας φωσφόρου απορροφάται, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα

- ♦ Απορρόφηση κυρίως με παθητική διάχυση από την παρακυτταρική οδό
- ♦ Μικρή ενεργητική διακυτταρική μεταφορά από συμμεταφορέα Na – φωσφόρου. Αυξάνεται υπό την επίδραση καλσιτριόλης



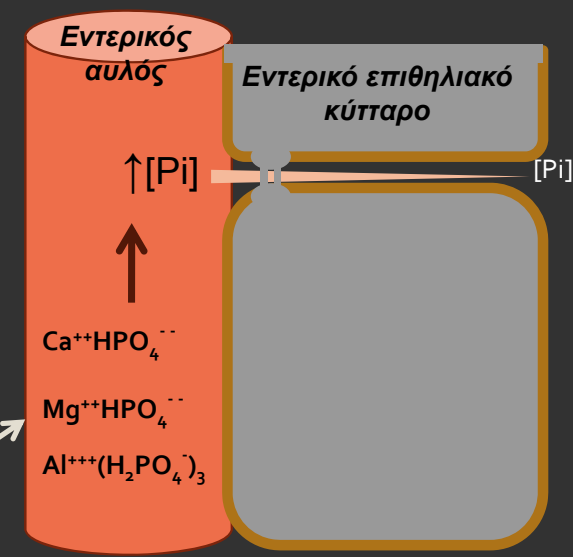
65-70% της προσλαμβανόμενης ποσότητας φωσφόρου απορροφάται, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα

- ♦ Απορρόφηση κυρίως με παθητική διάχυση από την παρακυτταρική οδό
- ♦ Μικρή ενεργητική διακυτταρική μεταφορά από συμμεταφορέα Na – φωσφόρου. Αυξάνεται υπό την επίδραση καλσιτριόλης.
- ♦ Ca^{2+} , Mg^{2+} και Al^{3+} στον εντερικό αυλό μειώνουν την απορρόφηση φωσφόρου



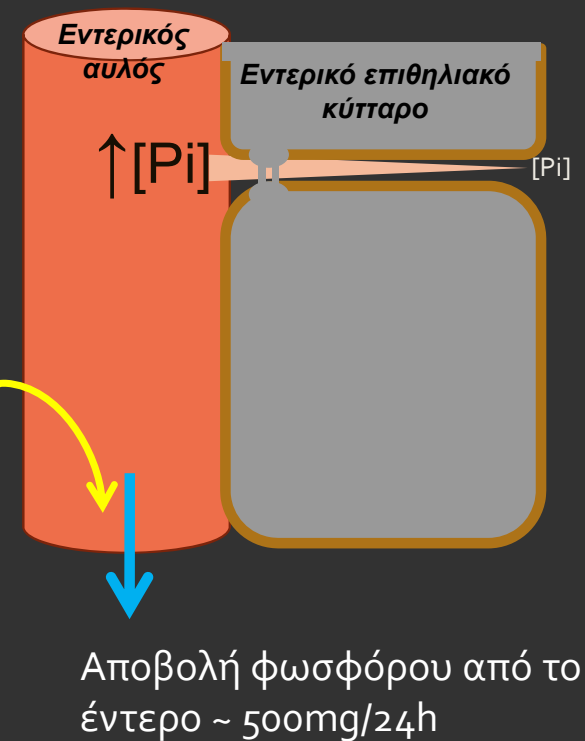
65-70% της προσλαμβανόμενης ποσότητας φωσφόρου απορροφάται, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα

- ♦ Απορρόφηση κυρίως με παθητική διάχυση από την παρακυτταρική οδό
- ♦ Μικρή ενεργητική διακυτταρική μεταφορά από συμμεταφορέα Na – φωσφόρου. Αυξάνεται υπό την επίδραση καλσιτριόλης.
- ♦ Ca^{2+} , Mg^{2+} και Al^{3+} στον εντερικό αυλό μειώνουν την απορρόφηση φωσφόρου

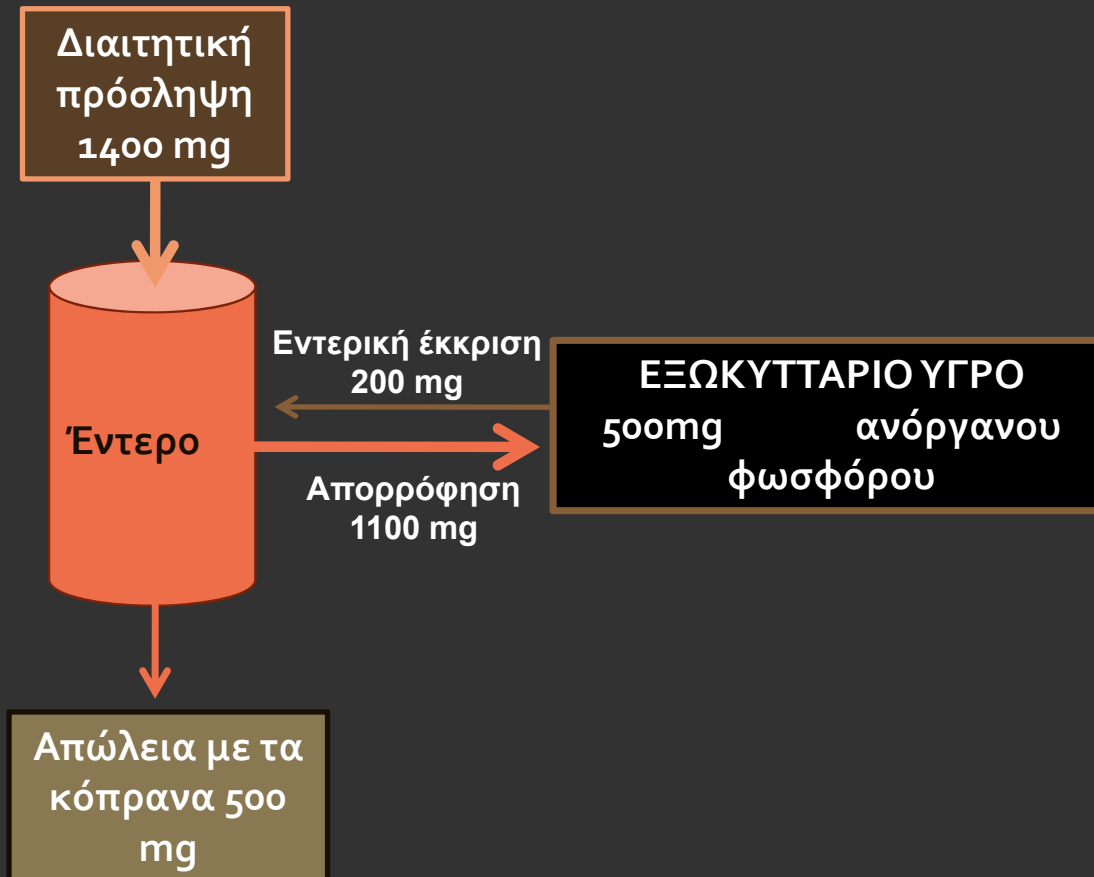


65-70% της προσλαμβανόμενης ποσότητας φωσφόρου απορροφάται, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα

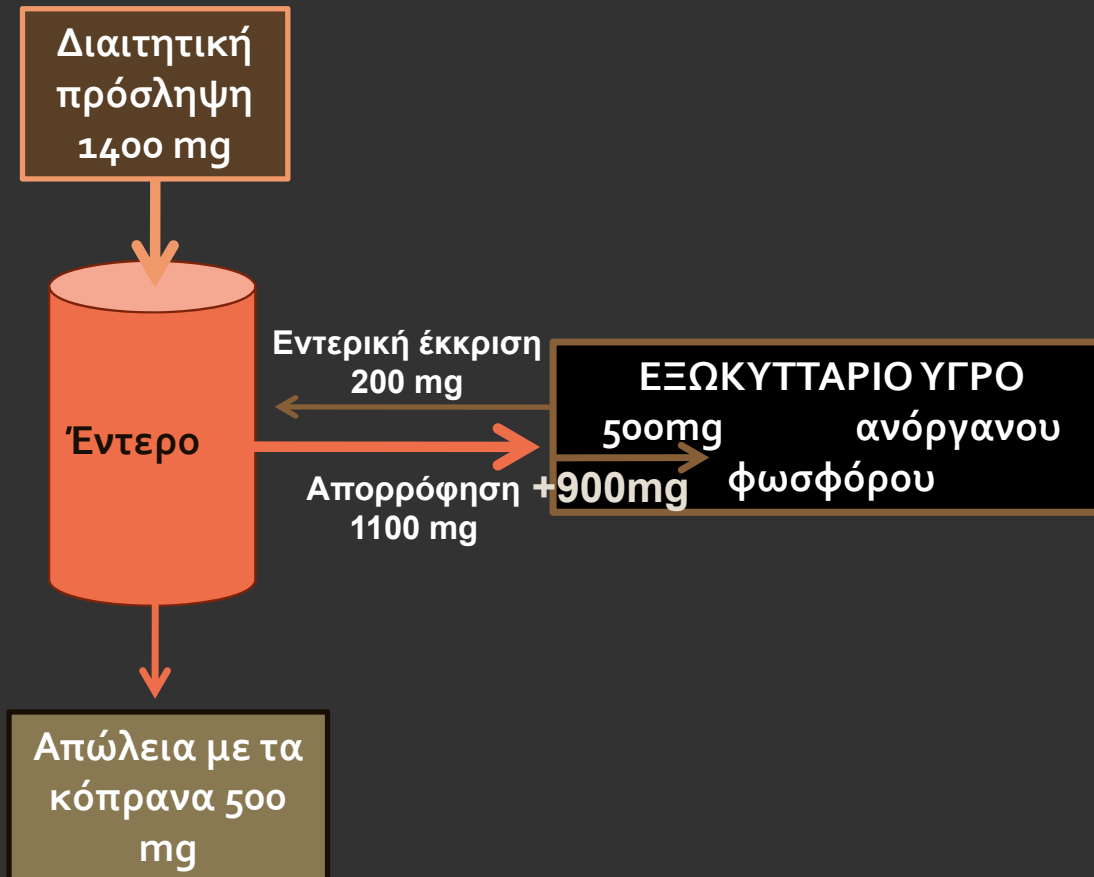
- ♦ Απορρόφηση κυρίως με παθητική διάχυση από την παρακυτταρική οδό
- ♦ Μικρή ενεργητική διακυτταρική μεταφορά από συμμεταφορέα Na – φωσφόρου. Αυξάνεται υπό την επίδραση καλσιτριόλης.
- ♦ Ca^{2+} , Mg^{2+} και Al^{3+} στον εντερικό αυλό μειώνουν την απορρόφηση φωσφόρου
- ♦ Έκκριση φωσφόρου στους πεπτικούς χυμούς ~ 200 mg/24h



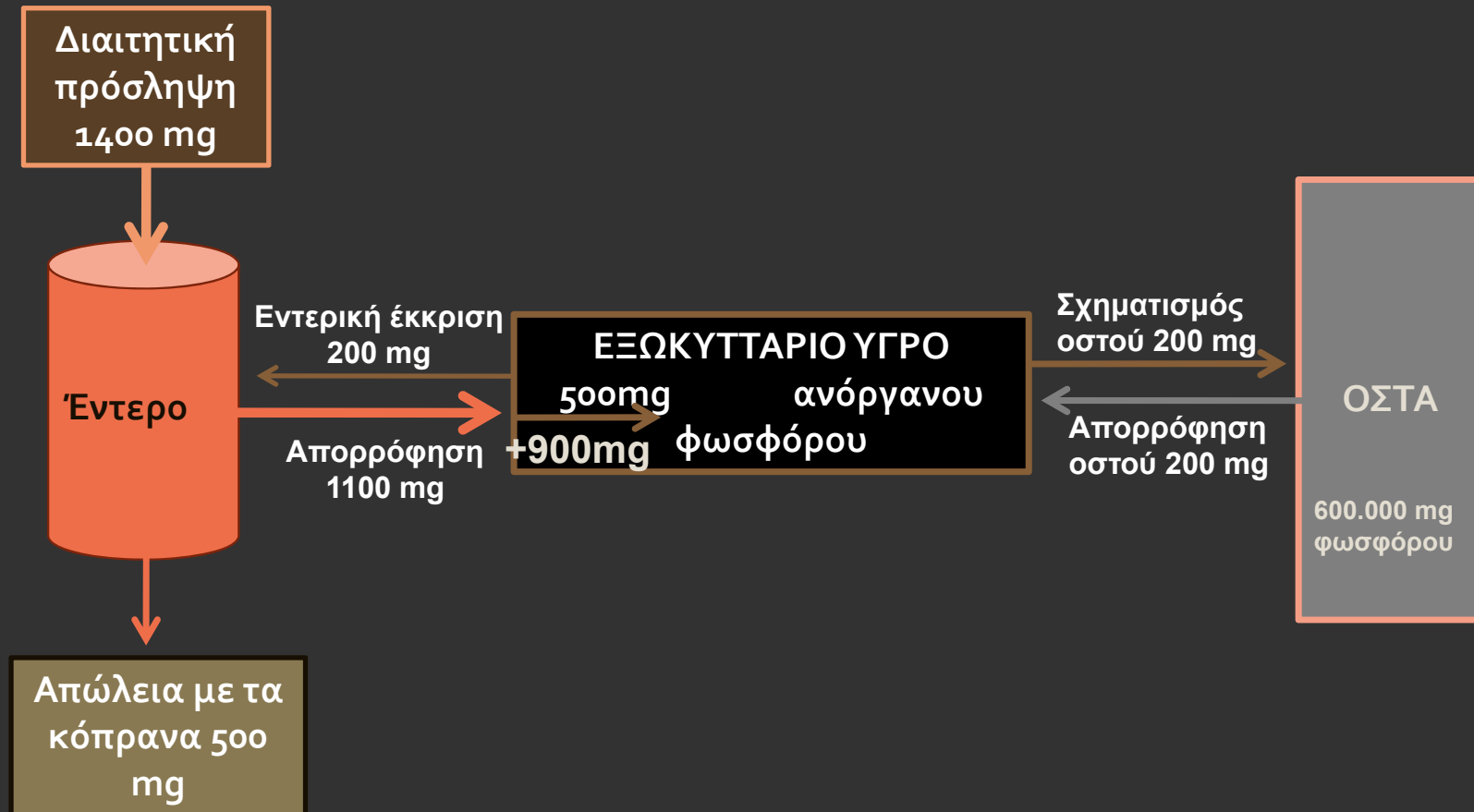
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



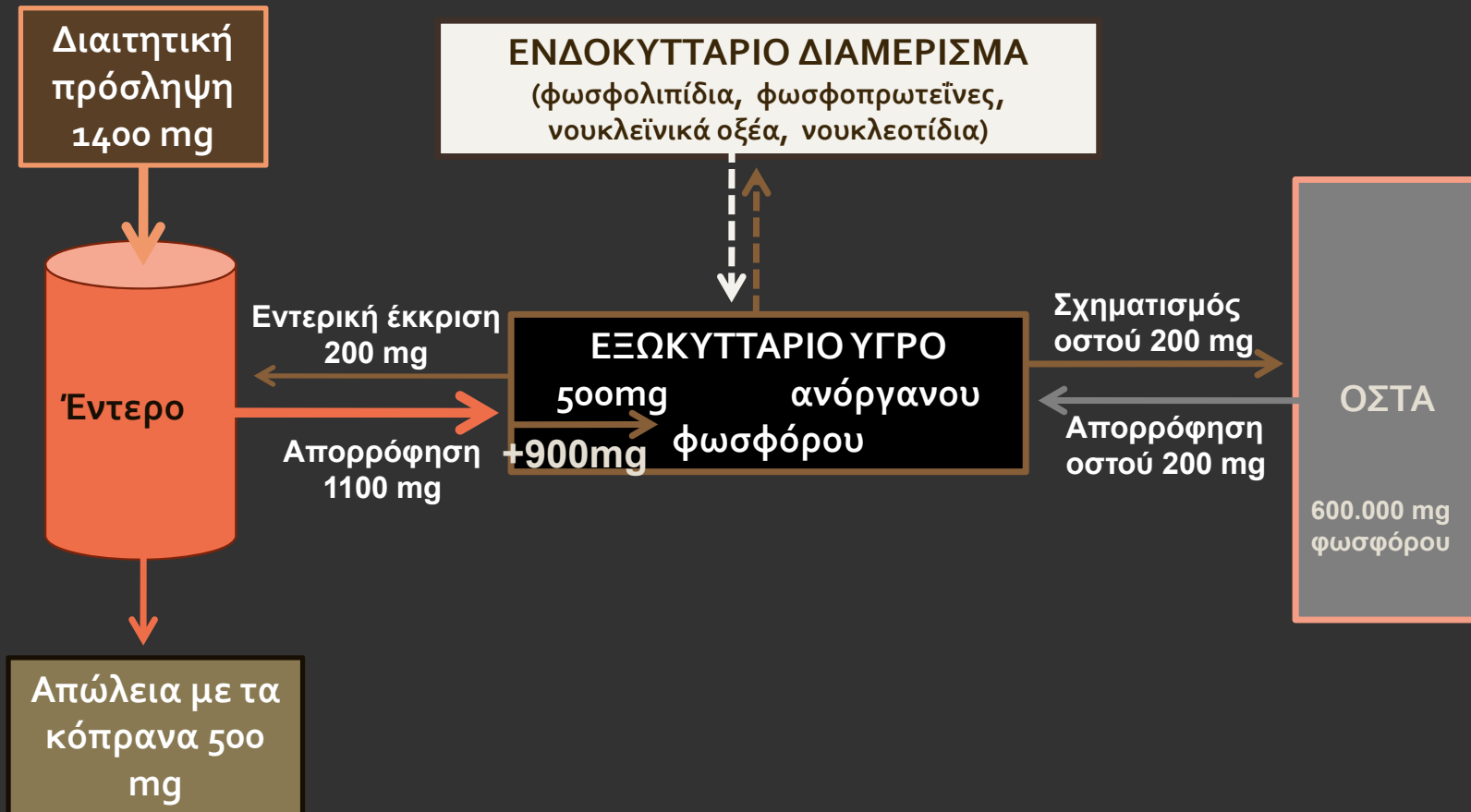
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



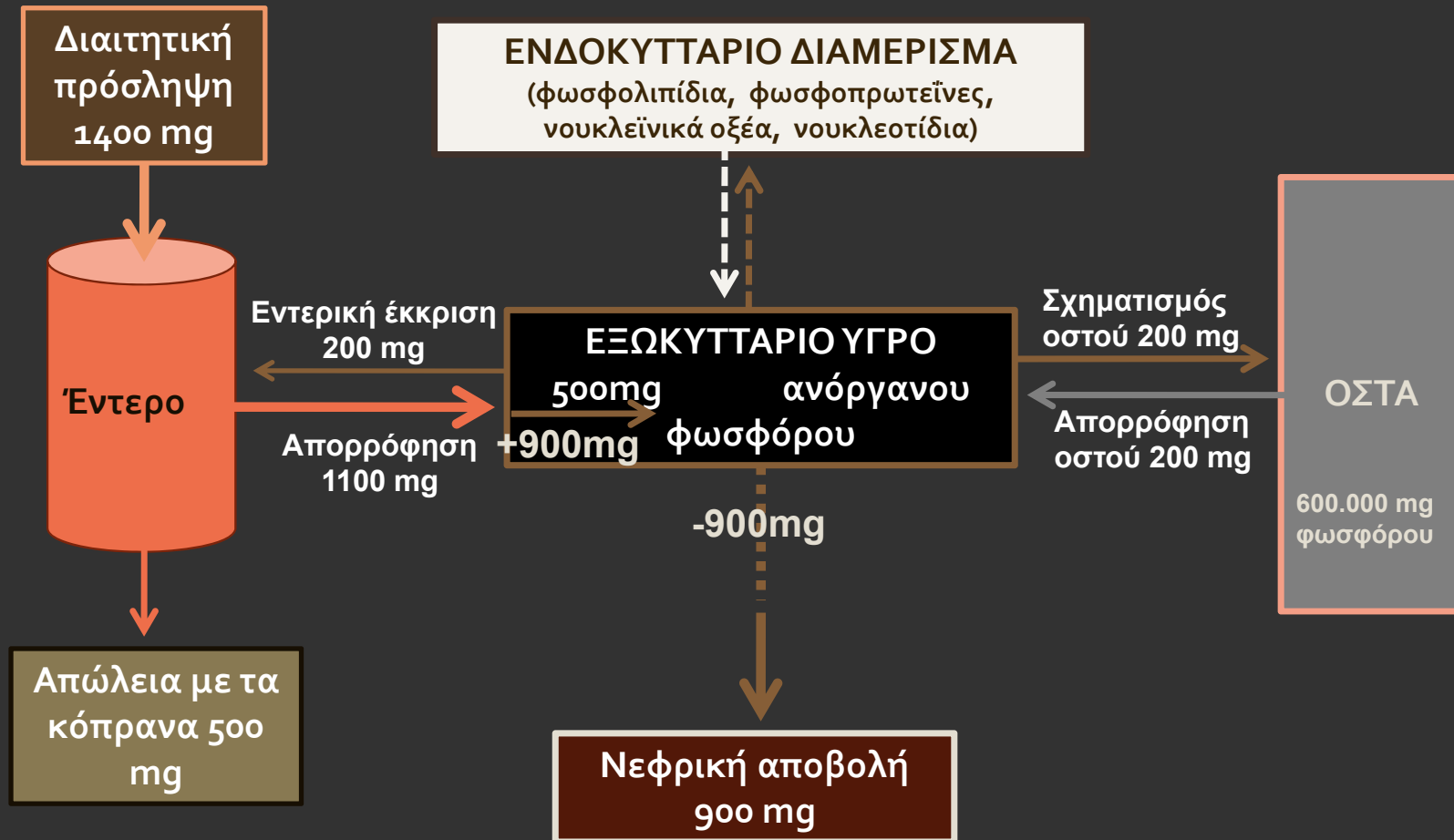
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



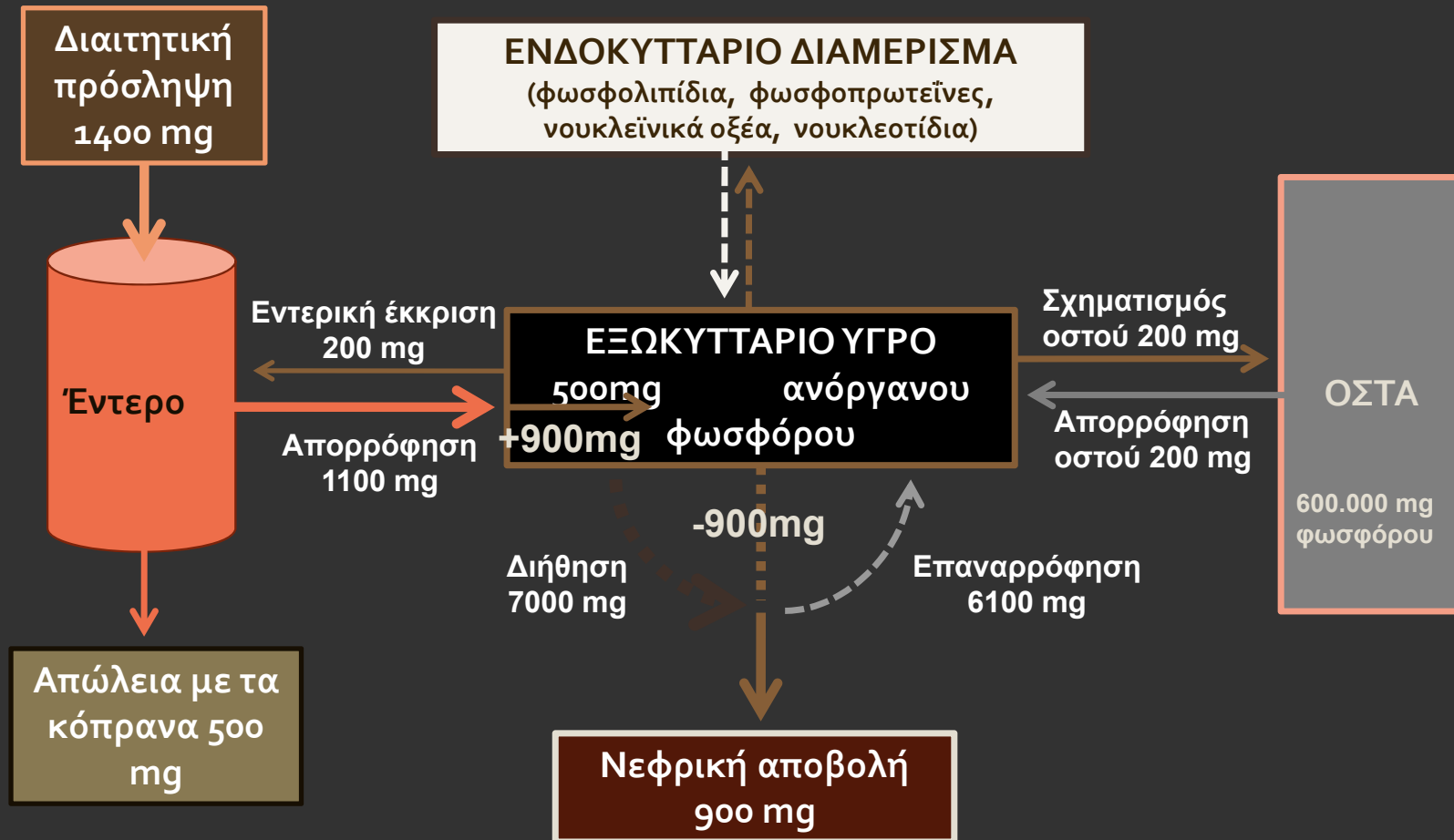
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



Ο κύριος ρυθμιστής του ισοζυγίου φωσφόρου

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

- Ο ιονισμένος και ο σύμπλοκος φωσφόρος διηθούνται ελεύθερα στο σπείραμα.

$$[Pi]_{\text{διηθήματος}} = 90\% [Pi]_{\text{πλάσματος}}$$

80-97% του διηθούμενου
φωσφόρου επαναρροφάται από
τα **νεφρικά σωληνάκια**

20-3% του διηθούμενου
φωσφόρου **αποβάλλεται στα
ούρα**

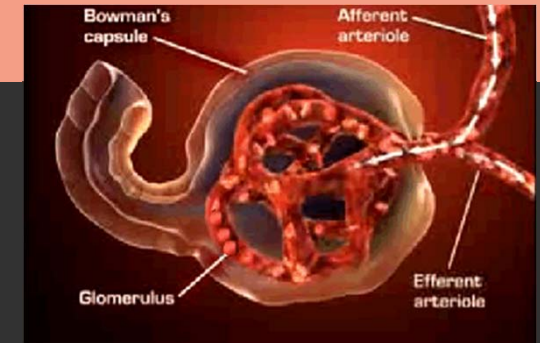
Διαχείριση φωσφόρου από τους νεφρούς

Συνεισφορά των ιδιαίτερων τμημάτων του νεφρώνα στη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου

Τμήμα νεφρώνα	Κλασματική Επαναρρόφηση (%)	Μηχανισμός κυτταρικής μεταφοράς
Εγγύς σωληνάριο	80	Ενεργητική, διακυτταρική
Λεπτά ανιόντα και κατιόντα σκέλη αγκύλης Henle	0	
Παχύ ανιόν σωληνάριο	0	
Άπω σωληνάριο/ Συνδετικό σωληνάριο	5	Ενεργητική, διακυτταρική
Αθροιστικό σωληνάριο	+/-	Άγνωστος

Brenner & Rector's THE
KIDNEY- 8th Edition

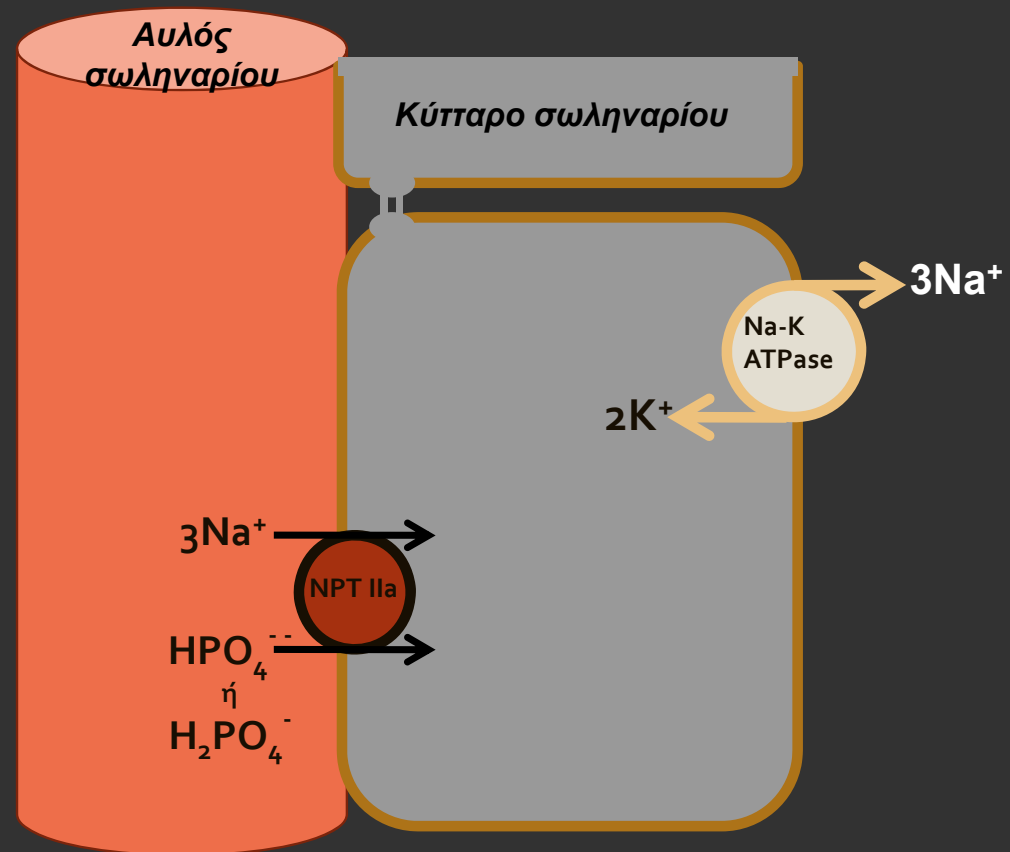
Διαχείριση φωσφόρου από τους νεφρούς



- Τα νεφρικά σωληνάρια έχουν φυσιολογικά μια μέγιστη μεταφορική ικανότητα για την επαναρρόφηση του φωσφόρου $TmP \sim 0,1 \text{ mmol/min}$
- Αν το διηθούμενο φορτίο είναι μικρότερο, όλος ο φωσφόρος επαναρροφάται. Όταν υπάρχει περισσότερος η περίσσια αποβάλλεται
- **Η αποβολή φωσφόρου από τους νεφρούς μοιάζει με μηχανισμό «υπερχείλισης»**

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

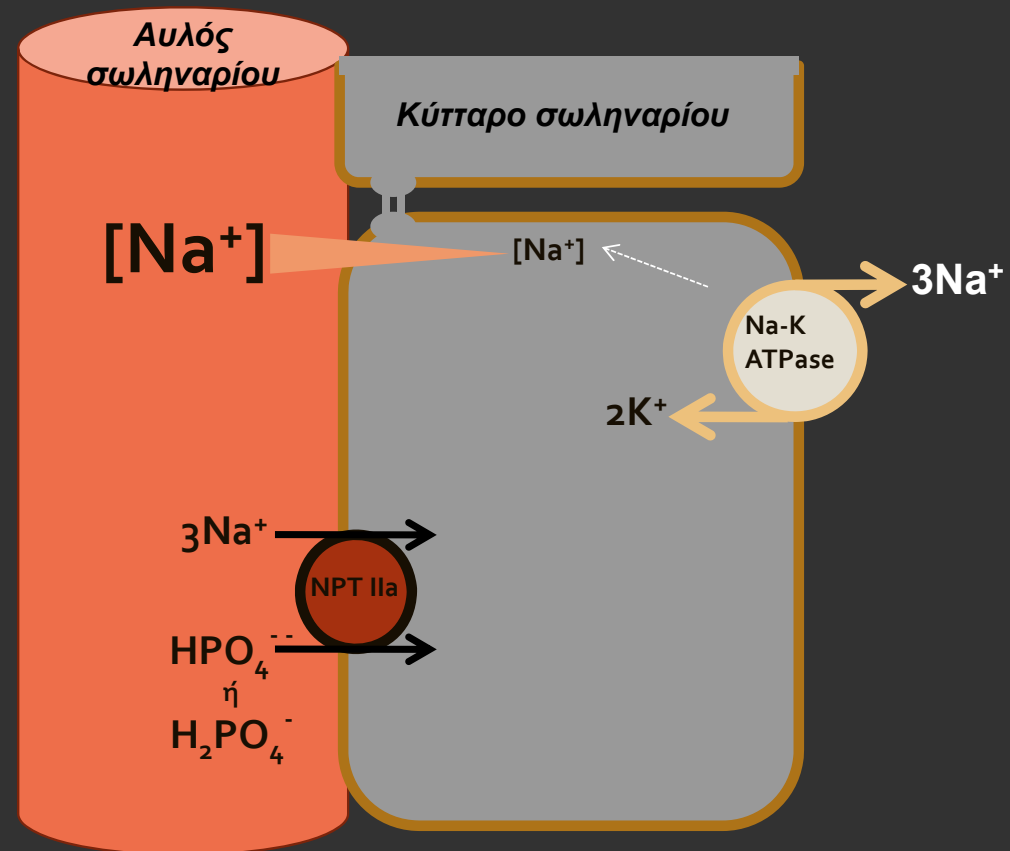
1: Είσοδος φωσφόρου μέσω του συµμεταφορέα Na-Pi τύπου IIa



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Λειτουργία του συμεταφορέα Na-Pi

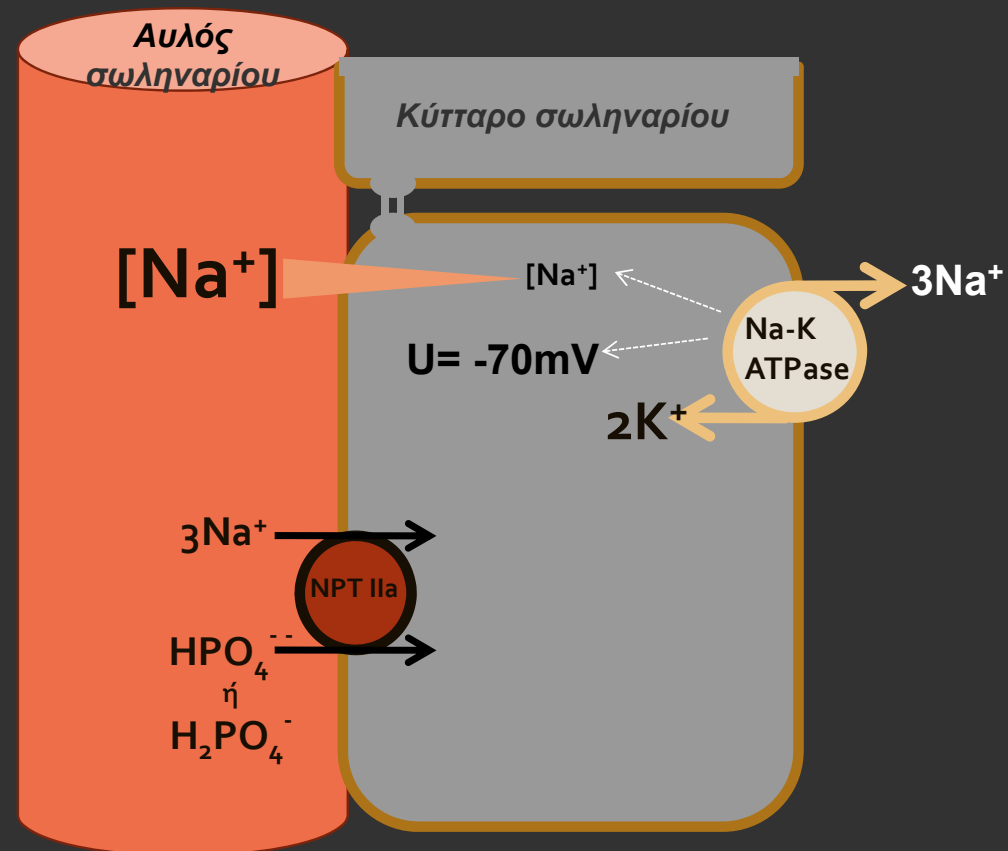
- Διαμεμβρανική κλίση $[Na^+]$



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Λειτουργία του συμμεταφορέα Na-Pi

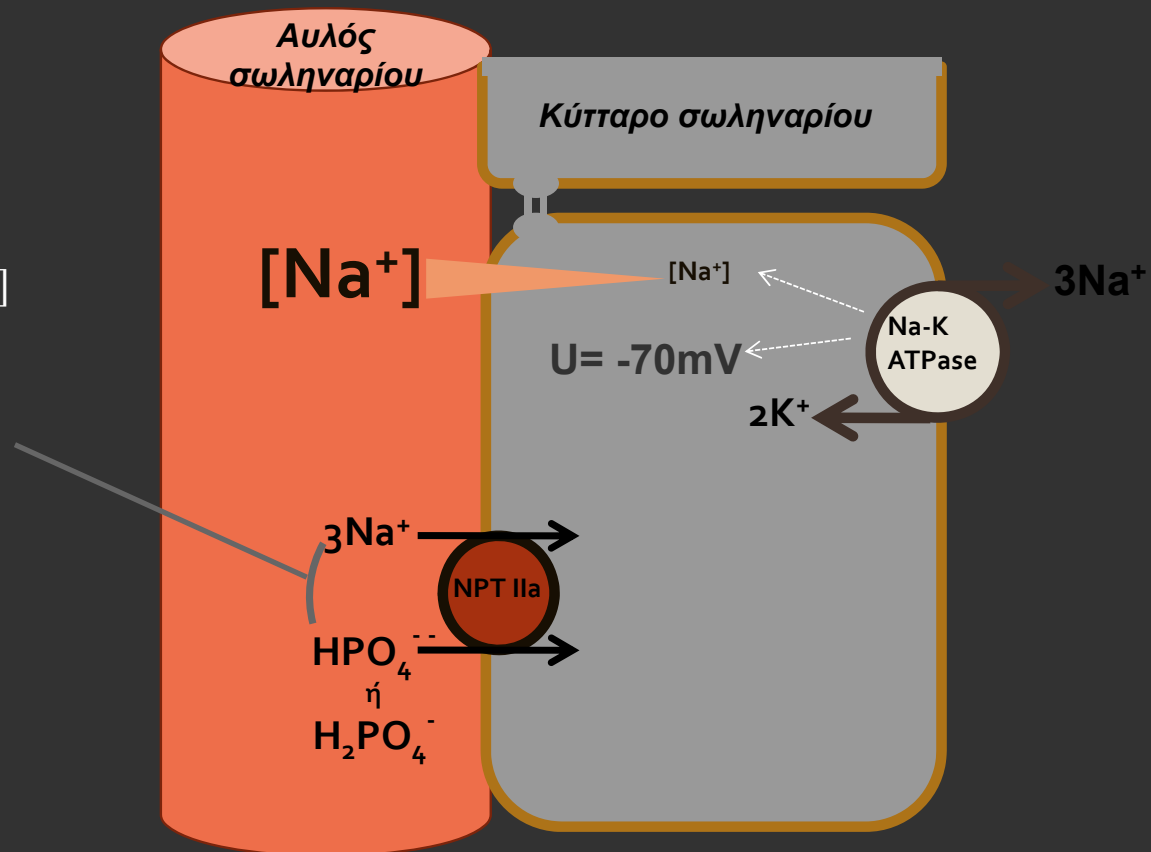
- Διαμεμβρανική κλίση $[Na^+]$
- Αρνητικό δυναμικό εντός



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Λειτουργία του συμμεταφορέα Na-Pi

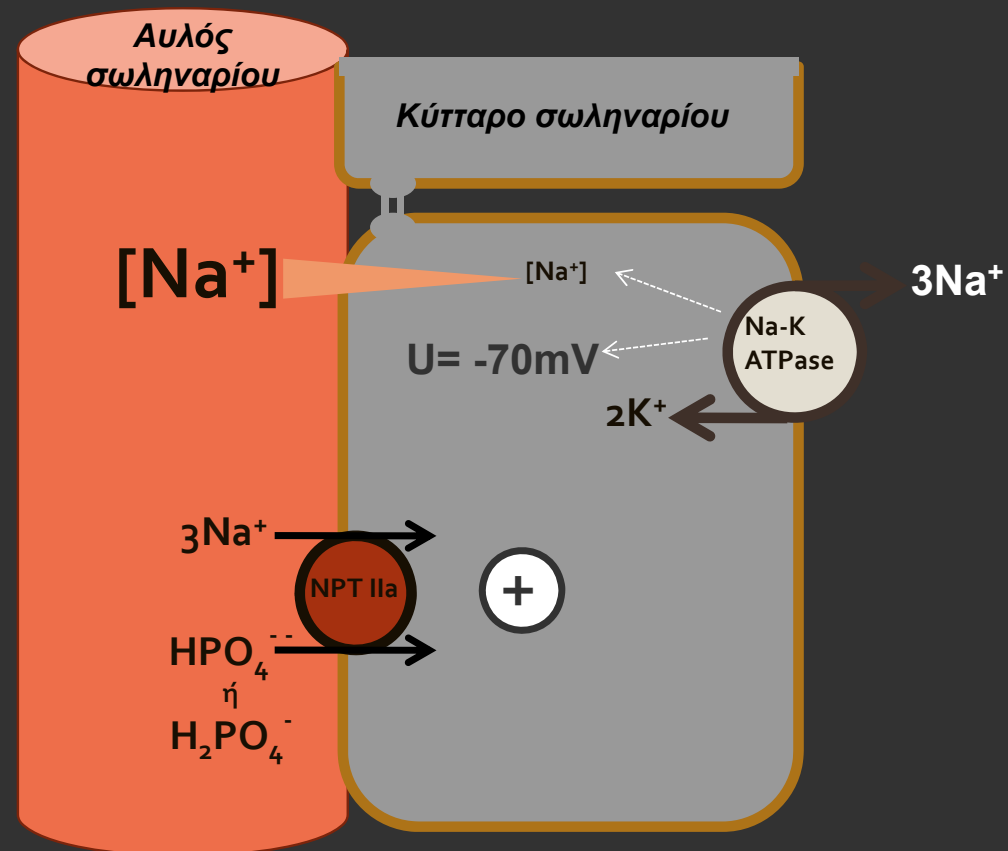
- Διαμεμβρανική κλίση $[\text{Na}^+]$
- Αρνητικό δυναμικό εντός
- Σύνδεση Na/Pi 3:1



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

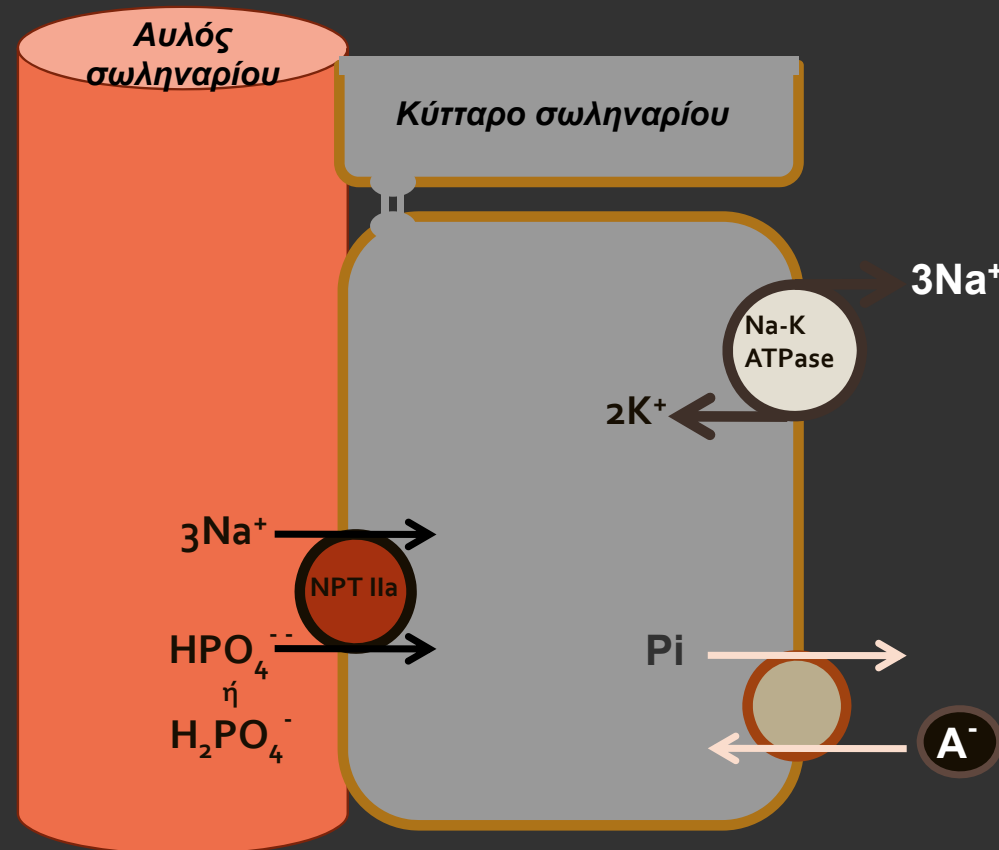
Λειτουργία του συµμεταφορέα Na-Pi

- Διαµεµβρανική κλίση $[Na^+]$
- Αρνητικό δυναµικό εντός
- Σύνδεση Na/Pi 3:1
- Μεταφορά θετικού φορτίου



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

1: Είσοδος φωσφόρου
μέσω του συμμεταφορέα
Na-Pi τύπου IIa

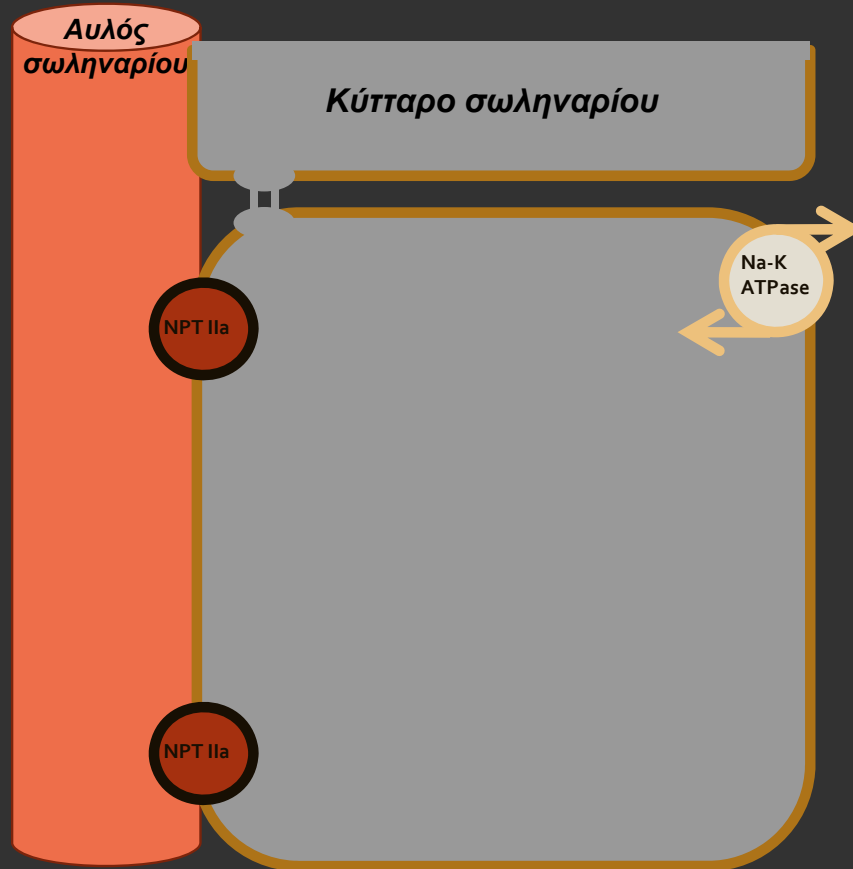


2: Έξοδος φωσφόρου μέσω
αντιμεταφορέα Pi – ανιόντων (;)

ΟΙ 3 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ ΝΑ-ΡΙ

	Τύπου I	Τύπου II			Τύπου III
		Τύπου IIa	Τύπου IIb	Τύπου IIc	
Όνομα πρωτεΐνης	NaPi-1	NaPi-2/3/4/6/7	NaPi-5		PiT-1 PiT-2
Ιστική έκφραση	Νεφρικός φλοιός, ήπαρ, εγκέφαλος	Νεφρικός φλοιός/εγγύς σωληνάριο	Λεπτό έντερο, πνεύμονες	Νεφρικός φλοιός/εγγύς σωληνάριο	Παντού, σε όλους τους ιστούς
Υποστρώματα	Φωσφόρος, Cl ⁻ , οργανικά ανιόντα	Φωσφόρος	Φωσφόρος	Φωσφόρος	Φωσφόρος
Αναλογία σύνδεσης Na ⁺ : Pi	>1	3	3	2	3
Ρύθμιση από παραθορμόνη ή διαιτητική ποσότητα P	Όχι	Παραθορμόνη και δίαιτα	Δίαιτα	Δίαιτα	Δίαιτα;

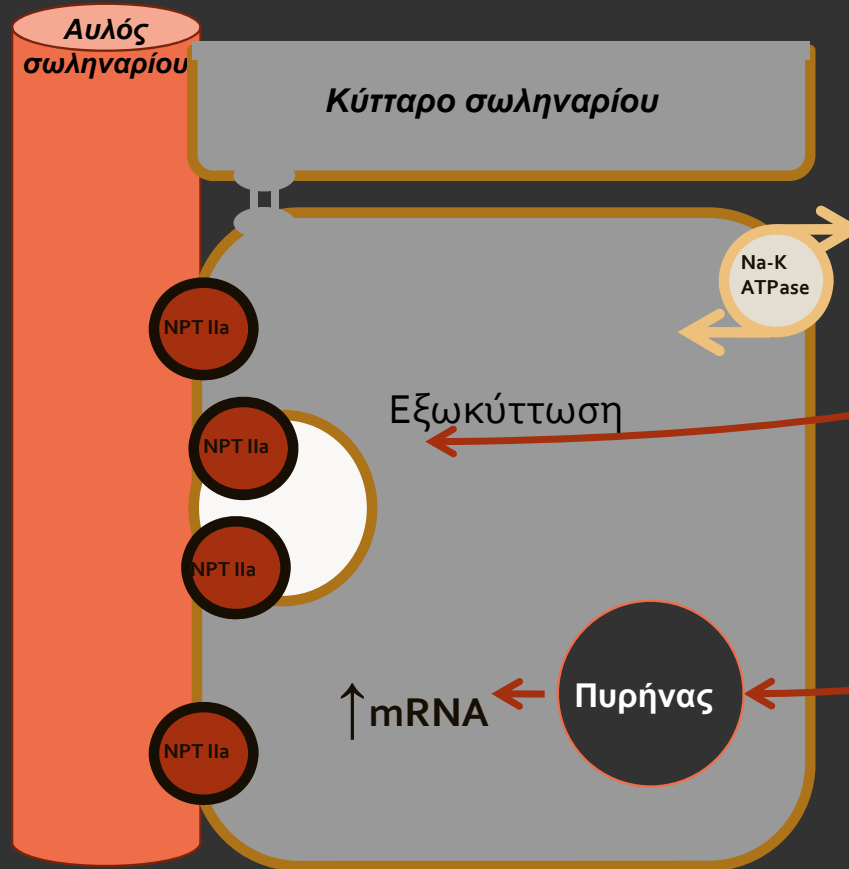
ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



Παράγοντες που αυξάνουν την επαναρρόφηση φωσφόρου:

Δίαιτα φτωχή σε φώσφορο

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



Παράγοντες που **αυξάνουν** την επαναρρόφηση φωσφόρου:

Δίαιτα φτωχή σε φώσφορο

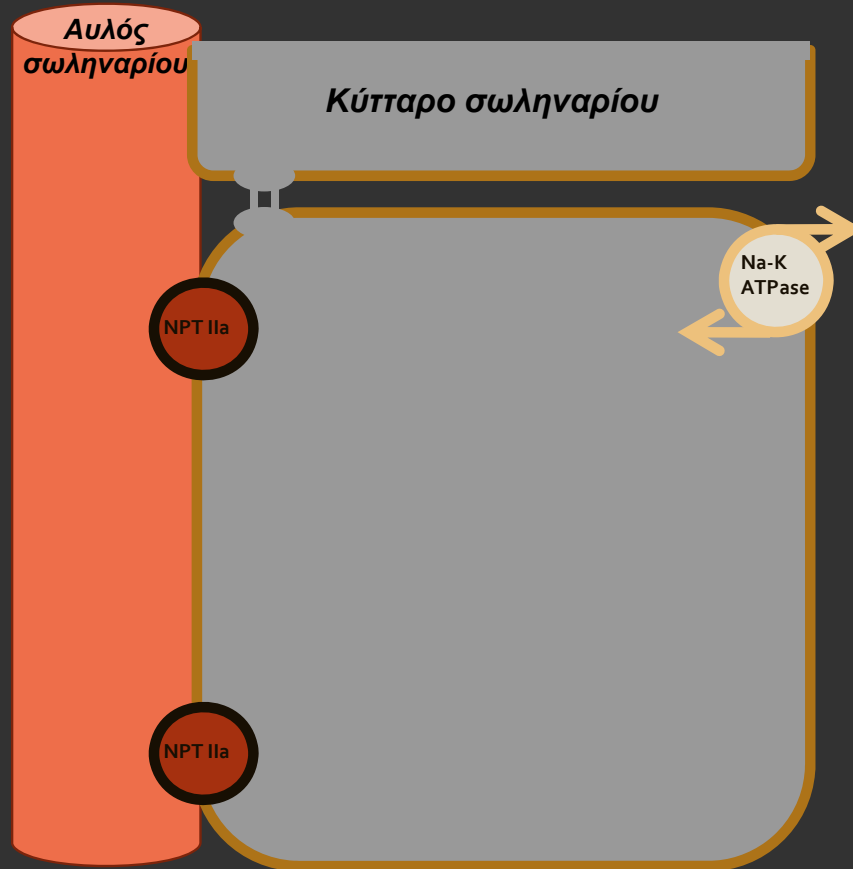
- Οξεία επίδραση

- Χρόνια επίδραση

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

Παράγοντας	Επαναρρόφηση εγγύς σωληναρίου	Επίδραση στον συμμεταφορέα $\text{Na}^+ \text{-Pi}$ τύπου IIa	Υποτιθέμενος μηχανισμός Οξύς/Χρόνιος
Οξεία υπερασβεστιαμία	↑		Ενεργοποίηση του υποδοχέα Ca
Δίαιτα φτωχή σε φώσφορο	↑	↑	Εξωκύττωση/↑mRNA
Χρόνια μεταβολική αλκάλωση	↑	↑	
Αναπνευστική αλκάλωση	↑	↑;	↓Διηθούμενου φορτίου/↑mRNA
Οξεία χορήγηση Vit. D	↑	↑	↑mRNA
Ινσουλίνη	↑		
Σταννιοκαλσίνη-1	↑	↑	

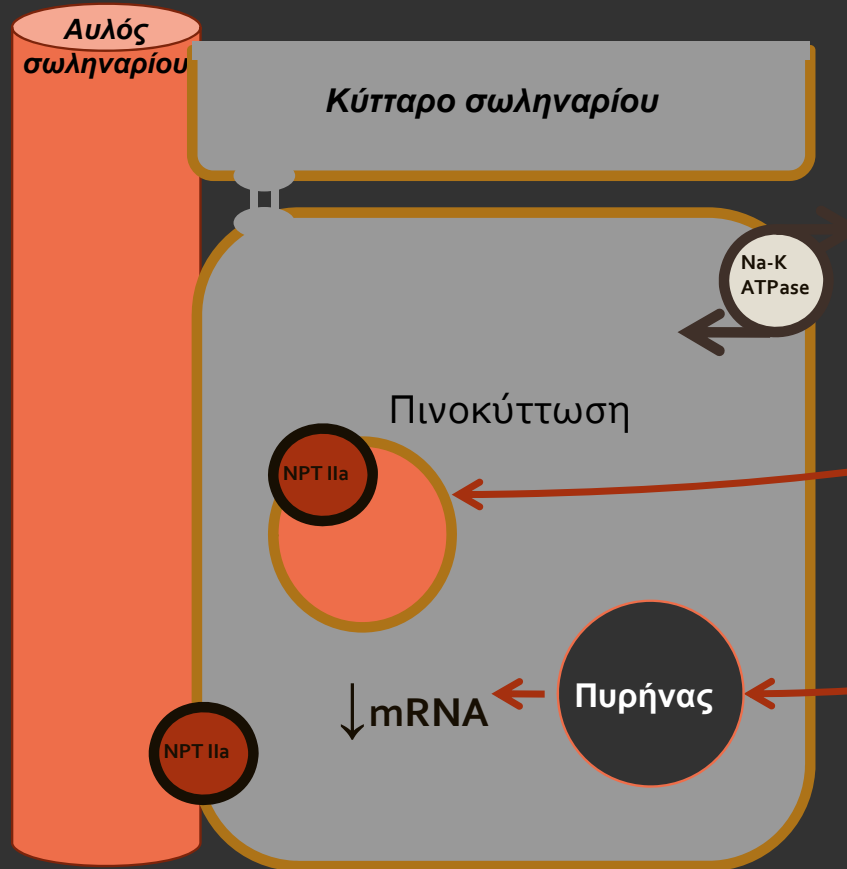
ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



Παράγοντες που **μειώνουν** την επαναρρόφηση φωσφόρου:

Δίαιτα πλούσια σε φώσφορο
Παραθορμόνη

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



Παράγοντες που **μειώνουν** την επαναρρόφηση φωσφόρου:

Δίαιτα πλούσια σε φώσφορο

Παραθορμόνη

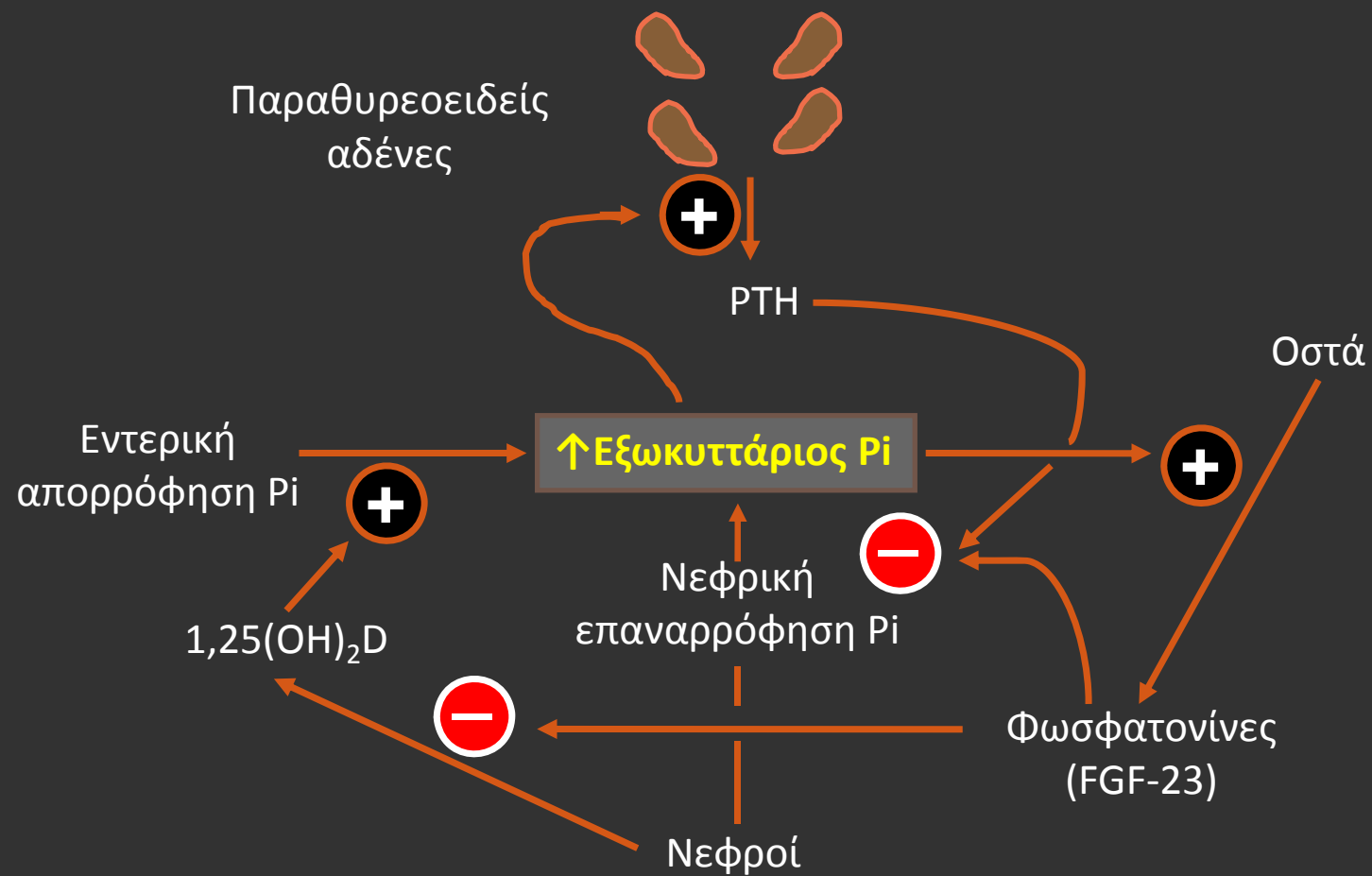
- Οξεία επίδραση

- Χρόνια επίδραση

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

Παράγοντας	Επαναρρόφηση εγγύς σωληναρίου	Επίδραση στον συμμεταφορέα $\text{Na}^+ \text{-} \text{P}_i$ τύπου IIa	Υποτιθέμενος μηχανισμός Οξύς/Χρόνιος
Διαστολή όγκου	↓		
Χρόνια υπερασβεστιαμία	↓		
Δίαιτα πλούσια σε φώσφορο	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Χρόνια μεταβολική οξέωση	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Οξεία μεταβολική αλκάλωση	↓		Αναστολή της βασικοπλάγιας ; μεταφοράς P_i
Αναπνευστική οξέωση	↓	↓i	;↓mRNA
Παραθορμόνη	↓	↓	Ενδοκύττωση/↓mRNA
Χρόνια χορήγηση Vit. D	↓	↓	↓mRNA
Ντοπαμίνη	↓		Ενδοκύττωση της α_1 υποομάδας της Na-K-ATPάσης
FGF-23	↓	↓	↓mRNA
Ακεταζολαμίδα	↓		
Θειαζίδες	↓		
Μαννιτόλη	↓		

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ (ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ)



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΥΠΟΦΩΣΦΑΙΜΙΑ

Υποφωσφαταιμία

Ορισμοί:

1. Υποφωσφαταιμία : $< 2.5 \text{ mg/dl}$ (ή 0.8 mmol/L ή 0.9 mEq/L)

ανόργανου PO_4^{3-} του ορού

2. Μέτρια υποφωσφαταιμία: $1.0\text{-}2.5 \text{ mg/dl}$

ανόργανου PO_4^{3-} του ορού

3. Σοβαρή υποφωσφαταιμία*: $< 1.0 \text{ mg/dl PO}_4^{3-}$

ανόργανου PO_4^{3-} του ορού

* Συνήθως σε νοσοκομειακούς ασθενείς

* Συχνότητα, 0,4% *

**Harvey J et al, Arch Inter Med 1988; 148: 153-155*

Υποφωσφαταιμία

Dietary Intake of Phosphorus Modulates the Circadian Rhythm in Serum Concentration of Phosphorus

Implications for the Renal Production of 1,25-Dihydroxyvitamin D

Anthony A. Portale, Bernard P. Halloran, and R. Curtis Morris, Jr.
General Clinical Research Center, Departments of Pediatrics and Medicine, University of California
and Veterans Administration Medical Center, San Francisco, California 94143

Abstract

We recently reported that in healthy men, changes in the production rate (PR) of 1,25-dihydroxyvitamin D [$1,25-(OH)_2D$] accounted for the 80% increase and the 30% decrease in its serum concentration that was induced by restriction and sup-

Introduction

The renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D [$1,25-(OH)_2D$], the most biologically active metabolite of vitamin D known, is catalyzed by 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase (1,2). It has been demonstrated that the rate of synthesis of

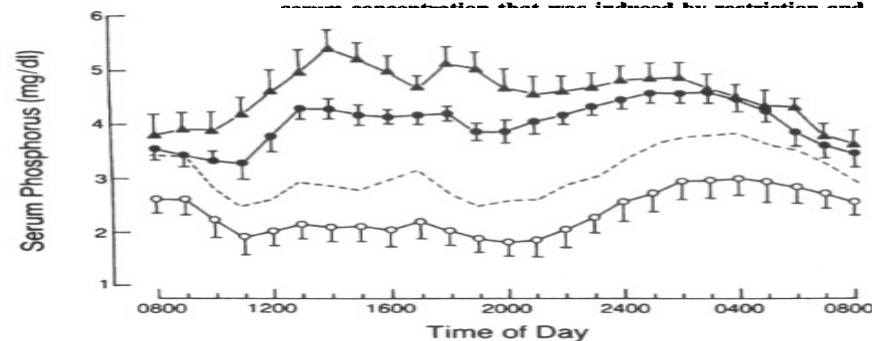


Figure 1. Effect of dietary phosphorus on the circadian rhythm in serum phosphorus concentration in healthy men. Blood was drawn from an indwelling venous needle at hourly intervals for 24 h beginning at 0800, after each subject had received the normal intake (●) (1,500 mg/d) of phosphorus for 9 d, and after dietary phosphorus was restricted for 1 d (---) and 10 d (○) (< 500 mg/d), and then supplemented (▲) (3,000 mg/d) for 10 d. The variations in serum phosphorus concentration over time (time series) for each individual were subjected to spectral analysis, in which the time series is described as a sum of sinusoidal functions of different amplitudes and periodicities. In each subject, significant periodicities of 24 h, 12 h, or both were demonstrated. Depicted are mean values $\pm$ SEM.

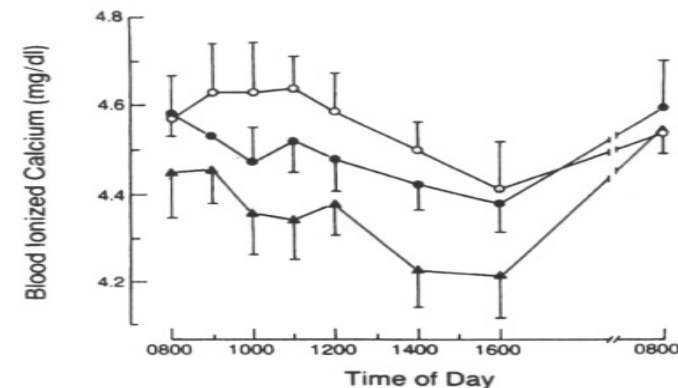


Figure 2. Effect of changes in dietary phosphorus on the concentration of blood ionized calcium in healthy men. Blood was drawn at the times depicted, after subjects had received the normal (●), restricted (○), and supplemented (▲) intakes of phosphorus, each for 9 or 10 d. When phosphorus was supplemented, the values of ionized calcium during the day were significantly lower than the values when phosphorus was normal ($P < 0.05$).

Υποφωσφαταιμία

Ψευδουποφωσφαταιμία

Παρατηρείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις μαννιτόλης, η οποία ως γνωστό συνδέεται με τον μόλυβδο που χρησιμοποιείται στις χρωματομετρικές μεθόδους προσδιορισμού του φωσφόρου

Eisenberg AB et al, Clin Chem 1987; 33: 2308-2309

Υποφωσφαταιμία

#Μηχανισμοί

1. Μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη απορρόφηση PO_4^{3-}
2. Αυξημένη νεφρική απέκκριση PO_4^{3-}
3. Είσοδος ανόργανου PO_4^{3-} στα κύτταρα
4. Συνδυασμός περισσότερων του ενός μηχανισμών

Major causes of hypophosphatemia

Internal redistribution

- Increased insulin secretion, particularly during refeeding
- Acute respiratory alkalosis
- Hungry bone syndrome

Decreased intestinal absorption

- Inadequate intake
- Inhibition of phosphate absorption (eg, antacids, phosphate binders, niacin)
- Steatorrhea and chronic diarrhea
- Vitamin D deficiency or resistance

Increased urinary excretion

- Primary and secondary hyperparathyroidism
- Vitamin D deficiency or resistance
- Hereditary hypophosphatemic rickets
- Oncogenic osteomalacia
- Fanconi syndrome
- Other - acetazolamide, tenofovir, IV iron, chemotherapeutic agents

Removal by renal replacement therapies

Υποφωσφαταιμία

Συνδυασμός περισσότερων του ενός μηχανισμών

- Αλκοολισμός
- Ουρική αρθρίτιδα
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Εγκαύματα
- Μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Ιδιοπαθής υπέρταση

Υποφωσφαταιμία

Διαφορική διάγνωση

Φώσφορος δείγματος ούρων

< 4 mg/dl (**<100 mg/ημέρα**)

ή/και **$\text{FEPO}_4^{3-} < 5\%$**



Εξωνεφρικά αίτια

Φώσφορος δείγματος ούρων

> 4 mg/dl (**> 100 mg/ημέρα**)

ή/και **$\text{FEPO}_4^{3-} > 5\%$**



Νεφρικά αίτια

Πότε να υποψιαστώ επικείμενη υποφωσφαταιμία?

Καταστάσεις που αναμένεται υποφωσφαταιμία

1. Χορήγηση παρεντερικής διατροφής
2. Αλκοολικούς ασθενείς
3. Χορήγηση αντιόξινων σκευασμάτων
4. Διόρθωση διαβητικής κετοξέωσης

Υποφωσφαταιμία

Θεραπεία

Παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας

- Η ύπαρξη ή μη κλινικών εκδηλώσεων
- Η διάρκεια της ηλεκτρολυτικής διαταραχής
- Η σοβαρότητά της
- Η ύπαρξη ή μη ένδειας σε φώσφορο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Χορήγηση P ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς ή όταν συνυπάρχουν παράγοντες που οδηγούν σε χρόνια ένδεια P (π.χ. σωληναριοπάθειες)
- Η πιο ασφαλής οδός χορήγησης P είναι από του στόματος αφού η ενδοφλέβια αγωγή (ιδιαίτερα σε μεγάλες ποσότητες) μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπασβεστιαμία οδηγώντας σε τετανία, υπόταση και δυνητικά θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η ενδοφλέβια χορήγηση P απαιτείται σε περιπτώσεις σοβαρής (<1 mg/dl) συμπτωματικής υποφωσφαταιμίας μέχρι τα επίπεδα του P του ορού υπερβούν το κριτικό όριο του 1 mg/dl οπότε συνεχίζεται η per os αγωγή

Μυϊκή αδυναμία, ραβομυόλυση, σπασμοί, ΑΑ
όταν **P < 1mg/dl**

- Η συγκέντρωση του P του ορού θα πρέπει να υπολογίζεται κάθε 6 ώρες αφού συχνά είναι απρόβλεπτη η ανταπόκριση στη χορήγηση P

ΘΕΡΑΠΕΙΑ PER OS

Δόση από του στόματος—Έναρξη με **30 to 80** mmol φωσφόρου/day σε διαιρεμένες δόσεις, Συγχορήγηση με αποβουτυρωμένο γάλα (15 mmol φωσφόρου/480 mL).

Συστήνεται η παρακάτω προσέγγιση

- Αν **$P \geq 1.5 \text{ mg/dL}$** (0.48 mmol/L), **1 mmol/kg** στοιχειακού φωσφόρου (min=30 mmol, max=80 mmol) σε 3-4 διαιρεμένες δόσεις /24-hour
- Αν **$P \leq 1.5 \text{ mg/dL}$** (0.48 mmol/L), **1.3 mmol/kg** στοιχειακού φωσφόρου (έως Max 100 mmol) σε 3-4 διαιρεμένες δόσεις/24-hour
- Ασθενείς με μειωμένο GFR συστήνεται η μισή ποσότητα της αρχικής δόσης

* Η αποκατάσταση του P συνήθως απαιτεί σκευάσματος με συνδυασμό Na, K και P

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αν η ενδοφλέβια θεραπεία είναι απαραίτητη σε βαριά συμπτωματικό ασθενή ή αδυνατεί να λάβει σκευάσματα per os συστήνεται:

- Αν **$P \geq 1.25 \text{ mg/dL}$** (0.40 mmol/L), χορηγούμε **0.08 to 0.24 mmol/kg** για 6 hours (έως μια μέγιστη δόση 30 mmol)
- Αν **$P \leq 1.25 \text{ mg/dL}$** (0.40 mmol/L), χορηγούμε **0.25 to 0.50 mmol/kg** για 8 - 12 hours (έως μια μέγιστη δόση 80 mmol)

ΑΛΛΑΖΩ σε per os φώσφορο όταν $[Pi]=1,5\text{mg/dl}$

Κίνδυνος σοβαρής υποασβεστιαμίας!!!!

ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ

- PO_4^{3-} ορού **> 5 mg/dl** στους ενήλικες
- PO_4^{3-} ορού: 6-8 mg/dl στα παιδιά και εφήβους

ΨΕΥΔΟΎΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ

#Ψευδής αύξηση PO_4^{3-}

- Υπερσφαιριναιμία
Πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- Υπερλιπιδαιμία
- Υπερχολερυθριναιμία
- Αιμόλυση
- Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β
- r-TPA
- Ηπαρίνη

ΑΙΤΙΕΣ

1. Εξωγενής φόρτιση με PO_4^{3-}
2. Ενδογενής φόρτιση με PO_4^{3-} (ιστική βλάβη)
3. Ανακατανομή
4. Μειωμένη νεφρική αποβολή
5. Άλλες αιτίες

ΑΙΤΙΕΣ

- Εξωγενής φόρτιση με PO_4^{3-}
 1. Χορήγηση PO_4^{3-} per os
 2. Υποκλυσμοί με PO_4^{3-} διαλύματα
 3. Δηλητηρίαση με βιταμίνη D_3
 4. Ενδοφλέβια χορήγηση PO_4^{3-}
 5. Εγκαύματα από λευκό PO_4^{3-}

ΛΗΨΗ ΥΠΑΚΤΙΚΩΝ PEROS

- Προετοιμασία για κολονοσκόπηση κλπ
- Μέχρι και 130 mg PO₄³⁻ ανά ml διαλύματος
- Ηλικιωμένοι, υπογκαιμικοί, α-MEA
- Acute phosphate nephropathy

ΑΙΤΙΕΣ

- Ενδογενής φόρτιση με PO_4^{3-} (ιστική βλάβη)

- Ραβδομυόλυση

- Υπερθερμία
- Θερμοπληξία
- Σύνδρομο καταχώσεως
- Καταβολικές καταστάσεις

- Σύνδρομο λύσης όγκου

- Οξεία λευχαιμία
- Λέμφωμα

- Αιμόλυση

- Εντερικό έμφρακτο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ

- Αυτόματα ή μετά χημειοθεραπεία
- Λεμφώματα και λευχαιμίες
- Κριτήρια των Cairo-Bishop
 - a. Ουρικό οξύ ορού ≥ 8 mg/dl ή αύξηση $>25\%$
 - b. K^+ ορού ≥ 6 mEq/L ή αύξηση $>25\%$
 - c. PO_4^{3-} ορού $\geq 4,5$ mg/dl ή αύξηση $>25\%$
 - d. Ca^{2+} ορού ≤ 7 mg/dl ή μείωση $<25\%$

ΟΝΑ (οξεία ουρική νεφροπάθεια)

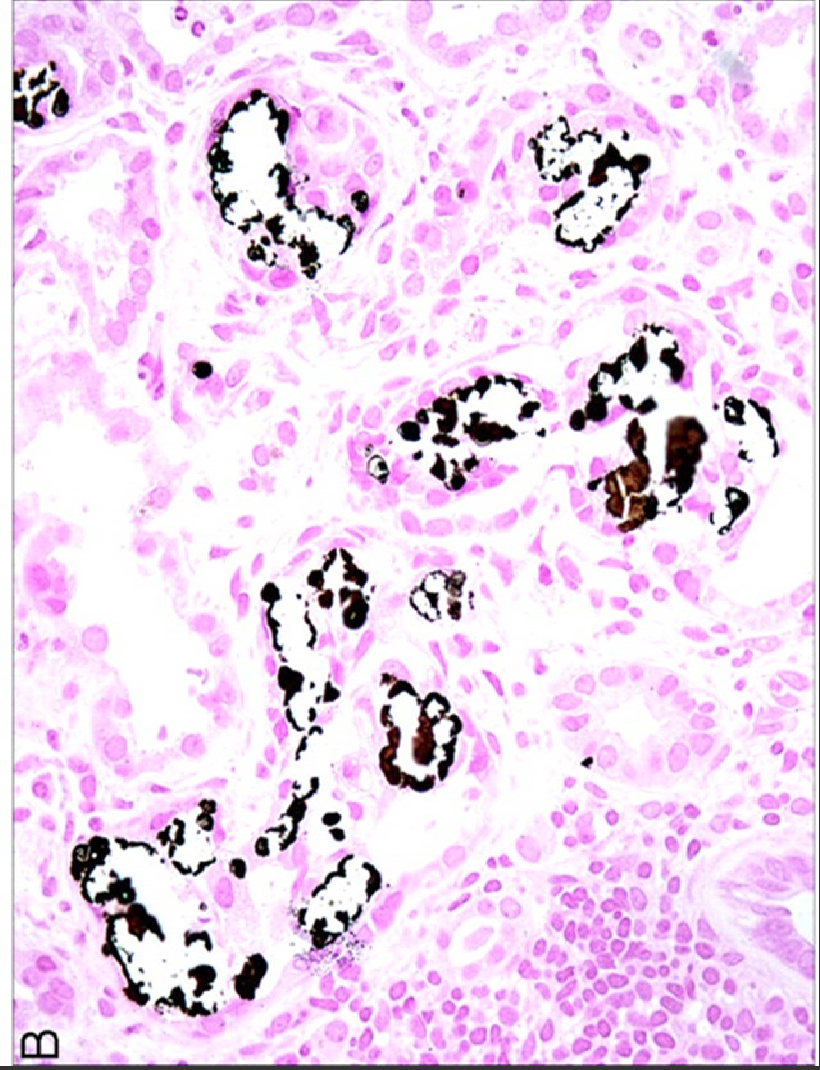
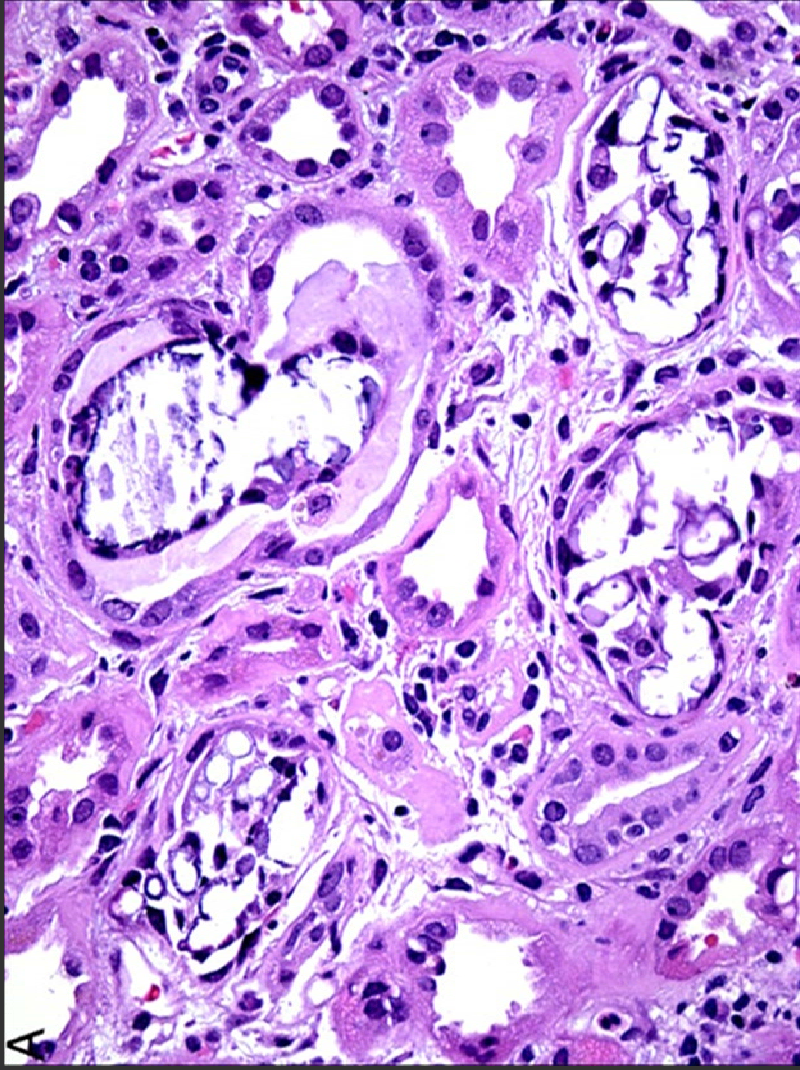
↑↑ LDH

Μεταβολική οξέωση με ΧΑ

Ούρα θολά και γαλακτώδη

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ (ACUTE PHOSPHATE NERHROPATHY)

- ΟΝΑ μετά λήψη καθαρτικών peros, σύνδρομο λύσης όγκου
- Οξεία υπερφωσφαταιμία, φωσφατουρία
- ↑↑ Ca^xP ούρων
- Εναπόθεση κρυστάλλων
- Οξεία σωληναριακή νέκρωση



ΑΙΤΙΕΣ

Ανακατανομή

- Χορήγηση διφωσφονικών

- i. Ανακατανομή μεταξύ ενδο και εξωκυττάριου χώρου
- ii. Αναστολή της ανακατασκευής των οστών
- iii. Μείωση νεφρικής αποβολής PO_4 —(επαναρρόφηση)

- Μεταβολική οξέωση (οργανικά οξέα)

- Οξυαιμία → Αναστολή γλυκόλυσης

1. Γαλακτική οξέωση (Ιστική υποξία → διάπαση ATP)

2. Διαβητική κετοξέωση

- i. Ένδεια PO_4^3 (απώλειες στα ούρα) → Αναστολή εισόδου γλυκόζης στα κύτταρα

3. Οξεία αναπνευστική οξέωση

- i. αναστολή γλυκόλυσης

XNA

- Διήθηση $\text{PO}_4^{3-} \approx 4-8\text{gr} / 24\text{ωρο}$
- Αποβολή 5-20%
- XNA αποβολή 60-70%
- $\uparrow \text{PO}_4^{3-}$ όταν $\text{GFR} < 25-30 \text{ ml/min}$

XNA

Η διατήρηση νορμοφωσφαταιμίας οφείλεται σε:

- $\uparrow\uparrow$ FGF₂₃
- $\uparrow\uparrow$ PTH
- Μεταβολική οξέωση
- $\downarrow\downarrow$ 1,25(OH)₂D₃
- Διαστολή εξωκυτταρίου όγκου υγρών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

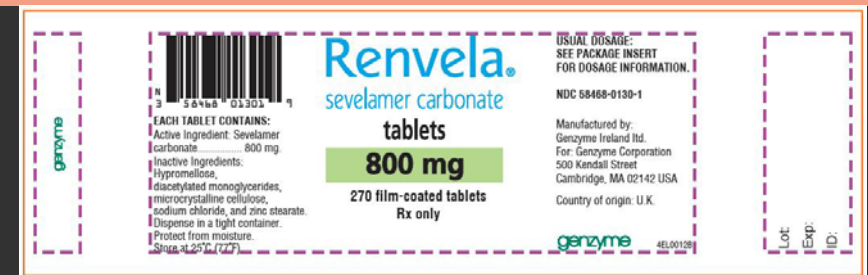
- Οξεία υπερφωσφαταιμία
 - Συμπτώματα και σημεία υπασβεστιαμίας
- Χρόνια υπερφωσφαταιμία
 - Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Εξωσκελετικές επασβεστώσεις

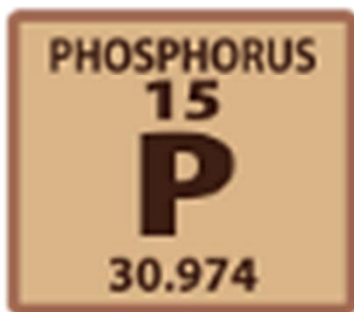
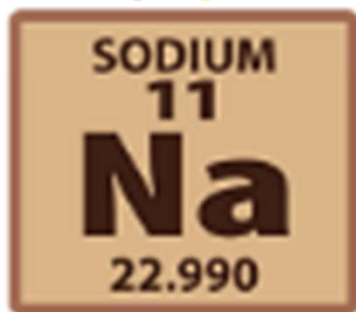
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

- Απειλητική για τη ζωή
- Χορήγηση 0,9% N/S
- Ακεταζολαμίδα 15 mg/kgBΣ ανά 3-4 ώρες
- Χορήγηση Ca
- Αιμοκάθαρση (σε συμπτωματική)
- Σε μη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία λύεται εντός 6-12 ωρών

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

- Δίαιτα χαμηλή σε PO_4^{3-}
- Δεσμευτικά του PO_4^{3-}
- Χορήγηση ασβεστίου
- Εξωνεφρική κάθαρση





Ευχαριστώ για την προσοχή σας

You can say anything with chemistry