

Ρόλος του νεφρού στα νεογνά στο ισοζύγιο Νατρίου και Καλίου

Παπαδημητρίου Φωτεινή, Γιάπρος Βασίλης, Ανδρονίκου Στυλιανή

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Τομέας Υγείας του Παιδιού

Ταχ. Θυρίδα 1186, Ιωάννινα 451 10

Τηλ. 26510-99322-328

E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Η διατήρηση του ισοζυγίου νατρίου (Na) και καλίου (K) βασίζεται κυρίως στο χειρισμό των δύο αυτών ιόντων από το νεφρό. Η κλασματική απέκκριση Na (Fractional excretion of Na, FeNa) είναι ένας σημαντικός δείκτης που δείχνει το ποσοστό του διηθούμενου Na που απεκκρίνεται στα ούρα. Στα τελειόμηνα νεογνά στη γέννηση είναι 0.5% και μειώνεται περαιτέρω προς το τέλος της 1ης εβδομάδας χρονολογικής ηλικίας. Σε πολύ πρόωρα νεογνά (23-25 εβδομάδων) η μέση τιμή FeNa κυμαίνεται στο 6%. Εκτός της προωρότητας το σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) και σοβαρή υπερχοληρυθριναιμία, η χορήγηση διουρητικών και άλλων φαρμάκων (ινδομεθακίνη) επηρεάζουν το ισοζύγιο Na. Η κλασματική απέκκριση K είναι χαμηλή στη νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία και αυξάνεται με την ωρίμανση. Σε ηλικία 0-3 μηνών είναι $8.5 \pm 3.8\%$ και αυξάνεται σε $14.6 \pm 5.0\%$ ως το τέλος του 1ου χρόνου και ακόμη περισσότερο στην παιδική ηλικία. Η διασωληναριακή κλίση K είναι ευαίσθητος δείκτης για τη δράση των αλατοκορτικοειδών στα άπω και φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια.

Λέξεις κλειδιά: κλασματική απέκκριση Na & K, διασωληναριακή κλίση K

ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΝΑΤΡΙΟΥ (Na)

Η νεφρική ρύθμιση του νατρίου αποτελεί πολύ σημαντική ομοιοστατική λειτουργία γιατί ασκεί πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου. Είναι γνωστό ότι τα άλατα του Na στον οργανισμό αποτελούν το 95% των διαλυτών του πλάσματος και συμμετέχουν σε ποσοστό 90% στην ωσμωτική δραστηριότητα του πλάσματος¹. Λόγω της μεγάλης φυσιολογικής σημασίας η ρύθμιση του νατρίου από το νεφρό έχει μελετηθεί εκτεταμένα

τόσο με πειραματικές όσο και κλινικές μελέτες.

Το νάτριο διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, στην αγκύλη του Henle και στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, μέσω συστημάτων μεταφοράς που διαφέρουν ανάλογα με τη θέση επαναρρόφησης.

• *Φυσιολογία της νεφρικής επαναρρόφησης του Na*
Η επαναρρόφηση του Na πραγματοποιείται στο

60% με 70% κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληνάριου. Η επαναρρόφηση γίνεται τόσο με ενεργητικούς, όσο και με παθητικούς μηχανισμούς. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό πως κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης αυξάνεται η ενεργητική επαναρρόφηση σε σχέση με την παθητική. Η χαμηλότερη ανάγκη για ενεργητική μεταφορά στον ανώριμο νεφρό ελαττώνει τις ενεργειακές απαιτήσεις μεταφοράς στον αναπτυσσόμενο οργανισμό. Η αυξημένη ενεργητική μεταφορά με την ωρίμανση είναι παράλληλη με την τριπλάσια αύξηση της δραστηριότητας της Na-K-ATPασης ανά χιλιοστό σωληναριακού μήκους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.² Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αυξάνεται και η διήθηση του Na στα σπειράματα αλλά και η επαναρρόφηση του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, με αποτέλεσμα το ποσοστό του επαναρροφώμενου Na να παραμένει σταθερό και να κυμαίνεται στο 60% περίπου του ποσού που διηθείται στα σπειράματα.³

Η επαναρρόφηση του Na δεν είναι σταθερή κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληνάριου, αλλά εμφανίζει ένα μέγιστο ποσοστό στο αρχικό S1 τμήμα, ελαττώνεται σταδιακά και εμφανίζει ένα ελάχιστο ποσοστό στο S3 τμήμα.¹ Η είσοδος του Na στο κύτταρο κατά μήκος των μεμβρανών του αυλού βρίσκεται σε συσχέτιση με την ταυτόχρονη είσοδο ή έξοδο άλλων ουσιών. Έτσι υπάρχει μηχανισμός εισόδου Na με ταυτόχρονη έξοδο ιόντων υδρογόνου, ενώ ουσίες όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, τα οργανικά οξέα καθώς και τα ανόργανα ιόντα εισέρχονται στο κύτταρο ταυτόχρονα με την είσοδο του Na. Η ενέργεια που απαιτείται για τη μετακίνηση του Na στην περιοχή προέρχεται από την Na-K-ATPαση. Η μεταφορά αυτή αποτελεί μια πολύ σημαντική φυσιολογική λειτουργία γιατί η ενεργητική μετακίνηση του Na δημιουργεί το κατάλληλο ηλεκτρικό πεδίο για την παράλληλη είσοδο στο κύτταρο από πολυάριθμους άλλους διαλύτες.

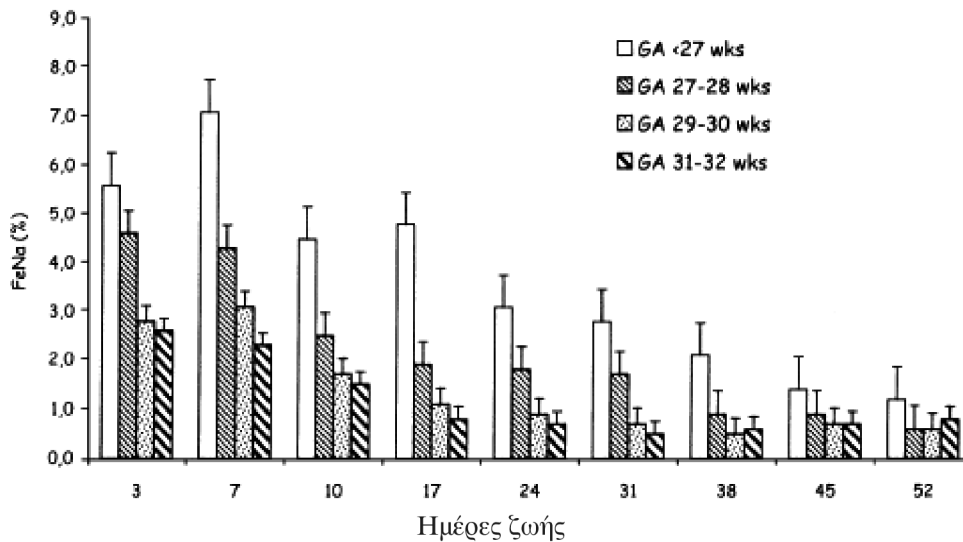
Η παθητική μετακίνηση του Na επιτυγχάνεται από τη διαφορά δυναμικού καθώς και από τη διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ των δυο πλευρών των επιθηλίων. Λόγω του συνδυασμού ενεργητικής και παθητικής μεταφοράς, το εγγύς σωληναριακό κύτταρο εμφανίζει πολύ μεγάλη ικανότητα επαναρρόφησης Na ήδη από τη γέννηση. Από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το Na που δεν επαναρροφήθηκε μεταφέρεται μαζί με το υπόλοιπο διήθημα στην αγκύλη του Henle.

Η επαναρρόφηση του Na γίνεται ενεργητικά στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης και κάτω από φυ-

σιολογικές συνθήκες επαναρροφάται το 20% περίπου από το Na που διηθείται στα σπειράματα. Αντίθετα, στο λεπτό ανιόν και κατιόν τμήμα πραγματοποιείται παθητική έξοδος του Na με διήθηση.⁴ Το παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης στο νεογνό έχει μειωμένη ικανότητα σε σχέση με τον ενήλικα να επαναρροφά Na. Η δραστηριότητα της Na-K-ATPασης είναι σημαντικά ελαττωμένη και σε αυτό το τμήμα.⁵ Όσο αυξάνεται η παρουσία του Na στα εγγύς σωληνάκια, περισσότερο Na διαφεύγει από την επαναρρόφηση και φτάνει στα άπω τμήματα του νεφρώνα.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια επαναρροφάται σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 10% με 25% από το συνολικό Na που διηθείται στα σπειράματα. Ο ρυθμός επαναρρόφησης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο εκτιμάται ότι είναι τρεις φορές μικρότερος σε σύγκριση με το ρυθμό επαναρρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο. Η κλασματική επαναρρόφηση του Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια είναι περίπου το 80% του ποσού που φτάνει στο σημείο αυτό και παραμένει σταθερή ακόμη κι αν το ποσό του Na που φτάνει στα άπω σωληνάκια, δεκαπλασιαστεί.⁶ Η επαναρρόφηση του Na στο τμήμα αυτό φαίνεται με βάση κλινικές μελέτες ότι είναι υψηλότερη στον αναπτυσσόμενο νεφρό, σε σχέση με τον ώριμο νεφρό.⁷ Ακόμη και στα πρόωρα νεογνά η κλασματική επαναρρόφηση του Na στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, που είναι μειωμένη τις πρώτες ημέρες ζωής, αυξάνει και γίνεται συγκρίσιμη με τα τελειόμηνα νεογνά δύο εβδομάδες μετά τη γέννηση.⁸ Η επαναρρόφηση του Na επιτελείται με ενεργητικό τρόπο και σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της αλδοστερόνης. Στο τμήμα αυτό ανευρίσκεται στις μεμβράνες των επιθηλίων η Na-K-ATPαση που προσφέρει ενέργεια για την επαναρρόφηση. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η μετακίνηση του Na στο σημείο αυτό συνδυάζεται με τη μετακίνηση του Ca μέσω ενός συστήματος συζευγμένης μεταφοράς Na και Ca. Έτσι ερμηνεύεται εν μέρει η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της επαναρρόφησης Na και Ca.

Στα αθροιστικά και στα άπω σωληνάκια υπάρχουν αλατοκορτικοευσταθιστές οδοί απορρόφησης Na που είναι υπεύθυνες για την τελική ρύθμιση έκκρισης Na. Πιο σημαντικό είναι το επιθηλιακό κανάλι Na (ENaC), μια διαεπιθηλιακή πρωτεΐνη που εδράζεται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων των φλοιϊκών και των ανώτερων μυελικών νεφρώνων.⁹ Αποτελείται από τρεις αλυσίδες, α, β και γ, κάθε μία από τις οποίες κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο. Γενετικά ελλείμματα σε κάθε μια από αυτές έχουν περιγραφεί και συνδεθεί



Εικόνα 1: Τιμές της FENa σε πρόωρα νεογνά HK<32 εβδομάδων τους πρώτους 2 μήνες ζωής. (Gallini et al. *Pediatr Nephrol* 2000)³⁰

με διάφορες ασθένειες. Έτσι, στον ψευδοϋποαλδοστερονισμό παρατηρούνται μεταλλάξεις και στις 3 αλυσίδες, ενώ το σύνδρομο Liddle οφείλεται σε διαταραχή στη β αλυσίδα.¹⁰

• *Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική ρύθμιση του Na*

Στη νεφρική ρύθμιση του Na συμμετέχουν ορισμένοι ορμονικοί παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται: το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, η ντοπαμίνη, ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας, η ενδοθηλίνη-1, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η ενδογενής ουαμπαΐνη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση των παραγόντων αυτών στον ανώριμο νεφρό διαφέρει από τη δράση τους Na στο νεφρό του ενήλικα.^{11,12}

Η ντοπαμίνη παράγεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληναριακά κύτταρα και θεωρείται σημαντική νατριουρητική ορμόνη. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η νατριουρητική δράση της ντοπαμίνης και η ανασταλτική της δράση πάνω στη Na-K-ATPase των νεφρικών σωληναρίων είναι εξασθενημένη στον ανώριμο νεφρό και δεν συσχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση Na που παρατηρείται στα πρόωρα νεογνά τις δύο εβδομάδες ζωής.¹³

Ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας (ΚΝΠ), ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα,¹⁴ δρα στον ενήλικα αναστέλλοντας το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και έχει αγγειοδιασταλτική, διουρητική και νατριουρητική δράση.¹⁵

Προκαλεί διαστολή του προσαγωγού και διαστολή του απαγωγού αρτηριδίου των νεφρών, αυξάνοντας έτσι τη ΝΣΔ. Η αυξημένη έκκριση νατρίου επιτυγχάνεται δευτεροπαθώς από την αύξηση στην ΝΣΔ, αλλά και από την άμεση δράση του ΚΝΠ στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα. Η άμεση αυτή δράση αφορά είτε τοπικά παραγόμενα νατριουρητικά πεπτίδια με παρακρινική δράση (π.χ. ουροδιλατίνη), είτε τη συστηματική κυκλοφορία του ΚΝΠ. Συγκεκριμένα προκαλεί αναστολή της επαναρρόφησης του Na στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II και στα αθροιστικά σωληνάρια του μυελού μέσω παραγωγής κυκλικού μονοφωσφορικού γουανυλίου (cGMP), ενώ στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια αναστέλλει την επαναρρόφηση νερού, ανταγωνιζόμενο τη δράση της βαζοπρεσίνης.¹¹ Κατά τη νεογνική ηλικία η νατριουρητική δράση της ΚΝΠ είναι πιο ήπια σε σχέση με τον ενήλικα και η δράση του αυξάνεται όταν χορηγείται εξωγενώς Na. Η παρατήρηση ότι η συγκέντρωσή του αυξάνει σε υψηλά επίπεδα τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση υποδηλώνει κάποια επίδραση του ΚΝΠ στη νατριούρηση και διούρηση που παρατηρείται στα πρόωρα την πρώτη εβδομάδα ζωής και οδηγεί σε ανακατανομή του όγκου υγρών σε απώλεια βάρους και αρνητικό ισοζύγιο Na.

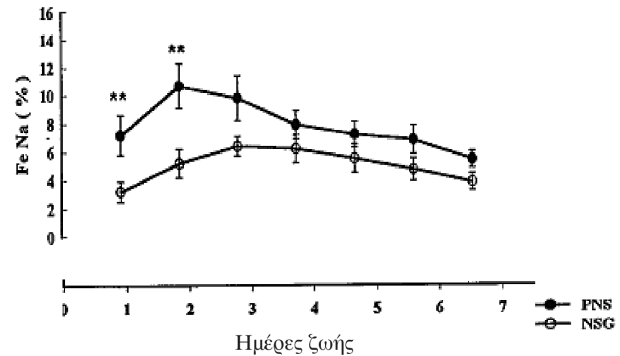
Η ενδογενής ουσία που μοιάζει με ουαμπαΐνη θεωρείται ενδογενής αναστολέας της Na-K-ATPase. Πρόκειται για ουσία που έχει νατριουρητική, ινοτρόπο και αγγειοσυσπαστική δράση¹⁶. Στη νεογνική

ηλικία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται θετικά με την κλασματική απέκκριση του Na, ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως σε χαμηλές συγκεντρώσεις παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση.¹⁷

Τον κυριότερο ρόλο φαίνεται ότι ασκεί το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II αφενός διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, αφετέρου ασκεί και άμεση δράση στη σωληναριακή επαναρρόφηση του Na, τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.¹⁸ Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του Na δρώντας άμεσα στο νεφρικό σωληνάριο και παράλληλα διεγείρει τη de novo σύνθεση της Na-K-ATPάσης και άλλων ενζύμων που χρειάζονται για να επιτευχθεί μέγιστη επαναρρόφηση του Na (π.χ. κιτριική συνθάση).¹⁹ Μολονότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και οι συγκεντρώσεις αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι υψηλότερες στο νεογέννητο, έχει δείχθει ότι στο πρόωρο νεογνό υφίσταται μια μειωμένη ευαισθησία των τελικών οργάνων στην αλδοστερόνη η οποία βελτιώνεται με την αύξηση της ηλικίας του νεογνού. Η έλλειψη ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στην αλδοστερόνη μπορεί να συσχετίζεται με την έλλειψη υποδοχέων ή με την μειωμένη δραστηριότητα της Na-K-ATPάσης, ενώ υπάρχουν και πειραματικές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οφείλεται πιθανόν σε αίτια πέρα των υποδοχέων. Η ανεπάρκεια του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του πρόωρου να απαντήσει φυσιολογικά στην αλδοστερόνη οδηγεί σε απώλεια Na στα ούρα και υπονατριαιμία. Έχει δείχθει επίσης ότι τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II διεγείρουν την αύξηση της ενδοθηλίνης-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού, μιας αγγειοδραστικής ουσίας αποτελούμενης από 21 αμινοξέα,²⁰ που φαίνεται ότι αυξάνει την επαναρρόφηση του Na σε νεογνά με υπονατριαιμία, δρώντας αγγειοσυσπαστικά και μειώνοντας την ΝΣΔ.²¹

Η άφθονη εναπόθεση του Na στο οστό την περίοδο αυτή έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί ερέθισμα για την αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης του πλάσματος, ενώ η ταχεία αύξηση της σπειραματικής διήθησης τις 3 πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, αυξάνει το διηθούμενο φορτίο Na και διεγείρει περαιτέρω το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) έχει άμεση δράση στην αναστολή της δράσης της Na-K-ATPάσης και την απέκκριση του Na. Ο νεφρός διαθέτει τρεις τύπους του ένζυμου συνθετάση του NO (NOΣ): την νευρωνική, την ενδοθηλιακή και την διεγερτική



Εικόνα 2: PNS: προγεννητική χορήγηση στεροειδών, NSG: μη χορήγηση. (Omar S et al, Pediatrics 1999)⁴⁶

συνθετάση. Πρόσφατες έρευνες σε ποντίκια έδειξαν ότι μόνο η διεγερτική και η ενδοθηλιακή συνθετάση σχετίζονται με την ρύθμιση Na και νερού στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.²²

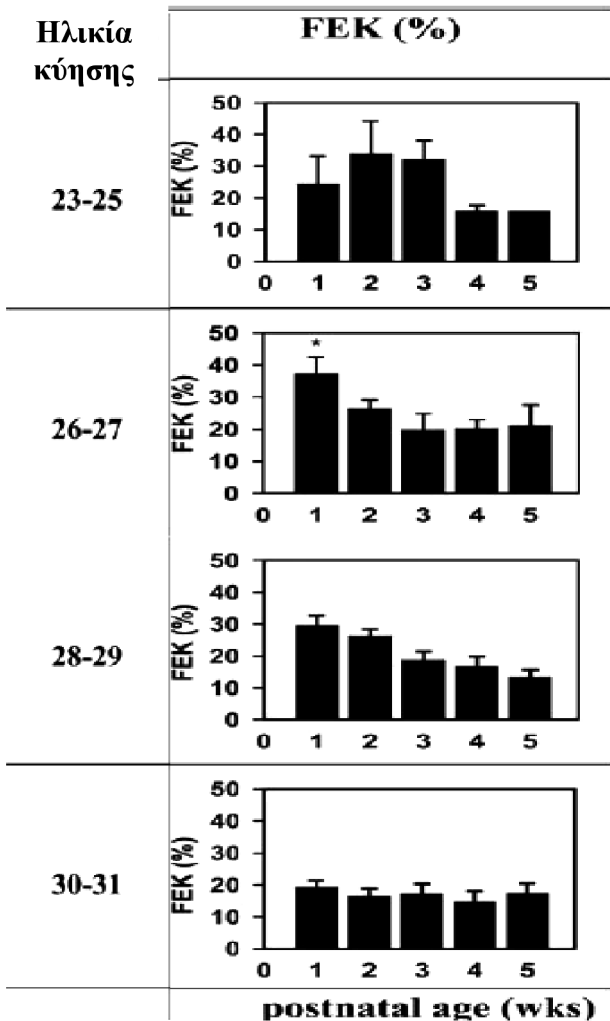
Η διέγερση της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2) προκαλεί την έκκριση ρενίνης και συμβάλλει έτσι στην αύξηση της επαναρρόφησης του Na. Η COX-2 ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα στην όψιμη εμβρυονική και πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, ενώ την πρώτη μεταγεννητική εβδομάδα αυξάνεται σημαντικά. Στα υψηλά αυτά επίπεδα σταθεροποιείται για 3 εβδομάδες για να μειωθεί στη συνέχεια.²³

Τα τελειόμηνα νεογνά μπορούν να διατηρήσουν ένα θετικό ισοζύγιο Na, μολονότι η νεφρική σπειραματική διήθηση και η επαναρρόφηση του Na από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια είναι ελαττωμένη σε σχέση με τον ενήλικα. Η κλασματική απέκκριση Na (FENa) αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη ο οποίος αντιπροσωπεύει το ποσοστό από το διηθούμενο Na το οποίο απεκκρίνεται στα ούρα. Η FENa στα τελειόμηνα νεογνά είναι χαμηλή κατά τη γέννηση με τιμές γενικά 0,5% ή μικρότερες.²⁴ Με την έναρξη της σίτισης και την επανάκτηση του βάρους γέννησης κατά την 5η-6η ημέρα ζωής, η FENa μειώνεται ακόμη περισσότερο σε τιμές που κυμαίνονται σε 0,12-0,3%.²⁵ Το θετικό αυτό ισοζύγιο Na που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του νεογνού μπορεί να διαταραχθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Όταν χορηγούνται στα νεογνά ενδοφλέβια υγρά και ηλεκτρολύτες, μπορεί να δημιουργηθούν συνθήκες υπερφόρτωσης Na οι οποίες οδηγούν σε αδυναμία του νεφρού να απεκκρίνει το επιπλέον Na και υπερνατριαιμία. Άλλες καταστάσεις αντίθετα, όπως η υποξία και η υπερχολερυθριναιμία μπορούν να οδηγήσουν σε υπονα-

τριαμμία διαταράσσοντας την ενεργοεξαρτώμενη επαναρροφητική ικανότητα του Na στα νεφρικά σωληνάρια.^{26,27}

Τα πρόωρα νεογνά αντίθετα με τα τελειόμηνα, είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου Na και υπονατριαιμίας. Η ελαττωμένη επαναρρόφηση Na στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, σε συνδυασμό με την αδυναμία του άπω εσπειραμένου σωληναρίου να επαναρροφήσει το αυξημένο φορτίο Na που δέχεται, παρά τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης οδηγούν σε αυξημένη απέκκριση Na στα ούρα.^{28,29} Κατά τη γέννηση, τα υγιή πρόωρα εξακολουθούν όπως συμβαίνει και ενδομήτρια, να αποβάλουν μεγάλα ποσά Na. Πολύ πρόωρα νεογνά [ηλικία κύησης (HK) 23-25 εβδομάδες] εμφανίζουν μέση τιμή FENa την πρώτη εβδομάδα ζωής 6 % που μειώνεται τη 2η εβδομάδα σε 3%³⁰ (Εικόνα 1). Τις πρώτες 2-3 ημέρες ζωής η απέκκριση Na αυξάνεται περισσότερο καθώς συμβαίνει αυξημένη διούρηση, νατριούρηση και μείωση του εξωκυττάρου όγκου υγρών. Κατά το διάστημα αυτό η FENa μπορεί να διπλασιαστεί σε σχέση με τις τιμές άμεσα μετά τη γέννηση ειδικά σε πρόωρα χαμηλού σωματικού βάρους για την HK. Τις επόμενες ημέρες η FENa σταδιακά μειώνεται ακόμη και στα πλέον πρόωρα νεογνά με HK <28 εβδομάδες και σε διάστημα 2-5 εβδομάδων χρονολογικής ηλικίας εξισώνεται με τις αντίστοιχες τιμές σε μεγαλύτερα πρόωρα (31-34 εβδομάδες HK).^{31,32} Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αντίστοιχη συσχέτιση της απέκκρισης του Na τόσο με την HK, όσο και με τη χρονολογική ηλικία.³³⁻³⁵

Μελέτες ανίχνευσης του mRNA του διαύλου επαναρρόφησης ENaC, έδειξαν μειωμένα ποσοστά του διαύλου του άπω εσπειραμένου στα πρόωρα νεογνά και αύξησή του κατά 25%, μεταξύ της 25ης και της 36ης εβδομάδας.³² Αντίθετα από ό,τι πιστευόταν παλαιότερα, ότι η πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών εμφανίζει αρνητικό ισοζύγιο Na, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι τα μεγάλα πρόωρα νεογνά (BΣ>1500 g) μπορούν συχνά να διατηρούν θετικό ισοζύγιο Na με την προϋπόθεση ότι λαμβάνουν καθημερινά 1-2 meq/kg συμπλήρωμα, ενώ η FENa στα νεογνά αυτά δεν υπερβαίνει το 2% περίπου.²⁸ Μεγάλες ποσότητες Na (>5 mmol/kg/ημέρα) χορηγούμενες ενδοφλεβίως μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη FENa στα πρόωρα νεογνά, η οποία είναι ιατρογενής και δεν οφείλεται σε σωληναριακή ανωριμότητα.²⁸ Ιδιαίτερα στα πολύ χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά (<1500 g) στα οποία η συμπύκνωση των ούρων είναι μειωμένη, υψηλή χορήγηση Na αυξάνει τον όγκο των διαλυτών στο



Εικόνα 3: Τιμές FEK ανάλογα με την HK. (Delgado et al. *Pediatr Nephrol* 2003)³²

νεφρικό διήθημα και έτσι αυξάνεται η διούρηση οδηγώντας συχνά σε αφυδάτωση.³⁶ Στα νεογνά αυτά χορήγηση 2-3 mmol/kg Na την ημέρα θεωρείται επαρκής για την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου τις πρώτες 2-3 εβδομάδες ζωής. Όταν η εντερική σίτιση στο πρόωρο καταστεί δυνατή, η ημερήσια πρόσληψη 4 mmol/kg Na τις δυο πρώτες εβδομάδες ζωής οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο Na και αύξηση του σωματικού βάρους του νεογνού.

Το ισοζύγιο του Na στο πρόωρο νεογνό μπορεί να διαταραχθεί επίσης από ορισμένα προβλήματα της προωρότητας όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ο ανοιχτός βοτάλειος πόρος και η σοβαρή υπερχολερρυθριναιμία, καθώς και από τη χορήγηση διουρητικών ή άλλων φαρμάκων (π.χ. ινδο-

μεθακίνη, δεξαμεθαζόνη)³⁷⁻⁴¹ και αμινογλυκοσιδών (ιδιαίτερα γενταμικίνη).⁴²⁻⁴⁵

Αντίθετα, τα τελευταία χρόνια η προγεννητική χορήγηση στεροειδών σε κηύσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, φαίνεται να οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση Na και συντελεί στην ελάττωση του αρνητικού ισοζυγίου Na που παρατηρείται στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά (BΣ<1000 g), ενώ επίσης συσχετίζεται με μια πιο πρόωρη διούρηση και νατριούρηση⁴⁶ (Εικόνα 2).

ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΛΙΟΥ (K)

Το K αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν στον ανθρώπινο οργανισμό και οι εξωκυττάρια φυσιολογικές του τιμές πρέπει να κυμαίνονται σε ένα εύρος (3,8-4,8mg/dl).^{47,48}

Η διατήρηση ψηλών συγκεντρώσεων K εντός του κυττάρου είναι απαραίτητη για πολλές φυσιολογικές λειτουργίες όπως η ανάπτυξη, η σύνθεση πρωτεϊνών και πυρηνικών οξέων, η ενεργοποίηση ένζυμων, ο έλεγχος του ενδοκυττάρου pH.⁴⁹ Η αύξηση του νεογνού μετά τη γέννηση σχετίζεται άμεσα με τη συνολική αύξηση του K του σώματος από 8 mmol/cm μήκους σώματος στη γέννηση σε 14mmol/cm μήκους σώματος στην ηλικία των 18 ετών.⁵⁰ Για τη μεγάλη διαφορά στις συγκεντρώσεις μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου K είναι υπεύθυνη η Na-K-ATPase, ένζυμο αντλία που καταλύει την υδρόλυση του ATP και παράγεται έτσι ενέργεια για τη μετακίνηση 2 ιόντων K εντός του κυττάρου και ταυτόχρονα 3 ιόντων Na εκτός αυτού.⁵¹ Η δραστηριότητα του ένζυμου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το νεφρό και το έντερο είναι χαμηλή στα πρώτα στάδια της ζωής, διατηρώντας έτσι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ενδοκυττάρου K.

• *Φυσιολογία της νεφρικής επαναρρόφησης του K*
Ο νεφρός είναι ο κύριος ρυθμιστής του K στον οργανισμό. Περίπου το 90% του K που προσλαμβάνεται καθημερινά αποβάλλεται, μέσω των νεφρών. Το K διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα και σε ποσοστό 50% περίπου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Όπως έχει δείχθει σε πειραματικές μελέτες, η επαναρρόφηση γίνεται στα αρχικά 2/3 του μήκους του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και εξαρτάται άμεσα από τη μετακίνηση Na και ύδατος.^{48, 49}

Η μεταφορά του K στο τμήμα γίνεται με ενεργητικό και παθητικό τρόπο. Κατά τη νεογνική ηλικία, ένα μεγαλύτερο ποσοστό K επαναρροφάται από διόδους μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων (παρακυτ-

τάρων οδών) διότι τα επιθήλια αυτά είναι περισσότερο διαβατά στον ανώριμο νεφρό.⁴⁸ Αυτό αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συντελούν στη μειωμένη απέκκριση K κατά τη νεογνική ηλικία.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναρροφάται το 20-30% του διηθούμενου K. Στο σημείο αυτό γίνεται ταυτόχρονη είσοδος στο κύτταρο ενός ιόντος K, ενός ιόντος Na και δύο ιόντων χλωρίου. Η ενέργεια για τη μεταφορά των τριών ιόντων οφείλεται στη δραστηριότητα της Na-K-ATPase που εδράζεται στα βασικά πλευρικά τοιχώματα των μεμβρανών των κυττάρων. Επίσης, υπάρχει στο σημείο αυτό και παθητική είσοδος του K στα κύτταρα και μέσω των πλαγίων μεμβρανών του αυλού αλλά και μέσω των μεσοκυττάρων διαστημάτων.⁴⁹ Στο νεογνό η αγκύλη του Henle είναι λειτουργικά και ανατομικά ανώριμη με αποτέλεσμα η επαναρρόφηση του K στο τμήμα αυτό να είναι περιορισμένη και περισσότερο K να απελευθερώνεται στα άπω σωληνάκια σε σύγκριση με το νεφρό του ενήλικα.

Εφόσον συνολικά η απέκκριση του K είναι μειωμένη στο νεογνό σε σχέση με τον ενήλικα, αυτό συνεπάγεται ότι οι μηχανισμοί επαναρρόφησης είναι πιο ισχυροί και οι μηχανισμοί απέκκρισης ελαττωμένοι στα άπω τμήματα του νεφρού, δηλαδή στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάκια.⁴⁸ Τα άπω εσπειραμένα και κυρίως τα αθροιστικά σωληνάκια αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της νεφρικής απέκκρισης του K. Στα τμήματα αυτά συμβαίνει και επαναρρόφηση και απέκκριση. Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη νεογνική ηλικία η ρύθμιση του K στα τμήματα αυτά διαφέρει από εκείνη που γίνεται στο νεφρό του ενήλικα. Συγκεκριμένα, υπάρχει μειωμένη απέκκριση K από τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια, ενώ υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις αυξημένης επαναρρόφησης K στο τμήμα αυτό.^{49,52}

Η μειωμένη ευαισθησία του ανώριμου νεφρού στην αλδοστερόνη και η χαμηλότερη δραστηριότητα του ένζυμου Na-K-ATPase είναι επιπρόσθετοι παράγοντες που συντελούν στην μειωμένη απέκκριση K κατά τη νεογνική ηλικία.^{47,53}

Έχει εκτιμηθεί πρόσφατα ότι όλες αυτές οι διαφοροποιήσεις στη νεφρική ρύθμιση του K από το νεογνικό νεφρό που οδηγούν στην αυξημένη επαναρρόφηση, δεν οφείλονται σε ανωριμότητα αλλά αντίθετα, όπως συμβαίνει και με την επαναρρόφηση του P που είναι επίσης υψηλή στη νεογνική ηλικία, αποτελούν σημαντικό αντιρροπιστικό μηχανισμό λόγω των αυξημένων αναγκών του αναπτυσσόμενου οργανισμού σε K.

• *Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική ρύθμιση του Κ*

Η νεφρική ρύθμιση του Κ επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Αυξημένη πρόσληψη Κ οδηγεί σε παροδική αύξηση των επιπέδων του Κ στο πλάσμα, η οποία αύξηση αποτελεί ερεθίσμα για αυξημένη νεφρική απέκκριση του Κ καθώς και για έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια.⁵⁴ Κατά τη νεογνική ηλικία όμως η ικανότητα νεφρικής απέκκρισης του Κ ύστερα από μια φόρτιση με Κ είναι περιορισμένη σε σχέση με τον ενήλικα.⁵⁵

Από τους ορμονικούς παράγοντες η αλδοστερόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και η εξωγενής χορήγηση κορτικοειδών αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του Κ, ενώ οι κατεχολαμίνες οδηγούν σε ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του Κ και του Na.

Οι μεταβολές της οξεοβασιικής ισορροπίας επιδρούν επίσης στη νεφρική απέκκριση του Κ. Στην οξέωση ο νεφρός κατακρατεί Κ διότι το ιόν H⁺ εισέρχεται στον αυλό των άπω εσπειραμένων σωληνάρων, το ηλεκτρικό πεδίο μειώνεται και η απέκκριση του Κ ελαττώνεται.⁴⁷ Αντίθετα, στη συστηματική αλκάλωση ευνοείται η απέκκριση του Κ.

Το ποσό του Na που φτάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια από τα εγγύς τμήματα του νεφρώνα επηρεάζει επίσης την απέκκριση του Κ. Όταν η συγκέντρωση του Na στα άπω σωληνάρια είναι χαμηλή, η απέκκριση του Κ μειώνεται. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση του Κ είναι υψηλή (π.χ. με τη χορήγηση διουρητικών) η απέκκριση του Κ αυξάνεται.⁴⁹

Η μειωμένη νεφρική απέκκριση του Κ κατά τη νεογνική ηλικία, αλλά και η αυξημένη εντερική απορρόφηση έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα Κ στο πλάσμα κατά τις πρώτες ημέρες ζωής. Σταδιακά τα επίπεδα του Κ μειώνονται και η νεφρική του αποβολή αυξάνεται.

Η κλασματική απέκκριση του Κ (FEK) είναι χαμηλή κατά την νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία και αυξάνεται σταδιακά με την ωρίμανση. Έχει υπολογισθεί ότι σε τελειόμηνα νεογνά, ανέρχεται σε 8,5±3,8% σε ηλικία 0-3 μηνών, σε 14,6±5% σε ηλικία 4-12 μηνών και αυξάνεται περαιτέρω στην παιδική ηλικία.⁴⁹ Στα πολύ πρόωρα νεογνά (HK<30 εβδ.) παρατηρούνται αυξημένες τιμές FEK, που μειώνονται τις πρώτες εβδομάδες ζωής, με εξαίρεση τα νεογνά HK 23-25 εβδ. που εμφανίζουν αύξηση της FEK την 2η μεταγεννητική εβδομάδα³² (Εικόνα 3). Μετά την 30η εβδομάδα HK η FEK παραμένει σταθερή.³²

Χρήσιμος δείκτης της νεφρικής απέκκρισης Κ αποτελεί η διασωληναριακή κλίση Κ (transtubular potassium concentration gradient, TTKG).⁵⁶ Η

TTKG είναι μια ευαίσθητη και εύκολη μέθοδος για την εκτίμηση της αλατοκορτικοειδούς δράσης στα άπω και φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια. Θεωρείται ότι τιμές της TTKG κάτω του 4,9 για βρέφη είναι ενδεικτικές υπο- ή ψευδοϋποαλδοστερονισμού.⁵⁷ Η TTKG, αντίθετα από τη FEK, δεν επηρεάζεται από την ΝΣΔ. Η τιμή της υπολογίζεται από τον τύπο $TTKG = UK/PK \times U_{osm}/P_{osm}$, όπου UK το Κ ούρων, U_{osm} η ωσμωτικότητα των ούρων και P_{osm} η ωσμωτικότητα του αίματος. Φυσιολογικές τιμές για τα υγιή τελειόμηνα νεογνά τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής θεωρούνται 11,56±3,23 (5,65-18,22).⁵⁸

Πρόωρα νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (<1000 g) μπορεί να εμφανίσουν την πρώτη εβδομάδα ζωής υψηλά επίπεδα Κ στο πλάσμα (>6,7 mmol/l) σε ποσοστό έως και 50%. Η μη ολιγουρική υπεραλλαιμία στα νεογνά αυτά οφείλεται σε μετακίνηση του Κ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και συσχετίζεται αντίστροφα με την HK και την ημέρα ζωής και οφείλεται σε ανωριμότητα της αντλίας Na-K-ATPase.⁵⁹

Στα περισσότερα νεογνά, η πρόσληψη Κ υπερβαίνει τις ημερήσιες ανάγκες και από τις πρώτες ημέρες ζωής επιτυγχάνεται θετικό ισοζύγιο Κ. Ημερήσια πρόσληψη Κ της τάξης του 1-3 mmol/kg συνιστάται για τα πρόωρα νεογνά που βρίσκονται σε ολική παρεντερική διατροφή.³⁶

Role of the kidney in the Na and K balance in the neonate

Papadimitriou F., Giapros V., Andronikou S.

Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, Greece

Correspondence: S. Andronikou

University of Ioannina

P.O. Box 1186, Ioannina 45110

E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Summary

The sodium (Na) and potassium (K) balance depends on renal handling of these two ions by the kidney. The fractional sodium excretion (FeNa) is an important index of the percentage of Na, that is excreted in the urine. At birth it is 0.5% in the full-

term infant and decreases further by the end of the first week of life. In extremely preterm infants (23-25 weeks gestational age) FeNa is around 6%. Apart from prematurity, severe respiratory distress syndrome, severe hyperbilirubinaemia, diuretics and other drugs (indomethacin) may affect Na balance. Fractional excretion of K (FeK) is low in the neonate and early infancy, and increases with chronological age. At 0-3 months of age FeK is $8.5 \pm 3.8\%$, by the end of the 1st year $14.6 \pm 5\%$ and increases further during childhood. Transtubular potassium concentration gradient is a sensitive gradient of the action of mineral corticoids in distal and cortical collecting tubules.

Key words: Na, K, fractional excretion, transtubular potassium gradient

Βιβλιογραφία

- Spitzer A and Aperia A. The renal transport of sodium and chloride. In: Edelman S (ed). Pediatric kidney disease. Boston: Little Brown and Co. 1992; pp:93-126
- Schwartz G and Evan A. Development of solute transport in rabbit proximal tubule III Na-K-ATPase activity. Am J Physiol 1984;246:845-858
- Aperia A and Elinger G. Distal tubular sodium reabsorption in the developing rat kidney. Am J Physiol 1981; 240:487-491
- Kokko SP. Transport characteristics of the thin limbs of Henle. Kidney Int 1982;22:449-453
- Horster M. Loop of Henle Functional differentiation. In vitro perfusion of the isolated thick ascending segment. Pflugers Arch 1978; 378:15-24
- Kaskel F, Kumar A, Lockhart E, Evan A, Spitzer A. Factors affecting proximal tubular reabsorption during development. Am J Physiol 1987; 252:188-197
- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castilio G. Renal handling of sodium in premature and full term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. Pediatr Res 1983;17:1013-1016
- Sulyok E, Varga F, Gyorg E, Jobst K, Csaba I. On the mechanism of renal sodium handling in newborn infants. Biol Neonate 1980;37:75-79
- Kaskel F, Kumar A, Feld L and Spitzer A. Renal reabsorption of phosphate during development. Tubular events. Pediatr Nephrol 1988;2: 129-134.
- Stokes JB. Disorders of the epithelial sodium channel: insights in to the regulation of the extracellular volume and blood pressure. Kidney Int 1999;56:2318-2333
- Chevalier R, Muchant D, Thornbill A, Belmonte D, Pence R, Baertschi A. Regulation of the renal response to atrial natriuretic peptide in sodium intake in preweaned rats. Pediatr Res 1996; 40:294-299
- Sulyok E, Adamovits K, Worgall S, Rascher W. Urinary excretion of endogenous Ouabain-like substance in furosemide-treated neonates. Biol Neonate 1997; 72:352-362
- Fucuda Y, Bertorello A, Aperia A. Ontogeny of the regulation of Na-K ATPase activity in the renal proximal tubule cell. Pediatr Res 1991;30:131-134
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339:321-328
- Stephenson T, Broughton Pipkin F, Hetmanski D, Yoxall B. Atrial natriuretic peptide in the preterm newborn. Biol Neonate 1994;66:22-32
- Nichols M, Richards A, Lewis L, Yandle T. Ouabain: a new steroid hormone. Lancet 1995;346:1381-1382
- Syed J. Khundmiri, Melissa A. Metzler, Mohamed Ameen, Vishal Amin, Madhavi J. Rane, Nicholas A. Delamere. Ouabain induces cell proliferation through calcium-dependent phosphorylation of Akt (protein kinase B) in opossum kidney proximal tubule cells. Am J Physiol Cell Physiol 2006; 291: C1247-C1257
- Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. Kidney Int 1991;40:583-589
- Verrey F. Early aldosterone action: toward filling the gap between transcription and transport. Am J Physiol 1999;277:F319-F327
- Hunley TE, Kon V. Update on endothelins: biology and clinical implications. Pediatr Nephrol 2001;16:752-762
- Rascher W, Gyodi G, Worgall S, Sulyok E. Effect of sodium chloride supplementation on urinary endothelin-1 excretion in premature infants. J Pediatr 1994;125:793-797
- Wang T. Role of iNOS and eNOS in modulating proximal tubule transport on acid-base balance. Am J Physiol 2002;283:F658-F662
- Stubble J, Jensen B.L., Bachmann S, Morsing P & Skott O. Cyclooxygenase-2 contributes to elevated renin in the early postnatal period in rats. Sm J Physiol Regul Integr Comp 2003; 284: R1175-R1189
- Spitzer A and Edelmann C. Maturational changes in pressure gradients for glomerular filtration. Am J Physiol 1971;221:1431-1435
- Aperia A, Broberger D, Thodenius K, Zetterstrom R. Developmental study of the renal response to an oral salt load in preterm infants. Acta Paediatr Scand 1974;63:517-524
- Engle W, Arant B, Wirigathian S, Rosenfeld Ch. Diuresis and respiratory distress syndrome: Physiologic mechanisms and therapeutic implications. J Pediatr 1983;102:912-917.
- Broberger U, Aperia A. Renal function in idiopathic

- respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:313-319
28. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36:572-577
 29. Sulyok E, Varga F, Gyrg E, Csaba F. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatr* 1979;95:787-792
 30. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Torotorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-124.
 31. Vanpee M, Herin P, Zetterström R, Aperia A. Postnatal development of renal function in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:191-197
 32. Delgado M, Rajeev R, Khan S, Holzman I, Satlin L. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical molecular correlates. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 759-767.
 33. Al Dahhan J, Haycock G, Chantler C, Stimler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates I Renal aspects. *Arch Dis Child* 1983; 58:335-342.
 34. Engelke S, Shah B, Vasun U, Raye J. Sodium balance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1978; 93:837-841
 35. Lorenz J, Kleinman L, Kotagal U, Reller M. Water balance in very low birth weight infants: Relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982;101:423-432
 36. Herin P, Zetterström R. Sodium, potassium and chloride needs in low birth weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994;405:43;48
 37. Leake R, Zakauddin S, Trygstad C, Fu P, Oh W, Providence R. The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J Pediatr* 1978;89:968-972.
 38. Wahlig T, Thompson T, Sinaiko A. Drug use in the newborn. *Clinic Perinatol* 1992;19:251-263
 39. Yeh T, Wilks A, Singh J, Betkerur M, Lilien L, Pildes R. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:433-437
 40. Siegel S, Fisher D, Oh W. Renal function and serum aldosterone levels in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1973;83:854-858
 41. Guignard JP, Gougou B. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988;243-252
 42. Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 163-166
 43. Andronikou S, Giapros VI, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Effect of aminoglycoside therapy on renal function in full-term infants. *Pediatr Nephrol*, 2006; 10: 766-768
 44. Giapros VI, Andronikou SK, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 46-52
 45. Giapros VI, Cholevas VI, Andronikou SK. Acute effects of gentamicin on urinary electrolyte excretion in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 322-325
 46. Omar S, De Cristofaro J, Agarwal B, Gamma E. Effects of perinatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 1999;104:482-488
 47. Engle W: Potassium transport in early development. In: Polin R and Fox W: *Fetal and neonatal physiology* Philadelphia W.B. Saunders co 1992 pp 1261-1263
 48. Aizman R, Grahnquist L, Gelsi G. Potassium homeostasis. Ontogenic aspects. *Acta Paediatr* 1998;87:609-617
 49. Satlin L and Schwartz G. Renal regulation of potassium homeostasis. In: Edelman S (ed). *Pediatric kidney diseases*. Boston: Little Brown and Co. 1992;pp:127-247
 50. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, et al: Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. 2000, *Pediatr Res* 47:578
 51. Katz A, Doucet A, Morel F. Na-K-ATPase activity along the rabbit, rat and mouse nephron. *Am J Physiol* 1979;237:207-214.
 52. Satlin LM. Regulation of potassium transport in the maturing kidney. *Semin Nephrol* 1999;19:155-165
 53. Evan A, Satlin L, Guitone V, Connors B, Schwartz G. Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. II. Morphological observations. *Am J Physiol* 1991; 261: 91-107.
 54. Bauer J and Gauntner W. Effect of potassium chloride on plasma renin activity and plasma aldosterone during sodium restriction in normal man. *Kidney Int* 1979; 15:286
 55. Lorenz J, Kleinman L, Disney T. Renal response of newborn dog to potassium load. *Am J Physiol* 1986; 251: 513-519.
 56. Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, Andronikou S. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 96-103
 57. Rodriguez Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:105-110
 58. Nako Y, Ohki Y, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A. Transtubular potassium concentration gradient in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 1999;13:880-885
 59. Sato K, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. Internal potassium shift in premature infants: cause of nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1995;126:109-113