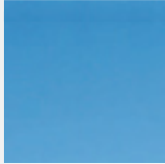
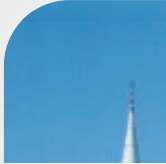
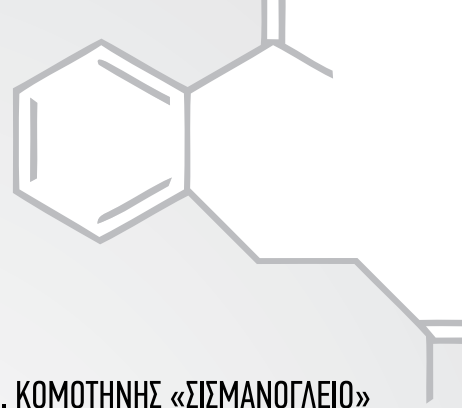




**ΟΡΓΑΝΩΣΗ**  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

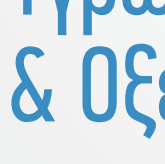
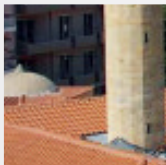
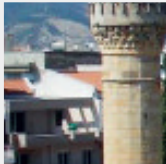
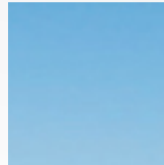
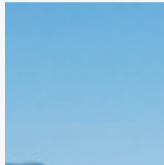
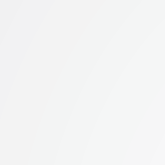


**ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ**

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Γ.Ν. ΚΟΜΟΤΗΝΗΣ «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΥΓΡΑ,  
ΤΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ



**ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ**

# Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

**12<sup>ο</sup> Σεμινάριο:**

Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών

**28-29 Σεπτεμβρίου 2018**

Αμφιθέατρο «Ιδρύματος Παπανικολάου»

**Κομοτηνή**



Βιβλίο Πρακτικών

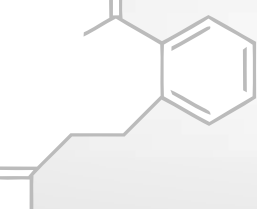
mediprime<sup>+</sup>

# Sevelamer/Mylan

Sevelamer Carbonate  
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία



Για περισσότερες πληροφορίες,  
απευθυνθείτε στην εταιρεία:  
**Mediprime S.A.**  
Διονύσου 136, 151 24 Μαρούσι, Αθήνα  
T 210 283 7640 [www.mediprime.gr](http://www.mediprime.gr)



## **ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας  
28 & 29 Σεπτεμβρίου 2018  
Αμφιθέατρο Ιδρύματος «Παπανικολάου»,  
Κομοτηνή**

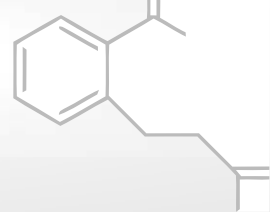
**12<sup>ο</sup> Σεμινάριο:** Διαταραχές Ύδατος και Ηλεκτρολυτών

**Διοργάνωση:**  
Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

**Σε συνεργασία με:**  
Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα Υγρά, τους  
Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

***Επιμέλεια έκδοσης: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης***

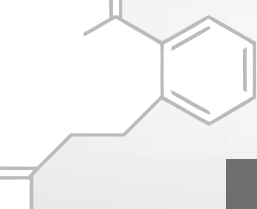


Copyright

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση: AltaVista, 2310 283949

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή στο σύνολο ή κατά τμήμα του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, σύμφωνα με το Ν. 2387/1920, τα Ν.Δ. 3565/56, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια του συγγραφέα



## Περιεχόμενα

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής .....	9
Οργάνωση Σεμιναρίου .....	10
Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές .....	11

**Στρογγυλό τραπέζι I: Ύδωρ-I****Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Φ. Παπουλίδου**

Φυσιολογία του ύδατος στον οργανισμό (πρόσληψη, απορρόφηση, αποβολή) .....	18
--	----

**Γ. Σπανός**

Παράγοντες που προσδιορίζουν την πρόσληψη και αποβολή του νερού .....	30
---	----

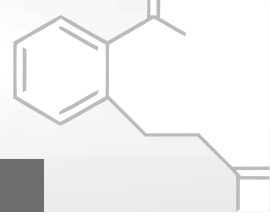
**Π. Κρίκη**

Ωσμωπυποδοχείς και τασεοϋποδοχείς στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος .....	49
--	----

**Σ. Κασιμάτης**

Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος (συμπύκνωση, αραίωση ούρων) .....	60
---	----

**Ε. Φράγκου****Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης**

Στρογγυλό τραπέζι II: Ύδωρ-IIΠροεδρείο: **Χ. Συργκάνης - Χ. Κατσίνας**

Διαφορική διάγνωση υπογκαιμίας και αφυδάτωσης  
(διάγνωση, αντιμετώπιση) ..... 76

**Κ. Αδαμίδης**

Ισοζύγιο ύδατος στους ηλικιωμένους ..... 99

**Ο. Μπαλάφα**

Μηχανισμοί υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια  
και η σημασία της ..... 111

**Ε. Μάνου**

Περιεχειρητικό ισοζύγιο υγρών (κυρίως σε ηλικιωμένους).  
Ποια είναι προτιμότερη υπερογκαιμία ή η ευογκαιμία; ..... 141

**Χ. Πλέρος**Σχόλια - Παραδείγματα: **Ν. Παπαγαλάνης**Στρογγυλό τραπέζι III: ΥπονατριαιμίαΠροεδρείο: **Ι. Πνευματικός - Ν. Αφεντάκης**

Διαφορική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς  
με υπονατριαιμία και η σημασία της ..... 160

**Ε. Ντουνούση**

Υπερογκαιμική υπονατριαιμία (αίτια, μηχανισμοί, διάγνωση) ..... 183

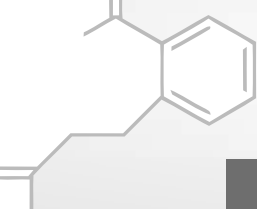
**Κ. Κατωπόδης**

Υπογκαιμική υπονατριαιμία (αίτια, μηχανισμοί, διάγνωση) ..... 205

**Δ. Μπαχαράκη**

Θεραπεία της υπονατριαιμίας ..... 217

**Ν. Καπλάνης**Σχόλια - Παραδείγματα: **Γ. Μπαλτόπουλος**



## Περιεχόμενα

Στρογγυλό τραπέζι IV: Κάλιο και νάτριοΠροεδρείο: **Θ. Αποστόλου - Β. Λιακόπουλος**

Ο ρόλος του καλίου στον οργανισμό ..... 258

**Ε. Μουλούδη**Σε ποια επίπεδα υπερκαλιαιμίας πρέπει να διακόπτονται  
οι αναστολές των του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης; ..... 284**Π. Γεωργιανός**

Επιπτώσεις του λιθίου στο κάλιο και νάτριο του οργανισμού ..... 307

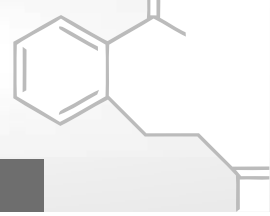
**Η. Μηνασίδης**Επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης καλίου  
και νατρίου στον οργανισμό ..... 320**Δ. Μείμαρίδου**Σχόλια - Παραδείγματα: **Σ. Παναγούτσος**Στρογγυλό τραπέζι V: Άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχέςΠροεδρείο: **Κ. Σιαμόπουλος - Α. Παπαγιάννη**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στον ασκίτη ..... 346

**Θ. Βασιλειάδης**Νεφρική ρύθμιση του ισοζυγίου ασβεστίου,  
φωσφόρου και μαγνησίου ..... 356**Κ. Τασιοπούλου**Υποκαλιαιμία και υπομαγνησραιμία (αίτια, υποκείμενοι  
μηχανισμοί, επιπτώσεις) ..... 389**Σ. Κατσούδας**

Χαρακτηριστικά ασθενών των ΤΕΠ με ηλεκτρολυτικές διαταραχές ..... 400

**Γ. Κουτρούμπας**Σχόλια - Παραδείγματα: **Γ. Φιλντίσης**

Στρογγυλό τραπέζι VI: Νάτριο και ύδωρΠροεδρείο: **Δ. Γούμενος - Δ. Παπαδοπούλου**

Η σημασία του νερού σε διάφορες νεφρικές νόσους (λιθίαση, ουρολιμώξεις, ΧΝΝ, ΠΚΝ, καρκίνος ουροδόχου κύστεως) ..... 416

**Η. Μακρόπουλος**

Σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη ΧΝΝ ..... 462

**Μ. Τσιάτσιου**

Συνήθεις ιατρογενείς (φαρμακευτικές) αιτίες υπονατριάμιας ..... 498

**Α. Γεωργουλίδου**

Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στο νοσοκομείο ..... 524

**Α. Ντέμκα**Σχόλια - Παραδείγματα: **Μ. Θεοδωρίδης**Κλινικό φροντιστήριο: **Φυσιολογία νατρίου και ύδατος -****Υπο- και υπερ-νατριάμια** ..... 556Εισηγητής: **Κ. Μαυροματίδης**



## Χαιρετισμός

Αγαπητές φίλες και φίλοι,

Με μεγάλη μου χαρά σας καλωσορίζω στο 12<sup>ο</sup> σεμινάριο υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, που όπως πάντα τα τελευταία χρόνια γίνεται στην Κομοτηνή. Η φετινή θεματολογία προέρχεται από τα υγρά (το ύδωρ δηλαδή) και τους ηλεκτρολύτες (κυρίως το νάτριο), με αρκετές νέες και ενδιαφέρουσες εισηγήσεις, αλλά και με εισηγήσεις που έχουν ξαναγίνει ως θέματα στο παρελθόν από τα σεμινάρια μας. Αυτή η επανάληψη δεν γίνεται επειδή δεν υπάρχουν νέα θέματα. Γίνεται επειδή η σημασία τους είναι μεγάλη και θα πρέπει οι έννοιες αυτές με τον τρόπο αυτό να γίνουν κτήμα όλων μας, αλλά και για να δοθεί η ευκαιρία να ακουστούν απ' όσους έγιναν πρόσφατα φίλοι της προσπάθειας που γίνεται εδώ και 12 χρόνια να καταστήσει τα υγρά και τους ηλεκτρολύτες ευχάριστο, κατανοητό και ενδιαφέρον τμήμα της κλινικής ιατρικής.

Η προσπάθεια ήταν μεγάλη, η ενασχόληση με την πολύ καλή οργάνωση και συντονισμό των ομιλητών επίσης ήταν μεγάλη και μένει οι προσδοκίες μου, αλλά και αυτές του ακροατηρίου να εκπληρωθούν. Δηλαδή να δοθεί η ευκαιρία να παρακολουθήσουν ένα σεμινάριο που θα είναι κατανοητό, που θα αποτελέσει αφορμή για επικοινωνητικές συζητήσεις (κατά και μετά τις εισηγήσεις) και που θα μας κάνει όλους σοφότερους στο δύσκολο αυτό θέμα, που ωστόσο το αντιμετωπίζουμε όλοι μας στην καθημερινή κλινική πράξη. Είμαι βέβαιος για την θετική του έκβαση και είμαι επίσης βέβαιος ότι θα καλύψει τις ανάγκες όλων μας.

Σας ευχαριστώ για την παρουσία σας και για την στήριξη που παρέχετε στο 12<sup>ο</sup> σεμινάριο υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας και σας εύχομαι καλή διαμονή.

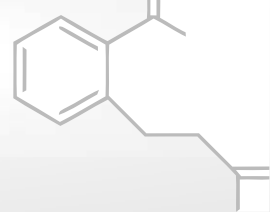
Με εκτίμηση

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Νεφρολόγος

Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,

Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή



## **Διοργάνωση**

---

Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

### **Σε συνεργασία με:**

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα Υγρά, τους Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

## **Οργανωτική Επιτροπή:**

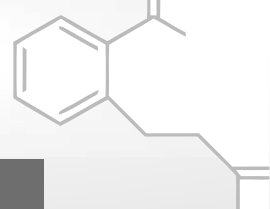
---

**Πρόεδρος:** Μαυροματίδης Κωνσταντίνος

**Μέλη:** Γεωργουλίδου Αναστασία  
Ρωμανίδου Γιούλια  
Μπακαλούδης Αθανάσιος  
Καλογιαννίδου Ειρήνη  
Παρόγλου Ιωάννης  
Αριστεινίδου Μαρίνα  
Ζηνάπη Παναγιώτα  
Βλασίδου Αποστολία  
Σίμογλου Λάμπρος  
Αχμέτ Χαντάν  
Οσμάν Ναζλή  
Φωτιάδης Χρηστάκης

## Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

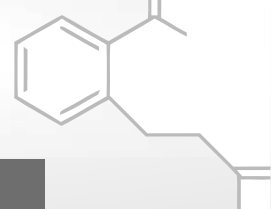
<b>ΑΔΑΜΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Bionephros», Αθήνα
<b>ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ ΘΕΟΦΑΝΗΣ</b>	Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, «Αντώνιος Γ. Μπίλλης», Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική», Αθήνα
<b>ΑΦΕΝΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα
<b>ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
<b>ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη
<b>ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ</b>	Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν. Κομοτηνής, Κομοτηνή
<b>ΓΟΥΜΕΝΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ</b>	Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πρόεδρος, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος και Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών Ρίο, Πάτρα



## Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

<b>ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΜΑΡΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη
<b>ΚΑΠΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα
<b>ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη
<b>ΚΑΤΣΙΝΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο «Μποδοσάκειο», Πτολεμαΐδα
<b>ΚΑΤΣΟΥΔΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα
<b>ΚΑΤΩΠΟΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα
<b>ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο», Βόλος
<b>ΚΡΙΚΗ ΠΕΛΑΓΙΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη

<b>ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
<b>ΜΑΚΡΟΠΟΥΛΟΣ ΗΛΙΑΣ</b>	Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Τεχνητός Νεφρός Νέας Ιωνίας», Αθήνα
<b>ΜΑΝΟΥ ΕΛΕΝΗ</b>	Νεφρολόγος, Διευθύντρια, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή
<b>ΜΕΪΜΑΡΙΔΟΥ ΔΑΦΝΗ- ΜΑΡΙΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Διευθύντρια, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο, Κιλκίς
<b>ΜΗΝΑΣΙΔΗΣ ΗΛΙΑΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Ελλάδος, ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΟΥΛΟΥΔΗ ΕΛΕΝΗ</b>	Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΠΑΛΑΦΑ ΟΛΓΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

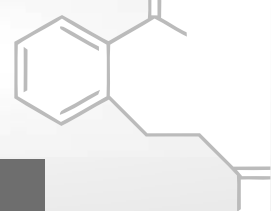


## Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

<b>ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	Ομότιμος Καθηγητής Εντατικολογίας-Πνευμονολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστημίο Αθηνών, Αθήνα
<b>ΜΠΑΧΑΡΑΚΗ ΔΗΜΗΤΡΑ</b>	Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα
<b>ΝΤΕΜΚΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ</b>	Επικουρική Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη
<b>ΝΤΟΥΝΟΥΣΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
<b>ΠΑΝΑΓΟΥΤΣΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ</b>	Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη
<b>ΠΑΠΑΓΑΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο - Μπενάκειο», Αθήνα
<b>ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ</b>	Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

## Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

<b>ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΩΡΟΘΕΑ</b>	Νεφρολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
<b>ΠΑΠΟΥΛΙΔΟΥ ΦΑΝΗ</b>	Νεφρολόγος, Διευθύντρια, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα
<b>ΠΑΣΑΔΑΚΗΣ ΠΛΟΥΜΗΣ</b>	Καθηγητής Νεφρολογίας- Κοσμήτορας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη
<b>ΠΛΕΡΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλειο», Ηράκλειο, Κρήτη
<b>ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ</b>	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Διευθυντής, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη
<b>ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
<b>ΣΟΜΠΟΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
<b>ΣΠΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη



## Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

**ΣΥΡΓΚΑΝΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

Νεφρολόγος, Συντονιστής  
Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο»,  
Βόλος

**ΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ ΚΑΡΜΕΝ**

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α',  
Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»,  
Θεσσαλονίκη

**ΤΣΙΑΤΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ**

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β',  
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό  
Νοσοκομείο Χαλκιδικής, Χαλκιδική

**ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Καθηγητής Εντατικολογίας &  
Υπερβαρικής Ιατρικής, Κλινική  
Εντατικής Νοσηλείας, Τμήμα  
Νοσηλευτικής, Εθνικό &  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Διευθυντής  
Πανεπιστημιακής ΜΕΘ, Γενικό  
Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς  
«Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

**ΦΡΑΓΚΟΥ ΕΛΕΝΗ**

Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο  
Λευκωσίας και Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία,  
Κύπρος



Στρογγυλό τραπέζι I: Ύδωρ-I

Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Φ. Παπουλίδου

Φυσιολογία του ύδατος στον οργανισμό (πρόσληψη, απορρόφηση, αποβολή)

**Γ. Σπανός**

Παράγοντες που προσδιορίζουν την πρόσληψη και αποβολή του νερού

**Π. Κρίκη**

Ωσμωυποδοχείς και τασεοϋποδοχείς στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος

**Σ. Κασιμάτης**

Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος (συμπύκνωση, αραίωση ούρων)

**Ε. Φράγκου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης

# Φυσιολογία ύδατος στον οργανισμό (πρόσληψη, απορρόφηση, αποβολή)

Γεώργιος Σπανός,  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα,  
ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Πρόσληψη
  - 2.1. Συστάσεις
3. Απορρόφηση
  - 3.1. Μεταφορά υγρών στη γαστρεντερική οδό
  - 3.2. Τα διαμερίσματα των σωματικών υγρών
4. Αποβολή
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Υπό φυσιολογικές συνθήκες καθημερινά η ποσότητα νερού που είναι απαραίτητη στον οργανισμό ισούται με την αποβαλλόμενη
- Οι επαρκείς ποσότητες νερού ποικίλλουν από 0,7 L/24ωρο συνολικού νερού σε βρέφη έως 2-2,5 L/24ωρο σε ενήλικες
- Η γαστρεντερική οδός είναι η κύρια υπεύθυνη για την απορρόφηση νερού. Αυτή η γρήγορη μεταφορά των υγρών συμβαίνει, είτε μέσω διακυτταρικών οδών, παθητική διάχυση, τα κανάλια ύδατος των ακουαπορινών (AQP) και τους συμμεταφορείς ή μέσω παρακυτταρικών μονοπατιών με σφιχτά σημεία σύνδεσης ή και τα δύο
- Οι κύριες οδοί απώλειας ύδατος από τον οργανισμό είναι τα νεφρά, το δέρμα, η αναπνευστική οδός και το πεπτικό σύστημα, ενώ πρόσληψη υγρών πρέπει να λαμβάνει υπόψη καταστάσεις όπως άσκηση, θερμοκρασία περιβάλλοντος, τραύματα
- Η παραγωγή 0,5 L ούρων τουλάχιστον θεωρείται απαραίτητη για την αποβολή των ημερήσιων άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού

## 1. Εισαγωγή

Το νερό είναι ζωτικής σημασίας για τη ζωή και η διατήρηση της σωστής ισορροπίας του ύδατος στο ανθρώπινο σώμα είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία. Υπό συνήθεις συνθήκες μέτριας θερμοκρασίας περιβάλλοντος (18-20° C) και με μέτριο επίπεδο δραστηριότητας, το ύδωρ του οργανισμού παραμένει σχετικά σταθερό. Αυτό συνεπάγεται ακριβή ρύθμιση του

ισοζυγίου του σε περίοδο 24 ωρών, όπου η πρόσληψη και η αποβολή του θα πρέπει να είναι ίσες. Η απώλεια σωματικού βάρους, που υποδηλώνει απώλεια ύδατος περίπου 1% κανονικά αντισταθμίζεται σε 24 ώρες. Η απώλεια  $\geq 10\%$  του ύδατος του οργανισμού είναι δυνητικά θανατηφόρα<sup>(1)</sup>.

## 2. Πρόσληψη

Η πρόσληψη νερού προέρχεται από τρεις κύριες πηγές (Πίν. 1):

- το πόσιμο το νερό,
- το νερό που λαμβάνεται με τις τροφές και
- το νερό που παράγεται από την καύση των τροφών.

Το νερό που πίνουμε αποτελείται ουσιαστικά από νερό και άλλα υγρά με υψηλή περιεκτικότητα σε νερό (85 έως  $>90\%$ ). Το νερό που λαμβάνεται με τις τροφές προέρχεται από διάφορα τρόφιμα με μεγάλη περιεκτικότητα σε νερό (40 έως  $>80\%$ ). Το ύδωρ που παράγεται οφείλεται στην οξειδωση των μακροθρεπτικών ουσιών υδατανθράκων, λευκωμάτων, λιπών (ενδογενές ή μεταβολικό ύδωρ).

Σε φυσιολογικές συνθήκες προσλαμβάνονται καθημερινά 25-30 mg/kgΣΒ νερού, ενώ η ελάχιστη ποσότητα ύδατος που χρειάζεται ο οργανισμός είναι αυτή που είναι απαραίτητη για να καλύψει τις υποχρεωτικές απώλειες υγρών.

Υδατικό ισοζύγιο σε ενήλικα σε εύκρατο κλίμα							
Πρόσληψη ύδατος				Αποβολή ύδατος			
	Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέσος όρος		Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέσος όρος
Ποτά	1400	1750	1575	Ούρα	1200	2000	1600
Φαγητό	600	750	675	Δέρμα	450	450	450
Per os	2000	2500	2250	Αναπνοή	250	350	300
Μεταβολικό ύδωρ	250	350	300	Κόπρανα	100	300	200
Σύνολο	2250	2850	2550	Σύνολο	2000	3100	2550

**Πίνακας 1:** Ισοζύγιο ύδατος οργανισμού ενήλικα

### 2.1. Συστάσεις

Οι πρώτες επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόσληψη νερού δημοσιεύτηκαν το 1964 στην Αμερική<sup>(2)</sup>. Η έκθεση αυτή προτείνει ότι ένα λογικό επίπεδο για τον υπολογισμό του απαραίτητου νερού είναι 1 ml/kcal

τροφής. Στις συστάσεις του 1989 του ίδιου σώματος, αναφέρθηκε ότι λόγω του χαμηλού κινδύνου δηλητηρίασης από ύδωρ, οι απαιτήσεις νερού μπορεί να αυξηθούν στα 1,5 ml/kcal, για να καλυφθούν οι διακυμάνσεις στο επίπεδο δραστηριότητας, η εφίδρωση και το φορτίο διαλυτής ουσίας<sup>(3)</sup>.

Μία συστηματική προσέγγιση των αναγκών σε νερό εμφανίστηκε την τελευταία 10ετία, στην πιο πρόσφατη έκδοση των διαιτητικών προσλήψεων αναφοράς<sup>(4)</sup>. Οι συστάσεις αυτές περιλαμβάνουν απόλυτες τιμές ως συστάσεις (σε L/24ωρο), από την άποψη της επαρκούς πρόσληψης σ' όλες τις ηλικιακές ομάδες, της συνολικής πρόσληψης νερού (συνδυασμό πόσιμου νερού, ποτών και τροφίμων) και την πρόσληψη νερού από πόσιμο νερό και ποτά, υποθέτοντας ότι τα τρόφιμα συμβάλλουν στην πρόσληψη νερού κατά περίπου 19% (Πίν. 2). Οι επαρκείς ποσότητες νερού ποικίλλουν από 0,7 L/24ωρο συνολικού νερού σε βρέφη έως 3,7 και 2,7 L/24ωρο σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Παρέχονται ειδικές συστάσεις για την εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων [(European Food Safety Authority [EFSA])] εκπόνησε έκθεση σχετικά με τις απαιτήσεις ύδατος<sup>(1)</sup>. Όπως και στις συστάσεις που παρέχονται από την Εθνική Ακαδημία Επιστημών των Ηνωμένων Πολιτειών, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συστήνει επαρκή πρόσληψη νερού σε απόλυτες τιμές για πολλές ηλικιακές ομάδες. Ωστόσο, η ομάδα εξετάζει τις απαιτήσεις των εφήβων ηλικίας άνω των 14 ετών, καθώς και τις απαιτήσεις των ηλικιωμένων ως ίδιες με εκείνες των ενηλίκων. Οι προτεινόμενες προσλήψεις για ενήλικες ορίστηκαν σε 2,5 και 2,0 L/24ωρο για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι τιμές αυτές είναι σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες που προτείνονται για τον πληθυσμό των Ην. Πολιτειών.

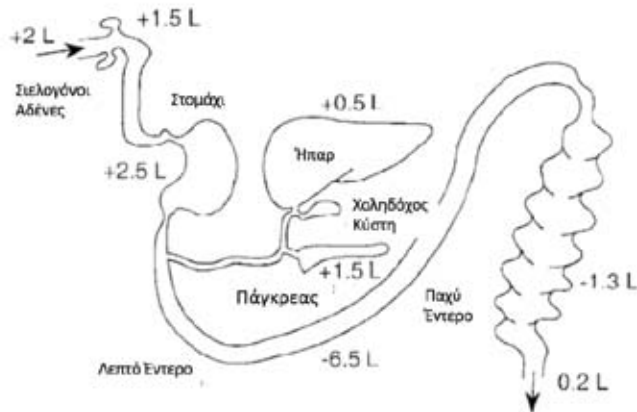
Ηλικιακή ομάδα	Επαρκής πρόσληψη νερού για άντρες (ml/24ωρο)			Επαρκής πρόσληψη νερού για γυναίκες (ml/24ωρο)		
	Από τρόφιμα	Από ποτά	Σύνολο	Από τρόφιμα	Από ποτά	Σύνολο
2-3 ετών	390	910	1300	390	910	1300
4-8 ετών	480	1120	1600	480	1120	1600
9-13 ετών	630	1470	2100	570	1330	1900
>14 ετών	750	1750	2500	600	1400	2000
Εγκυμοσύνη				690	1610	2300
Γαλουχία				600	2100	2700

**Πίνακας 2:** Διατροφικές αναφορές κατανάλωσης (επαρκείς προσλήψεις) για το νερό σύμφωνα με την EFSA

### 3. Απορρόφηση

Μεγάλες ποσότητες νερού ανταλλάσσονται στο γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) με την έκκριση του σάλιου, του γαστρικού υγρού, της χολής, του παγκρεατικού υγρού και παράλληλη απορρόφηση του ύδατος στο έντερο. Το μέγεθος της ανταλλαγής ύδατος στο ΓΕΣ είναι η δεύτερη μετά τα νεφρά, όπου 180 L υγρών ημερησίως φιλτράρονται από το σπείραμα και υποβάλλονται σε επεξεργασία από διάφορα τμήματα των νεφρών.

Στο ανθρώπινο ΓΕΣ, οι σιελογόνοι αδένες παράγουν 1,5 L ύδατος την ημέρα, το στομάχι εκκρίνει 2,5 L γαστρικού υγρού, το ήπαρ παράγει 0,5 L χολής, ενώ το πάγκρεας παράγει 1,5 L πλούσιου σε ένζυμα και διπτανθρακικά υγρό, το λεπτό έντερο απορροφά 6,5 L υγρού και το παχύ έντερο απορροφά 1,3 L υγρού, πάρα την ύπαρξη σημαντικών ωσμωτικών κλίσεων (Εικ. 1)<sup>(5)</sup>.



**Εικόνα 1:** Σχηματική της γαστρεντερικής οδού που δείχνει καθημερινή έκκριση υγρού και απορρόφηση από τον άνθρωπο (τροπ. Zhang EB, *Intestinal water and electrolyte transport*)

#### 3.1. Μεταφορά υγρών στη γαστρεντερική οδό

Όπως και σε άλλα συστήματα, το γενικό πρότυπο στο ΓΕΣ είναι ότι η μετακίνηση του ύδατος συμβαίνει δευτερευόντως προς τις ωσμωτικές κινητήριες δυνάμεις που δημιουργούνται με την ενεργητική μεταφορά άλατος και τις υδροστατικές διαφορές πίεσης. Είναι πιθανό ότι αυτός ο βασικός

μηχανισμός λειτουργεί σε σιελογόνους αδένες, ενδοηπατικά χολαγγειοκύτταρα και τα βοτρυδία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Με βάση ένα σημαντικό αριθμό ενδείξεων στο νεφρό και σε άλλα επιθήλια που διεξάγουν δραστική σχεδόν ισοοσμωτική έκκριση ή απορρόφηση, μία μεγαλύτερη διαπερατότητα ύδατος στην κυτταρική μεμβράνη παράγει μεγαλύτερη καθαρή κίνηση υγρών<sup>(6)</sup>. Στο λεπτό και το παχύ έντερο η κατάσταση μπορεί να είναι πιο περίπλοκη. Οι μελέτες πρῶιμης διάχυσης έδειξαν ότι τα εγγύς τμήματα του λεπτού εντέρου έχουν υψηλότερη ωσμωτική διαπερατότητα από περιφερικά τμήματα<sup>(7)</sup>.

Το στομάχι παρουσιάζει τις κύριες λειτουργίες του διαμέσου της έκκρισης του γαστρικού οξέος, των ενζύμων και των ορμονών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τις διεργασίες πέψης και απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών<sup>(8)</sup>. Η έκκριση ισοτονικού υδροχλωρικού οξέος από τα κύτταρα των γαστρικών αδένων συνήθως συνοδεύεται από μεταφορά ύδατος από τη μεμβράνη<sup>(9)</sup>. Λόγω της σχετικά χαμηλής διαπερατότητας των γαστρικών κυττάρων στο ύδωρ και στις μικρές διαλυμένες ουσίες<sup>(10)</sup>, η παρακυτταρική οδός έχει προταθεί ως η κύρια διαδρομή μεταφοράς ύδατος στην παραγωγή γαστρικού χυμού για χρόνια.

Το 12/δάκτυλο και η εγγύς νήστιδα θεωρούνται ιδιαίτερα υδατοπερατά για να επιτρέπεται ταχεία ωσμωτική εξισορρόπηση του εντερικού περιεχομένου<sup>(11,12)</sup>. Το επιθήλιο του λεπτού εντέρου είναι εξαιρετικά υδατοπερατό με χαμηλή ηλεκτρική αντίσταση και χαμηλούς συντελεστές ανάκλασης για μικρές διαλυμένες ουσίες. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν έκφραση τουλάχιστον οκτώ διαφορετικών ακουαπορινών στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου<sup>(13)</sup>. Παράλληλα έχει προταθεί η ενδιαφέρουσα υπόθεση ότι ο συμμεταφορέας νάτριο-γλυκόζη (SGLT1), άλλα και οι μεταφορείς στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου είναι σε θέση να μεταφέρουν ύδωρ ενεργητικά<sup>(14,15)</sup>. Προτείνεται ότι σε κάθε κύκλο εργασιών του μεταφορέα μεταφέρονται εκατοντάδες μόρια ύδατος<sup>(16)</sup>.

Το παχύ έντερο, κυρίως αναφερόμενο στο κόλον, απορροφά ύδωρ (περίπου 2 L/24ωρο) και ηλεκτρολύτες από τα στερεά απόβλητα για την παραγωγή αφυδατωμένων κοπράνων. Πράγματι, έχει προταθεί ότι η μετακίνηση του ύδατος σ' αυτή τη θέση μπορεί να προκαλείται κυρίως μέσω Ακουαπορινών που εκφράζονται στο κόλον<sup>(9)</sup>.

### 3.2. Τα διαμερίσματα των σωματικών υγρών

Το υγρό στοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού αποτελείται κατά κύριο λόγο από ύδωρ. Τα περισσότερα όργανα του οργανισμού (λ.χ. δέρμα, εγκέφαλος, μύες, έντερο) αποτελούνται κατά 70-80% από ύδωρ, ενώ ο λιπώδης ιστός και τα οστά μόνο κατά 10-20%. Ο όρος «ολικό σωματικό ύδωρ, ΟΣΥ» (Total Body Water, TBW) αντανακλά έναν εξισορροπημένο μέσο όρο του περιεχομένου των ιστών σε ύδωρ, που λαμβάνει σχετικά χαμηλότερες τιμές σε άτομα με περισσότερο λιπώδη ή λιγότερο μυϊκό ιστό. Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι έχουν συνήθως λιγότερο ύδωρ σε σχέση με το σωματικό τους βάρος, επειδή έχουν περισσότερο λίπος και λιγότερη μυϊκή μάζα αντίστοιχα. Αντίστοιχα, η παχυσαρκία αυξάνει το ολικό σωματικό ύδωρ, αλλά μειώνει το ποσοστό του επί του σωματικού βάρους, αφού υπάρχει αύξηση του συγκριτικά στεγνότερου λιπώδους ιστού<sup>(17)</sup>.

Η περιεκτικότητα του ανθρώπινου οργανισμού σε ύδωρ εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο. Κατά τη γέννηση, οπότε και η περιεκτικότητα του οργανισμού σε λίπος είναι πολύ μικρή, το ύδωρ αποτελεί το 80% του σωματικού βάρους και στα δύο φύλα. Όσο αυξάνεται η ηλικία και μάλιστα μετά από το 15<sup>ο</sup> έτος και σ' όλες τις επόμενες 10ετίες, η περιεκτικότητα του οργανισμού σε ύδωρ είναι διαφορετική ανάμεσα στα δύο φύλα (Πιν. 3). Το ΟΣΥ υπολογίζεται συνήθως ως το 60% του συνολικού βάρους σώματος στους άνδρες και το 50-55% του βάρους σώματος στις γυναίκες, ενώ στους ηλικιωμένους ασθενείς θεωρείται περίπου 5% λιγότερο<sup>(18)</sup>. Ο υπολογισμός του ΟΣΥ ως ποσοστό του σωματικού βάρους δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα μόνο για μία μικρή μερίδα υγιών ατόμων, γιατί σε κάθε οργανισμό η αναλογία κάθε ιστού είναι διαφορετική, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη εξισώσεων που περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, το βάρος και το ύψος και υπολογίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το ΟΣΥ<sup>(19,20)</sup>.

Ολικό σωματικό ύδωρ (%ΣΒ)			
	Παιδί	Άνδρας	Γυναίκα
Αδύνατος	80	65	55
Κανονικός	70	60	50
Παχύσαρκος	65	55	45

**Πίνακας 3:** Σχέση ολικού σωματικού ύδατος, σωματικής διάπλασης και φύλου

Το σωματικό ύδωρ κατανέμεται σε δύο διαμερίσματα, το ενδοκυττάριο (ΕΝΔΥ) και το εξωκυττάριο (ΕΞΥ). Το ενδοκυττάριο διαμέρισμα συνιστά περίπου το 55-65% και το εξωκυττάριο το υπόλοιπο 35-45%. Το ΕΞΥ υποδιαιρείται σε πέντε επιμέρους υποδιαμερίσματα:

- το πλάσμα,
- το διάμεσο και τη λέμφο,
- το υγρό του συνδετικού ιστού και των οστών,
- το υγρό του λιπώδους ιστού και
- το υγρό που εντοπίζεται σε κοιλότητες του οργανισμού, όπως το πλευριτικό, το περιτονιακό, το εγκεφαλονωτιαίο και άλλα (Πιν. 4.)

Το ελάχιστο υγρό του λιπώδους ιστού θεωρείται ΕΞΥ, οπότε στους παχύσαρκους αυξάνει το ποσοστό αυτού σε σχέση με το ΕΝΔΥ. Καθώς οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά λιπώδους και χαμηλότερα ποσοστά μυϊκής μάζας, το ΕΞΥ αποτελεί το 45-48% του συνολικού ΟΣΥ. Το αντίθετο συμβαίνει στους άνδρες, στους οποίους περιορίζεται το ποσοστό του ΕΞΥ στο 42-45% του ΟΣΥ<sup>(21,22)</sup>.

	%Βάρους σώματος	%Σωματικών υγρών
Ολικό ύδωρ	60	100
Ενδοκυττάριο	40	60
Εξωκυττάριο	20	40
Πλάσμα	4,5	9
Διάμεσο υγρό - Λέμφος	15,5	31

**Πίνακας 4:** Κατανομή του ύδατος στον οργανισμό ενός ενήλικα

#### 4. Αποβολή

Οι κύριες οδοί απώλειας ύδατος από τον οργανισμό είναι τα νεφρά, το δέρμα και η αναπνευστική οδός και σε πολύ χαμηλό επίπεδο, το πεπτικό σύστημα (Πίν. 1). Σε μία περίοδο 24 ωρών, ένας ενήλικας παράγει 1-2 L ούρων. Το ύδωρ επίσης χάνεται με εξάτμιση διαμέσου του δέρματος. Αυτό αναφέρεται ως αδύναμη εφίδρωση επειδή είναι μία αόρατη απώλεια ύδατος και αντιπροσωπεύει περίπου 450 ml ύδατος/24ωρο σε εύκρατο περιβάλλον. Το ύδωρ επίσης χάνεται με εξάτμιση μέσω της αναπνευστικής οδού (250-350 ml/24ωρο). Τέλος, ένας ενήλικας χάνει περίπου 200 ml ύδατος/24ωρο διαμέσου των κοπράνων. Κατά μέσο όρο, ένας ενήλικας χάνει 2-3 L ύδατος/24ωρο. Αυτές οι απώλειες ύδατος διαμέσου του δέρμα-



τος και των πνευμόνων εξαρτώνται από το κλίμα, τη θερμοκρασία του αέρα και τη σχετική υγρασία.

Όταν η εσωτερική θερμοκρασία του σώματος αυξάνεται, ο μόνος μηχανισμός αύξησης των θερμικών απωλειών είναι η ενεργοποίηση των ιδρωτοποιών αδένων. Η εξάτμιση του ύδατος διαμέσου του ιδρώτα στην επιφάνεια του δέρματος είναι ένας πολύ αποτελεσματικός μηχανισμός για την απομάκρυνση θερμότητας από το σώμα: 2,2 kJ χάνονται με την εξάτμιση 1 gr ύδατος. Σε άσκηση σε ένα ζεστό περιβάλλον, ο ρυθμός εφίδρωσης ενός ατόμου μπορεί να φτάσει έως και 1-2 L απώλειας ύδατος/ώρα<sup>(23)</sup>. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση και υπερωσμωτικότητα του ΕΞΥ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο ιδρώτας είναι πάντοτε υπότονος όταν συγκρίνεται με το πλάσμα ή το ΕΞΥ. Ο ιδρώτας περιέχει 20-50 mmol/L Na<sup>+</sup>, ενώ η εξωκυττάρια συγκέντρωση Na<sup>+</sup> είναι 150 mmol/L. Η έντονη εφίδρωση συνεπώς οδηγεί σε μεγαλύτερη ποσότητα ύδατος από τις απώλειες ηλεκτρολυτών. Ως συνέπεια είναι μία αυξημένη εξωκυτταρική ωσμωτικότητα που αντλεί ύδωρ από τα κύτταρα στο ΕΞΥ. Έτσι, η απώλεια ύδατος διαμέσου της εφίδρωσης αφορά, τόσο το ΕΝΔΥ, όσο και το ΕΞΥ, μία κατάσταση που χαρακτηρίζει την υπέρτονη αφυδάτωση<sup>(18)</sup>.

Οι μετατοπίσεις υγρών κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου και οι φυσιολογικές αποκρίσεις στο χειρουργικό στρες έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ομοιόσταση του οργανισμού. Μελετητές έχουν μετρήσει την εξάτμιση από το χειρουργικό τραύμα. Χρησιμοποιώντας ένα θάλαμο για να καλύψουν το τραύμα και τα σπλάχνα, διαπίστωσαν απώλεια ύδατος διαμέσου εξάτμισης που συσχετίζεται με το μέγεθος της τομής και κυμαίνεται από 2,1 gr/ώρα σε μικρές πληγές με ελαφρώς εκτεθειμένα σπλάχνα, μέχρι 32 gr/ώρα σε μείζονα τραύματα με πλήρως εκτεθειμένα σπλάχνα<sup>(24)</sup>. Η απώλεια του ύδατος κατά τη διάρκεια μιας λαπαροσκοπικής χειρουργικής επέμβασης θεωρείται μικρή, όμως ο ξηρός αέρας που εισάγεται στην κοιλιά ασκεί άγνωστες επιδράσεις. Προς το παρόν, οι απώλειες λόγω εξάτμισης κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής χειρουργικής είναι εντελώς άγνωστες.

Η ελάχιστη ποσότητα ύδατος που είναι απαραίτητη να αποβληθεί μέσω των νεφρών είναι η ποσότητα που απαιτείται για το φορτίο νεφρικής διαλυτής ουσίας (renal solute load -RSL). Το RSL αναφέρεται σ' όλες τις διαλυμένες ουσίες, οι οποίες προέρχονται περισσότερο από τη διατροφή, οι οποίες πρέπει να εκκρίνονται από τα νεφρά. Σε συνθήκες σταθερής κα-

τάστασης, η ημερήσια απέκκριση διαλυτής ουσίας πρέπει να είναι ίση με το καθημερινό φορτίο διαλυτής ουσίας. Η απέκκριση του RSL απαιτεί την έκκριση ορισμένης ποσότητας ύδατος ως ούρα και συνεπώς, η ποσότητα του υποχρεωτικού ύδατος των ούρων εξαρτάται, τόσο από το φορτίο της διαλυτής ουσίας, όσο και από τη νεφρική ικανότητα συμπίκνωσης. Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του RSL στους ενήλικες είναι η ουρία, το νάτριο, το χλώριο και το κάλιο. Έτσι, η ελάχιστη παραγωγή ούρων είναι περίπου 0,5 L/24ωρο.

Οι νεφροί είναι το βασικό όργανο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, καθώς μπορούν να χειριστούν μεγάλες διακυμάνσεις στο φορτίο άλατος και ύδατος με μεγάλη αποτελεσματικότητα. Καθημερινά, οι νεφροί μπορούν να αποβάλλουν 0,5-2,5 L ούρων με ωσμωτικότητα που κυμαίνεται από 40-1.400 mOsm/kg H<sub>2</sub>O<sup>(18)</sup>. Έτσι, ανάλογα με τις φυσιολογικές απαιτήσεις, ο όγκος και η ωσμωτικότητα των ούρων μπορούν να ποικίλλουν 50 φορές και 35 φορές, αντίστοιχα. Αυτός ο σφιχτός έλεγχος επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου μεταβολών στην επαναρόφηση νατρίου και ύδατος διαμέσου μηχανισμών που διεγείρονται από τον όγκο και την τονικότητα του πλάσματος.

Το ΟΣΥ ρυθμίζεται στενά από ευαίσθητους και ακριβείς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται από ελλείμματα ή υπερβολικές ποσότητες ύδατος που ανέρχονται σε λίγες εκατοντάδες χιλιοστόλιτρα. Οι αλλαγές στην τονικότητα και στον όγκο πλάσματος διαμέσου της αντιδιουρητικής ορμόνης (βαζοπρεσσίνη) και του αισθήματος της δίψας, ρυθμίζουν την πρόσληψη και την αποβολή του ύδατος. Συνολικά, η επαναρόφηση του νατρίου είναι ο πρωταρχικός καθοριστής της κατακράτησης νεφρικού ύδατος. Ωστόσο, η ικανότητα συμπίκνωσης ή αραιώσης των ούρων είναι ένας κρίσιμος φυσιολογικός μηχανισμός για την πρόληψη της αφυδάτωσης ή αντίθετα της δηλητηρίασης με ύδωρ.

## 5. Βιβλιογραφία

1. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. EFSA J 2010. 2010; 8(3): 1459.
2. Medicine I. Recommended dietary allowances. 6<sup>th</sup> Ed. 6<sup>th</sup> ed. Washington, DC: The National Academies, Food and Nutrition Board; 1964.

3. Recommended Dietary Allowances: 10<sup>th</sup> Edition. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC) 1989.
4. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
5. Zhang EB. Intestinal water and electrolyte transport. In: Gastrointestinal, Hepatobiliary, and Nutritional Physiology. Zhang EB, Sitrin MD & Black DB, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
6. Spring KR. Routes and mechanism of fluid transport by epithelia. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 105-119.
7. Fordtran JS, Rector FC, Jr., Ewton MF, Soter N, Kinney J. Permeability characteristics of the human small intestine. *J Clin Invest* 1965; 44(12): 1935-1944.
8. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015; 64(10): 1650-1668.
9. Laforenza U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract. *Mol Aspects Med* 2012; 33(5-6): 642-650.
10. Priver NA, Rabon EC, Zeidel ML. Apical membrane of the gastric parietal cell: water, proton, and nonelectrolyte permeabilities. *Biochemistry* 1993; 32(10): 2459-2468.
11. Hindle W, Code CF. Some differences between duodenal and ileal sorption. *Am J Physiol* 1962; 203: 215-220.
12. Powell DW, Malawer SJ. Relationship between water and solute transport from isosmotic solutions by rat intestine in vivo. *Am J Physiol* 1968; 215(1): 49-55.
13. Zhu C, Chen Z, Jiang Z. Expression, distribution and role of aquaporin water channels in human and animal stomach and intestines. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9). pii: E1399. doi: 10.3390/ijms17091399.
14. Wright EM, Loo DD. Coupling between Na<sup>+</sup>, sugar, and water transport across the intestine. *Ann NY Acad Sci* 2000; 915: 54-66.
15. Erokhova L, Horner A, Ollinger N, Siligan C, Pohl P. The sodium glucose cotransporter SGLT1 is an extremely efficient facilitator of passive water transport. *J Biol Chem* 2016; 291(18): 9712-9720.
16. Zeuthen T, Stein WD. Cotransport of salt and water in membrane proteins: membrane proteins as osmotic engines. *J Membr Biol* 1994;

137(3): 179-195.

17. Fanestil D. Compartmentation of body water. In: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. RG N, editor. New York: McGraw-Hill; 1994; p.p. 3-20.

18. Rose BD PT. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. New York: McGraw-Hill; 2001.

19. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 2011; 22(12): 2166-2181.

20. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, et al. Total body water reference values and prediction equations for adults. Kidney Int 2001; 59(6): 2250-2258.

21. Silva AM, Heymsfield SB, Gallagher D, et al. Evaluation of between-methods agreement of extracellular water measurements in adults and children. Am J Clin Nutr 2008; 88(2): 315-323.

22. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. Am J Physiol 1991; 261(2 Pt 1): E199-E203.

23. Sawka MN, Chevront SN, Carter R, 3<sup>rd</sup>. Human water needs. Nutr Rev 2005; 63(6 Pt 2): S30-S39.

24. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. Acta Chir Scand 1977; 143(5): 279-284.

## Ερωτήσεις

### 1. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

α) Η προτεινόμενη ποσότητα υγρών που ένας άνθρωπος πρέπει να καταναλώνει πρέπει να είναι πάνω από 4 L ανά ημέρα;

β) Ένας άνθρωπος πρέπει να καταναλώνει τουλάχιστον 2,5 L νερό άσχετα με την ποσότητα υγρών που λαμβάνει με το φαγητό;

γ) Ο οργανισμός παράγει περίπου 300 ml ύδατος κατά το μεταβολισμό;

δ) Κανένα από τα παραπάνω είναι σωστό;

### 2. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

α) Η γυναίκες χρειάζονται λιγότερη ποσότητα προσλαμβανομένων υγρών συγκριτικά με τους άνδρες λόγω μικρότερης μυικής μάζας;

- β) Η γυναίκες χρειάζονται λιγότερη ποσότητα προσλαμβανομένων υγρών συγκριτικά με τους άνδρες λόγω περισσότερου λιπώδους ιστού;
- γ) Το α και το β είναι σωστό;
- δ) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

### 3. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

- α) Η απορρόφηση του ύδατος από το γαστρεντερικό γίνεται μόνο με τη βοήθεια της διάχυσης;
- β) Το μεγαλύτερο μέρος του ύδατος που εισέρχεται στο εντέρο απορροφάται στο λεπτό έντερο;
- γ) Το μεγαλύτερο μέρος του ύδατος που εισέρχεται στο εντέρο απορροφάται στο παχύ έντερο;
- δ) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

### 4. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

- α) Ο ιδρώτας είναι υπότονος συγκριτικά με το πλάσμα;
- β) Ο ιδρώτας είναι ισότονος συγκριτικά με το πλάσμα;
- γ) Ο ιδρώτας είναι υπέρτονος συγκριτικά με το πλάσμα;

### 5. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

- α) Σε ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις γίνεται ίση απώλεια υγρών συγκριτικά με λαπαροσκοπικές χειρουργικές επεμβάσεις;
- β) Σε ακραίες καταστάσεις ένας άνθρωπος μπορεί να χάσει πάνω από 1 L/ώρα διαμέσου του ιδρώτα;
- γ) Η απώλεια ύδατος από το δέρμα είναι κλινικά ασήμαντη;
- δ) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

### Απαντήσεις

1. γ
2. γ
3. β
4. α
5. β

# Παράγοντες που προσδιορίζουν την πρόσληψη και αποβολή νερού

**Πελαγία Κρίκη,**  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακού ΓΝ Αλεξανδρούπολης

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ωσμωτικότητα
3. Απομάκρυνση ύδατος
4. Πρόσληψη νερού
5. Παράγοντες που ρυθμίζουν την πρόσληψη ύδατος
6. Παράγοντες που ρυθμίζουν την απομάκρυνση ύδατος
7. Ωσμωτικά - Μη ωσμωτικά ερεθίσματα
8. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Είναι μεγάλη η σημασία του ύδατος και του ισοζυγίου του για τη συνολική ομοιοστασία του οργανισμού

- Από τις οδούς απομάκρυνσης ύδατος (γαστρεντερικό, άδηλες απώλειες και νεφρικές) ο οργανισμός μπορεί να ρυθμίζει μόνο τη νεφρική διαμέσου της παρουσίας ή όχι της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)

- Οι όποιες απώλειες αντισταθμίζονται με την αντίστοιχη πρόσληψη υγρών που καθορίζεται από τη δίψα

- Τόσο η δίψα, όσο και η νεφρική απομάκρυνση ύδατος ενεργοποιούνται με την αύξηση της ωσμωτικότητας, αλλά και τη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου (ΔΚΟ)

- Η απάντηση του οργανισμού στη μείωση του ΔΚΟ είναι μικρότερης ευαισθησίας. Ωστόσο όταν υπάρχει σοβαρή μείωση του ΔΚΟ, η μη ωσμωτική διέγερση της δίψας και της ADH είναι τόσο έντονη ακόμη και όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι μικρή

## 1. Εισαγωγή

Το ύδωρ είναι το στοιχείο που βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό, αφού αποτελεί το 50-60% του σωματικού βάρους (ΣΒ). Είναι ζωτικής σημασίας για τη ζωή και σημαντικό για την ομοιοστασία των κυττάρων, από τη στιγμή που αποτελεί δομικό υλικό και *διαλυτικό μέσο* για ιόντα, τη γλυκόζη και τα αμινοξέα, εξαιτίας της μεγάλης διηλεκτρικής σταθεράς

που έχει. Επιπλέον μεταφέρει θρεπτικά συστατικά στα κύτταρα, απομακρύνει άχρηστα προϊόντα, διατηρεί τον αγγειακό τόνο και επιτρέπει την κυκλοφορία του αίματος.<sup>1-2</sup> Τέλος, συμβάλλει στον περιορισμό της μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος, όταν αυτό εκτίθεται σε μεταβολές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος.<sup>3</sup> Συνολικά, η σημασία του για τον οργανισμό είναι τεράστια.<sup>4</sup>

Η ομοίωση του ύδατος διατηρείται με νευρο-ενδοκρινικούς μηχανισμούς, οι οποίοι αντιλαμβάνονται μεταβολές στον όγκο και την ωσμωτικότητα και προσαρμόζουν τη δίψα και τη νεφρική απομάκρυνση του ύδατος.<sup>5-6</sup> Με τους μηχανισμούς αυτούς, κάτω από συνηθισμένες θερμοκρασίες και μέτρια δραστηριότητα, το ύδωρ στον οργανισμό διατηρείται σταθερό, εξαιτίας της ακριβούς ρύθμισης του ισοζυγίου του. Η ισορροπία μάλιστα αυτή αντιπροσωπεύει το 0,2% του ΣΒ και διατηρείται παρά τις διαφορές στην πρόσληψη υγρών και ηλεκτρολυτών, αλλά και στην απομάκρυνσή τους.<sup>7</sup>

## 2. Ωσμωτικότητα

- Η ισορροπία του ύδατος αναφέρεται στη σχέση μεταξύ του ολικού ύδατος και των σωματιδίων. Η ωσμωτικότητα που εκφράζει την ολική συγκέντρωση ουσιών σε υγρό είναι η κύρια παράμετρος: κύριος στόχος είναι η διατήρηση σταθερού όγκου των κυττάρων, κάτι που έχει ιδιαίτερη σπουδαιότητα για τη λειτουργία τους. Η ωσμωτικότητα βασίζεται σε δύο φαινόμενα της πλασματικής μεμβράνης: στην ενεργητική μετακίνηση ουσιών (μέσω των ATP καναλιών) και στην ελεύθερη μετακίνηση ύδατος διαμέσου αυτής. Έτσι, σε υγιή άτομα η ωσμωτικότητα διατηρείται σταθερή στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο και περίπου ίση με 280 από το γαστρεντερικό σύστημα (<100 ml),
- με άδηλες απώλειες από το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα. Η λανθάνουσα αυτή απώλεια ύδατος μέσω της εφίδρωσης και του εκπνεόμενου αέρα είναι βασική, προκειμένου να διατηρείται φυσιολογική η θερμοκρασία του σώματος. Σε κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας, υγρασίας περιβάλλοντος, δραστηριότητας και ενδυμασίας η απώλεια υπολογίζεται σε 700 ml αντίστοιχα, σε αυξημένη, όμως, δραστηριότητα, μπορεί να φτάσει έως και τα 2 L και
- με τα ούρα.  
-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Η μόνη εξαίρεση σ' αυτή την ελεύθερη μετακίνηση ύδατος είναι το άπω σωληνάριο, του οποίου η διαπερατότητα μεταβάλλεται.<sup>7-8</sup>

### 3. Απομάκρυνση ύδατος

Η καθημερινή υποχρεωτική απομάκρυνση υγρών συντελείται διαμέσου τριών κύριων οδών:<sup>9-10</sup>

Από τις οδούς αυτές, η μόνη που μπορεί να ρυθμίζει ο ίδιος ο οργανισμός είναι η νεφρική, στην οποία η αποβολή προσαρμόζεται ανάλογα με την απώλεια διαμέσου των άλλων δύο οδών, αλλά και ανάλογα με την πρόσληψη του ύδατος. Οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζουν την αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων μέσω της παρουσίας ή όχι αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Η ορμόνη αυτή, δρώντας στα αθροιστικά σωληνάκια, ελέγχει την διαπερατότητα των κυττάρων του σωληναρίου στο ύδωρ και διαφοροποιεί την ωσμωτικότητα των ούρων. Με τον τρόπο αυτό επέρχεται ισορροπία ύδατος, η οποία διατηρείται παρά τις μεγάλες αλλαγές στην πρόσληψη και παρά τις άλλες μη νεφρικές απώλειες. Ο νεφρός, δηλαδή, αποτελεί το μέσο με το οποίο ο οργανισμός μπορεί να συντηρήσει το απαραίτητο ύδωρ και να περιορίσει τις απώλειες.<sup>11-13</sup>

Το πόσο ύδωρ απομακρύνεται από τη νεφρική οδό υπολογίζεται με την ωσμωτικότητα των ούρων, η οποία μπορεί να μεταβάλλεται από 50-1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, ανάλογα με τις ανάγκες. Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία η μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα του νεφρού είναι 1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Στις νεφρικές απώλειες, η ελάχιστη ποσότητα των ούρων εξαρτάται από το ημερήσιο φορτίο ωσμωλίων που πρέπει να αποβληθεί.<sup>9,14-16</sup> Τα ωσμώλια είναι προϊόντα αποδόμησης πρωτεϊνικού μεταβολισμού, κυρίως μόρια ουρίας και άλατα Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup>. Επίσης, η ελάχιστη ποσότητα των ούρων εξαρτάται από τη μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών. Σε μία συνηθισμένη δίαιτα το ημερήσιο φορτίο είναι περίπου 600 mOsm. Έτσι, οι υποχρεωτικές ημερήσιες απώλειες ούρων για την αποβολή των ωσμωλίων υπολογίζονται με βάση τον τύπο:

$$\text{Υποχρεωτικές απώλειες (ml/24ωρο)} = \frac{\text{Φορτίο ωσμωλίων}}{\text{Μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα}} \text{ δηλαδή } \frac{600}{1.200} = 500 \text{ ml/24ωρο}$$

Επομένως, οι συνολικές απώλειες το 24ωρο (νεφρός, γαστρεντερικό σύστημα και άδηλες) είναι τουλάχιστον 2 L.

### 4. Πρόσληψη νερού

Οι απώλειες ύδατος πρέπει να αντισταθμίζονται με την αντίστοιχη πρό-



σληψη υγρών, για να αποκαθίσταται το ισοζύγιο του ύδατος, καθώς, ακόμη και με την μέγιστη συμπτικνωτική ικανότητα του νεφρού, ο οργανισμός αδυνατεί να προλάβει τις συνεχείς απώλειες από το δέρμα, την αναπνοή και το γαστρεντερικό σύστημα.

Το νερό προσλαμβάνεται με την κατανάλωση υγρών, μέσω των τροφών και διαμέσου του μεταβολισμού, της οξειδωσης δηλαδή των μακρομορίων. Οι διάφορες τροφές περιέχουν νερό από 40-80%, λ.χ. το κρέας περιέχει 70%, ενώ τα φρούτα 95%. Το ύδωρ που παράγεται από την οξειδωση του λίπους είναι 1 ml για κάθε gr που μεταβολίζεται, ενώ από τα λευκώματα και τους υδατάνθρακες παράγονται 0,5 ml. Ουσιαστικά, η πρόσληψη από τις τροφές και το μεταβολισμό εξισορροπούν τις μη νεφρικές απώλειες ύδατος. Έτσι, μία ελάχιστη ποσότητα νερού, περίπου 700 ml, πρέπει καθημερινά να προσλαμβάνεται για να εξισορροπήσει τις υποχρεωτικές απώλειες. Όταν η πρόσληψη ξεπερνά την υποχρεωτική απώλεια (κάτι που είναι σύνηθες, εξαιτίας των καθημερινών συνηθειών), το επιπλέον ύδωρ απομακρύνεται με την αραίωση των ούρων. Αντίθετα, όταν υπάρξουν σοβαρές απώλειες μη νεφρικής αιτιολογίας (διάρροιες, εφίδρωση κ.ά), η ισορροπία διατηρείται με τη συμπύκνωση των ούρων, αλλά και με τη διέγερση της δίψας.<sup>9,12</sup>

## 5. Παράγοντες που ρυθμίζουν την πρόσληψη ύδατος

Οι άνθρωποι προσλαμβάνουν διαφόρων ειδών υγρά για ποικίλους λόγους που έχουν να κάνουν με ψυχολογικά ερεθίσματα ή κοινωνικές συνήθειες. Η κυριότερη προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού, ωστόσο, ρυθμίζεται από το αίσθημα της δίψας και γίνεται αντιληπτή ως ξηροστομία, ξηρός φάρυγγας και ξηρά χείλη.<sup>5</sup>

Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί για τη διέγερση της δίψας:<sup>17</sup>

- ο ενδοκυττάριος (ωσμωτική διέγερση) και
- ο εξωκυττάριος (υπογκαιμική δίψα).

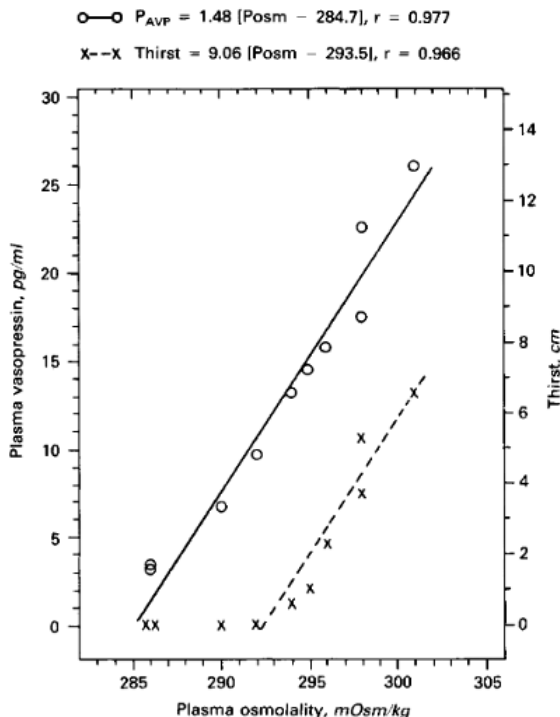
Σε περίπτωση απώλειας ύδατος, η αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων έχει ως αποτέλεσμα να μετακινείται ύδωρ από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα στο εξωκυττάριο. Η συρρίκνωση των κυττάρων γίνεται αντιληπτή από υποδοχείς στον εγκέφαλο, οι οποίοι στέλνουν ορμονικά μηνύματα για να προκληθεί η δίψα. Οι υποδοχείς αυτοί, που ονομάζονται ωσμω υποδοχείς, βρίσκονται στον υποθάλαμο και στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες κοντά στο τοίχωμα της 3<sup>ης</sup> κοιλίας και ενεργοποιούνται σε

περίπτωση αύξησης της ωσμωτικότητας του πλάσματος.<sup>18-19</sup> Είναι εξειδικευμένοι νευρώνες που ανιχνεύουν τις μεταβολές της ωσμωτικότητας ως μεταβολή του όγκου των κυττάρων, χωρίς να επηρεάζονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.<sup>20</sup>

Το υποθαλαμικό κέντρο της δίψας βρίσκεται κοντά στους πυρήνες που ελέγχουν την παραγωγή και την απελευθέρωση της ADH. Παρά τις ομοιότητες στη διέγερση των δύο αυτών διαδικασιών, φαίνεται ότι μεσολαβούν δύο διαφορετικοί ωσμωυποδοχείς, επομένως δεν είναι περίεργο που τυχόν παθολογικές καταστάσεις δεν προκαλούν ταυτόχρονα διαταραχή στη ρύθμιση της δίψας και στην απελευθέρωση της ADH.<sup>7</sup>

Η δίψα ενεργοποιείται με αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 2-3%<sup>21-22</sup> (Εικ. 1).

Το ερέθισμα που ουσιαστικά ενεργοποιεί τους ωσμωυποδοχείς είναι η τονικότητα, δηλαδή η *δραστική ωσμωτικότητα του πλάσματος*, η οποία αντανακλά τη συγκέντρωση των ουσιών που δεν διαπερνούν ελεύθερα τις μεμβράνες και έτσι επηρεάζουν την διακυτταρική κατανομή του ύδατος.



**Εικόνα 1:** Ενεργοποίηση δίψας [Robertson, *Kidney Int* 1984; 25(2): 460-469]

Πειραματικά αποδείχτηκε ότι, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  ή της σουκρόζης (ουσίες που δεν διαπερνούν τις μεμβράνες), μειώνεται ο κυτταρικός όγκος των υποδοχέων και ενεργοποιείται η δίψα. Όταν όμως η αύξηση της ωσμωτικότητας συντελεστεί με συστηματική έγχυση ουσιών, όπως η γλυκόζη, που εύκολα διαπερνούν τις πλασματικές μεμβράνες, η διέγερση της δίψας είναι λιγότερο αποτελεσματική.<sup>23</sup> Στην πρώτη περίπτωση δημιουργείται ωσμωτική κλίση πίεσης και ενδοκυττάρια αφυδάτωση. Αυτό δεν ισχύει στη δεύτερη. Έτσι, ο κύριος καθοριστής της τονικότητας, δηλαδή η βασική δραστική εξωκυττάρια ουσία είναι το  $\text{Na}^+$ .<sup>24</sup> Αντίθετα, η αύξηση της ουρίας δεν επηρεάζει, εφόσον είναι μη δραστική ωσμωτική ουσία. Η συμβολή της γλυκόζης είναι πιο σύνθετη. Η αύξησή της οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης, η οποία βοηθά την είσοδο γλυκόζης στους ωσμωυποδοχείς, ωστόσο σε περίπτωση μη ρυθμισμένου διαβήτη, η αύξηση της γλυκόζης οδηγεί σε αίσθημα δίψας, αλλά και σε έκκριση ADH.<sup>25</sup>

Ο μηχανισμός της δίψας είναι τόσο αποτελεσματικός που επιτρέπει την ωσμωτικότητα του πλάσματος να παραμένει φυσιολογική, ακόμη και σε ασθενείς με νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, οι οποίοι μπορεί ημερησίως να απομακρύνουν 20 L ούρων. Ουσιαστικά, λοιπόν, όταν η συμπτωκνωτική ικανότητα του νεφρού δεν είναι αποτελεσματική, είναι απαραίτητο να λειτουργεί ο μηχανισμός της δίψας και να υπάρχει πρόσβαση σε νερό.

Υπάρχει και ο εξωκυττάριος μηχανισμός διέγερσης της δίψας (μη ωσμωτική διέγερση), ο οποίος χρησιμοποιεί ογκοϋποδοχείς/τασεοϋποδοχείς. Πρόκειται για υποδοχείς που ενεργοποιούνται όταν μειώνεται η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ή και ο ΔΚΟ, μία μη μετρήσιμη οντότητα που αντανακλά την αιμάτωση των ιστών και μπορεί να είναι ανεξάρτητη από άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Ο μηχανισμός αυτός είναι λιγότερο ευαίσθητος, εφόσον απαιτείται μείωση του εξωκυττάριου όγκου κατά 10%.<sup>9</sup>

Αυτή η μικρότερη ευαισθησία στο μειωμένο όγκο είναι απαραίτητη για να αποτρέψει την υπερβολική προσαρμογή σε φυσιολογικές δραστηριότητες, λ.χ. κατά την άσκηση. Η υπογκαιμία αναγνωρίστηκε ως διεγέρτης της δίψας από το 1960. Η αιμορραγία, οι έμετοι, οι διάρροιες οδηγούν σε μεγάλη μείωση του όγκου και ενεργοποιούν ένα πολύπλοκο νευρο-ορμονικό κύκλωμα κεντρικών ωσμωυποδοχέων, αλλά και περιφερικών τασεοϋποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στο καρδιαγγειακό σύστημα (υποδοχείς υψηλής πίεσης στον καρωτιδικό διχασμό και στο αορτικό τόξο), στο φλεβικό δίκτυο (υποδοχείς χαμηλής πίεσης στους κόλπους), αλλά και

στο νεφρό (παρασπειραματική συσκευή).<sup>26</sup>

Η μείωση του ΔΚΟ διεγείρει το συμπαθητικό, με συνέπεια να αυξάνονται οι κατεχολαμίνες, ο καρδιακός ρυθμός και οι αγγειακές αντιστάσεις. Όλα αυτά σε συνδυασμό με τη φλεβική σύσπαση οδηγούν σε αύξηση της ΑΠ. Επιπλέον, αυξάνεται η επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ ενεργοποιείται ταυτόχρονα η παραγωγή ρενίνης. Η μείωση της τάσης του τοιχώματος στους υποδοχείς στο καρδιαγγειακό σύστημα και στο φλεβικό δίκτυο λόγω μείωσης του ΔΚΟ μεταφέρεται με την ΙΧ (γλωσσοφαρυγγικό νεύρο) και την Χ (πνευμονογαστρικό νεύρο) εγκεφαλική συζυγία στον υποθάλαμο και έτσι διεγείρεται η δίψα. Η ενεργοποίησή του, μάλιστα, ακόμη και χωρίς την πραγματική αύξηση του ΔΚΟ, αλλά με πειραματική διάταση της περιοχής, φαίνεται ότι αναστέλλει τη δίψα και να αυξάνει την έκκριση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP).<sup>23</sup> Οι υποδοχείς του κόλπου αντιδρούν σε μικρότερες μεταβολές του όγκου σε σχέση με εκείνους που βρίσκονται στους αρτηριακούς κλάδους, οι οποίοι ανιχνεύουν τη μείωση της ΑΠ.<sup>27</sup> Επίσης, διαμέσου διέγερσης της παρασπειραματικής συσκευής εκκρίνεται ρενίνη και παράγεται αγγειοτενσίνη-II (AII), που εκτός από την αγγειοσύσπαση οδηγεί και σε παραγωγή αλδοστερόνης. Η AII αυξάνει το αίσθημα της δίψας, δρώντας ως νευροδιαβιβαστής (τόσο η AII που κυκλοφορεί συστηματικά, όσο και αυτή από το τοπικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA) του εγκεφάλου).<sup>28</sup> Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί δρουν με στόχο να διατηρήσουν το Na<sup>+</sup> και το ύδωρ, ώστε να διατηρηθεί η αιμάτωση σε ζωτικά όργανα. Ωστόσο, για να διορθωθούν τα ελλείμματα θα πρέπει να υπάρχει και το αίσθημα της δίψας.

Η μικρή μείωση του ΔΚΟ μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπαθητικό και το σύστημα PAA, αλλά θα έχει μικρή επίδραση στη δίψα, η οποία για να ενεργοποιηθεί πρέπει να επέλθει μείωση >10%<sup>29</sup>. Η οξεία μείωση της ΑΠ σε επίπεδα 5-10% οδηγεί σε εκθετική αύξηση της ADH. Αντίθετα απαιτείται μείωση του ΔΚΟ κατά 10% για να προκληθεί η αντίστοιχη απελευθέρωση ADH<sup>15</sup>.

Υπάρχουν επίσης άλλοι, μη ωσμωτικοί παράγοντες που ενεργοποιούν τη δίψα:

- πόνος,
- ναυτία (ισχυρός διεγέρτης, καθώς αυξάνει κατά 500 φορές τη συγκέντρωση της ADH),
- αυξημένη θερμοκρασία στον υποθάλαμο/εγκέφαλο,

- φάρμακα, όπως ακετυλοχολίνη και άλλα χολινεργικά, μορφίνη, βαρβιτουρικά, νικοτίνη και αδρενεργικοί παράγοντες, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη,
- ενεργοποίηση χημειούποδοχέων από υποξία ή υπερκαπνία,
- τραύμα, χειρουργείο,
- ψύχωση,
- αγγειοτενσίνη II,
- relaxin (υποδοχείς της υπάρχουν στον υποθάλαμο).<sup>30</sup> Στην εγκυμοσύνη ειδικά υπάρχει μία μικρή μείωση της δραστικής ωσμωτικότητας και μία νέα ρύθμιση του ωσμωστάτη. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει τη δίψα, ωστόσο η πρόσληψη διατηρείται παρά την ήπια υπονατρίαμία, ενδεχομένως λόγω της relaxin και
- υπερασβεστιαμία και υποκαλιαιμία μέσω αύξησης των προσταγλανδινών.

Αν και η δίψα ρυθμίζεται κεντρικά γίνεται αισθητή περιφερικά ως ξηροστομία. Όποια κι αν είναι η αιτία διέγερσης της δίψας, η πρόσληψη οδηγεί σε παροδική καταστολή της μέσα σε 10 min, πριν, δηλαδή, από την αποκατάσταση του ερεθίσματος διέγερσής της. Αυτή η απάντηση είναι απαραίτητη αφού υπάρχει μία καθυστέρηση 30-60 min, πριν το νερό απορροφηθεί. Στην αντίθετη περίπτωση, η πρόσληψη θα ήταν πολύ μεγάλη και θα έπρεπε να συνεχίζεται έως η ωσμωτικότητα να επανέλθει. Ο κορεσμός αυτός της δίψας επέρχεται διαμέσου μη ωσμωτικών στοματο-φαρυγγικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται από την κατάποση μεγάλου όγκου υγρών, ακόμη και με την ενεργοποίηση περιφερικών υποδοχέων του γαστρεντερικού συστήματος. Έτσι, η αναπλήρωση των υγρών γίνεται σταδιακά, καθώς η καταστολή της δίψας είναι παροδική.<sup>31</sup>

Άλλοι παράγοντες που αναστέλλουν τη δίψα είναι η μειωμένη ωσμωτικότητα, η υπέρταση, το αλκοόλ και το ANP.

## 6. Παράγοντες που ρυθμίζουν την απομάκρυνση ύδατος

Το ισοζύγιο του ύδατος εξαρτάται εξίσου από την απομάκρυνσή του. Αυτό που μπορεί να ρυθμίζει ο οργανισμός είναι οι νεφρικές απώλειες, πράγμα που το πετυχαίνει μεταβάλλοντας την ωσμωτικότητα των ούρων.<sup>1,13</sup> Η κύρια απορρόφηση του διηθήματος συντελείται στο εγγύς σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle (90%). Το υπόλοιπο 10% περνά

από το άπρω σωληνάριο, απ' όπου διάφορες ποσότητες ύδατος και άλατος απομακρύνονται κάτω από την επίδραση της ADH και της αλδοστερόνης, για να διατηρηθεί η ομοιόσταση του οργανισμού στο ύδωρ.<sup>16,32</sup> Επομένως, κριτικής σημασίας για την διατήρηση της ομοιοστασίας του ύδατος είναι το αθροιστικό σωληνάριο με κύριο ρυθμιστικό παράγοντα την ADH<sup>33</sup>. Τα κύρια ερεθίσματα διέγερσης της δίψας προκαλούν και την απελευθέρωση της ADH (μηχανισμός αναπλήρωσης), όπως ακριβώς τα ίδια ερεθίσματα που αναστέλλουν τη δίψα, αναστέλλουν και την έκκριση της ADH.

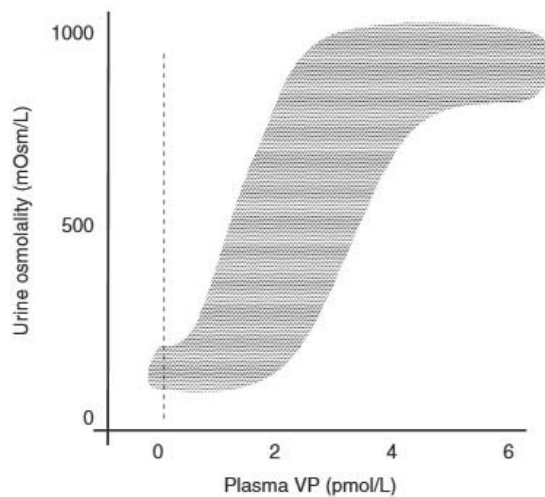
Η ADH είναι ένα κυκλικό εξαπεπτιδίο που συντίθεται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του οπίσθιου υποθαλάμου. Τα εκκριτικά κοκκία μεταναστεύουν κατά μήκος του άξονα της υποφυσιακής οδού και αποθηκεύονται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Η διαδικασία σύνθεσης και αποθήκευσης διαρκεί περίπου 2 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 15-20 min, ενώ μεταβολίζεται από βαζοπρεσινάσες στο νεφρό και το ήπαρ.

Κύριο λοιπόν ερέθισμα για την απελευθέρωση της ορμόνης είναι η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Οι ωσμωυποδοχείς για την παραγωγή της είναι σε κοντινές, αν όχι στις ίδιες περιοχές του υποθαλάμου που ενεργοποιούν τη δίψα. Έχουν την ίδια ειδικότητα, ενεργοποιούνται δηλαδή από δραστικά ωσμώλια που δεν μπορούν να διαπεράσουν τις πλασματικές μεμβράνες όπως το Na<sup>+</sup>.<sup>25</sup> Έχουν, ωστόσο, διαφορετικό ουδό ενεργοποίησης, αφού ενεργοποιούνται με μόλις 1% αύξησης της τονικότητας του πλάσματος. Η ορμόνη εκκρίνεται και η συγκέντρωσή της 3πλασιάζεται, όταν η ωσμωτικότητα γίνει >280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, ενώ η δίψα ενεργοποιείται σε μεγαλύτερη αύξηση της ωσμωτικότητας (κατά 2-3% από εκείνη που ενεργοποιεί την παραγωγή ADH) ή όταν η ωσμωτικότητα είναι κατά 5-8 mOsm μεγαλύτερη.<sup>34</sup> Έτσι, η δίψα ενεργοποιείται όταν η αφυδάτωση ξεπερνά την προστατευτική ικανότητα του νεφρού, ώστε να αποτρέπεται η απομάκρυνση του ύδατος, χωρίς την ανάγκη συνεχούς λήψης νερού. Αυτό απαλλάσσει τον άνθρωπο από την συνεχή αίσθηση δίψας, καθώς, στην αντίθετη περίπτωση, θα παρατηρούνταν πολυδιψία και πολυουρία.<sup>4,22</sup> Ουσιαστικά, ο οργανισμός με τη δράση της ADH συντηρεί ύδωρ αρχικά, αποβάλλοντας υπερωσμωτικά ούρα. Ακόμη όμως και με τη μέγιστη συμπίκνωση, δεν θα μπορούσε να αποτρέψει τη συνεχή απώλεια διαμέσου του δέρματος, της αναπνοής και του γαστρεντερικού συστήματος. Γι' αυτό ενεργοποιείται στη συνέχεια ο μηχανισμός της δίψας και η λήψη υγρών αποτελεί τη δεύτερη γραμμή άμυνας του οργανισμού στην αύξηση της ωσμωτικότητας.

Το όριο για την απελευθέρωση της ορμόνης είναι τα 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Κάτω από το επίπεδο αυτό υπάρχει ελάχιστη ADH και τα ούρα είναι αραιά με ωσμωτικότητα <100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Πάνω από το όριο αυτό υπάρχει σταδιακή, σχεδόν γραμμική αύξηση της έκκρισής της (Εικ. 1). Αυτή η σχέση καθορίζεται από δύο χαρακτηριστικά:

- από τον ωσμωτικό ουδό, δηλαδή την ωσμωτική πίεση πάνω από την οποία η ορμόνη αρχίζει να αυξάνεται και
- από την ευαισθησία του μηχανισμού που συνδέει την ωσμωτικότητα με την απελευθέρωσή της.

Αυτή η τελευταία εξαρτάται από την κλίση της ευθείας που περιγράφει τη διαφορά στη συγκέντρωση της ADH με την αλλαγή ωσμωτικότητας. Παρόλο που παρατηρούνται διαφορές από άτομο σε άτομο, αυτά τα χαρακτηριστικά παραμένουν αναλλοίωτα στον ίδιο άνθρωπο.<sup>35</sup> Υπάρχει μία σιγμοειδής σχέση μεταξύ συγκέντρωσης ADH και ωσμωτικότητας ούρων. Η μέγιστη διούρηση επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις της ορμόνης <0,5 pmol/L, ενώ η μέγιστη συμπύκνωση ούρων σε συγκέντρωση 3-4 pmol/L. Αυτό σημαίνει ότι η μέγιστη αντιδιούρηση επιτυγχάνεται στα 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, παρά την περαιτέρω αύξηση της ADH.<sup>35</sup>



**Εικόνα 2:** Μέγιστη συμπύκνωση ούρων 3-4 pmol/L (Ball et al, Ann Clin Biochem 2007)

Η απελευθέρωση της ADH κάτω από την επίδραση του όγκου είναι λιγότερο ισχυρό ερέθισμα, καθώς απαιτείται μείωση του ΔΚΟ κατά 10%, ενώ προηγείται η αύξηση της ρενίνης και ο καταρράκτης του αυτόνομου και ενδοκρινικού συστήματος. Μ' άλλα λόγια, ο οργανισμός έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στη μεταβολή ωσμωτικότητας σε σχέση με τον όγκο.<sup>8</sup> Από την άλλη, η έκπτυξη του όγκου έχει γενικά μικρή επίδραση στην απελευθέρωση της ορμόνης.<sup>29</sup>

Στην απελευθέρωση της ADH συμμετέχουν και άλλοι μη ωσμωτικοί παράγοντες, με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και στη δίψα: οι β-διεγέρτες, ο πόνος, το στρες, η AIH, η υποξυγοναιμία και η υπερκαπνία, η κυκλοφωσφαμίδη αυξάνουν την απελευθέρωσή της. Πολύ ισχυρός παράγοντας είναι η ναυτία, αφού αυξάνει κατά 500 φορές τη συγκέντρωση της ορμόνης, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός ή ο ρόλος της. Το χειρουργείο και το τραύμα επίσης αυξάνει τη συγκέντρωση της ADH. Σε χειρουργικούς ασθενείς, η αυξημένη ADH μπορεί να διατηρηθεί για ημέρες και υπάρχει κίνδυνος υπονατριαιμίας, αν χορηγηθεί αυξημένος όγκος υγρών. Αντίθετα, οι α-διεγέρτες, η μορφίνη, το αλκοόλ και η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) αναστέλλουν την ADH. Τέλος, πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένα νέο πεπτιδίο, η *apelin*, που βρίσκεται σε νευρώνες μαζί με την ADH. Η ενδογενής αυτή ουσία αναστέλλει τη δράση της ADH και έχει ουσιαστικό ρόλο στην ομοιοστάση του ισοζυγίου του ύδατος. Πέρα από πειραματικές μελέτες σε ποντικούς, διαπιστώθηκε ότι στον άνθρωπο η χορήγηση υπέρτονου NaCl αυξάνει την ορμόνη και μειώνει τα επίπεδα της *apelin*, ενώ η μείωση της ωσμωτικότητας προκαλεί αύξηση του πεπτιδίου με παράλληλη μείωση της ADH.<sup>36-37</sup>

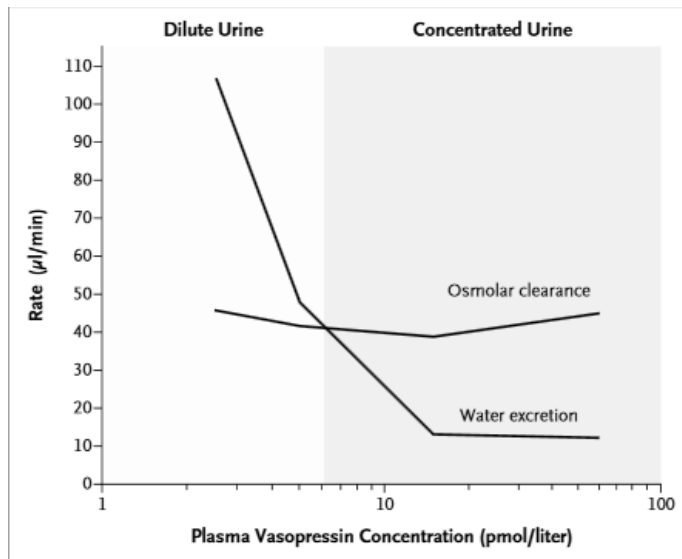
Όποια κι αν είναι η αιτία της απελευθέρωσής της, η ADH αποτελεί τον κύριο καθοριστή της απέκκρισης ελεύθερου ύδατος, διαμέσου της μεταβολής της διαπερατότητας της αυλικής επιφάνειας των θεμελίων κυττάρων στα αθροιστικά σωληνάρια: η ADH συνδέεται με τους V2 υποδοχείς στα θεμέλια κύτταρα του άπω σωληναρίου, οπότε ενεργοποιείται η πρωτεϊνική κινάση, αυξάνεται η φωσφορυλίωση της ακουαπορίνης και έτσι προσχηματισμένα κυστίδια με ακουαπορίνες μετακινούνται στην αυλική επιφάνεια. Οι ακουαπορίνες είναι πρωτεϊνικά κανάλια ύδατος σημαντικά για την επαναρρόφηση του ύδατος. Έχουν ταυτοποιηθεί δεκατρείς, ωστόσο οι τέσσερις πρώτες είναι σημαντικές για την μετακίνηση ύδατος. Επίσης, αυξάνεται το στοιχείο CREB (Camp Response Element Binding Protein), αυξάνοντας παράλληλα τη μεταγραφή του γονιδίου της ακουαπορίνης. Με τον τρόπο



αυτό αυξάνεται η διαπερατότητα των μεμβρανών στο άπω σωληνάριο και η επαναρρόφηση ύδατος διαμέσου ωσμωτικής εξισορρόπησης με τον υπέρτονο διάμεσο ιστό και έτσι επέρχεται η συμπύκνωση των ούρων.<sup>38</sup> Έχει αποδειχτεί σήμερα ότι η ορμόνη ενεργοποιεί και την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$ , διαμέσου ενεργοποίησης καναλιών  $\text{Na}^+$  και της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , χωρίς να εμπλέκεται η αλδοστερόνη, ενώ αυξάνει επίσης τη συγκέντρωση ουσιών στο διάμεσο ιστό, μέσω αύξησης της διαπερατότητας στην ουρία, αυξάνοντας την κλίση ωσμωτικότητας στα αθροιστικά σωληνάρια.<sup>39</sup> Από τη στιγμή που απουσιάζει η ADH, τα κανάλια αυτά ενδοκυτταρώνονται και επιστρέφουν στο κυτταρόπλασμα, το σωληνάριο γίνεται αδιαπέραστο στο ύδωρ και το υπότονο διάλυμα που φτάνει εκεί απομακρύνεται (αραιά ούρα).

Ο νεφρός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην παρουσία της ADH. Πολύ μικρές μεταβολές στη συγκέντρωσή της επιφέρουν μεγάλες μεταβολές στην ωσμωτικότητα και τον όγκο των ούρων (Εικ. 3).<sup>33</sup>

Επομένως, η ADH συμβάλλει στην ωσμωρρύθμιση, επιτρέποντας τη μέγιστη αραίωση των ούρων, όταν παύει η δράση της, οπότε αυξάνει ο ρυθμός αποβολής ύδατος. Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο οργανισμός μπορεί να αντισταθμίσει όλες τις παθολογικές καταστάσεις πρόσληψης νερού, λ.χ. ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία που καταναλώνουν >20 L νερού χωρίς μεταβολές στην ωσμωτικότητα ή στο  $\text{Na}^+$ .



**Εικόνα 3:** Από Knepper et al, NEJM 2015

Υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλοι αυτοκρινείς/παρακρινείς παράγοντες επηρεάζουν την απορρόφηση ύδατος, με κυριότερο την PGE<sub>2</sub>, μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος, η οποία αναστέλλει τη δράση της ADH, παρεμβαίνοντας στην παραγωγή του Camp.<sup>39</sup> Άλλες μελέτες, ωστόσο, έδειξαν ότι η PGE<sub>2</sub>, ανάλογα με τον υποδοχέα που συνδέεται, μπορεί, είτε να αναστείλει τη δράση της ADH (EP1 και EP3), είτε να αυξήσει την διαπερατότητα του άπω σωληναρίου (EP4 και EP2).<sup>16</sup>

Εκτός από την ADH, ο όγκος των ούρων επηρεάζεται επίσης από μεταβολές στην ανάγκη απέκκρισης ωσμωλίων, εφόσον καθαρό ύδωρ δεν μπορεί να απεκκριθεί από το νεφρό. Έτσι, η αυξημένη ανάγκη απομάκρυνσης ουρίας, Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup> αυξάνει τον όγκο των ούρων ανεξάρτητα από την ADH.<sup>32</sup>

## 7. Ωσμωτικά - Μη ωσμωτικά ερεθίσματα

Το ισοζύγιο του ύδατος διατηρείται από μηχανισμούς που αντιλαμβάνονται μεταβολές της τονικότητας του πλάσματος και του ενδαγγειακού όγκου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι δύο μηχανισμοί δρουν αρμονικά για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας και του όγκου. Οι μεταβολές αυτές όμως δεν συμβαίνουν πάντοτε ως μεμονωμένα γεγονότα. Όταν υπάρχει σοβαρή μείωση του ΔΚΟ, η μη ωσμωτική διέγερση της ADH είναι τόσο έντονη, ακόμη κι αν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι μικρή, που φυσιολογικά θα προκαλούσε ανασταλτικό αποτέλεσμα στην απελευθέρωση της ορμόνης.<sup>26</sup>

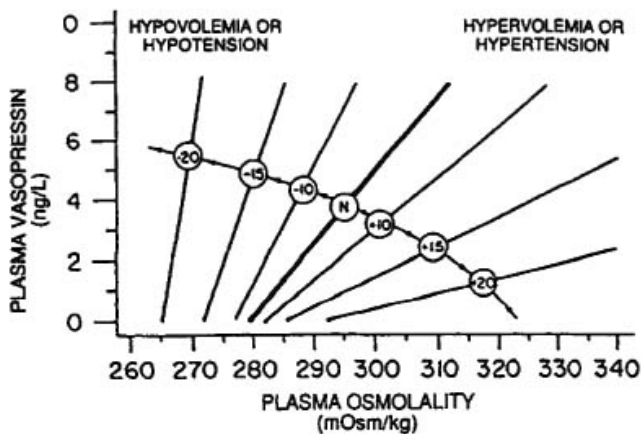
Αυτό ισχύει, επειδή η μη ωσμωτική διέγερση είναι λιγότερο ευαίσθητη, αν και είναι πιο ισχυρή. Έτσι, ένα υπογκαιμικό ερέθισμα είναι ισχυρότερο από την ωσμωτικότητα, καθώς η συγκέντρωση της ορμόνης σε μείωση του ΔΚΟ κατά 20% φτάνει τα 40 pg/ml, ενώ σε μέγιστη ωσμωτικότητα δεν ξεπερνά τα 15 pg/ml. Επιπλέον, η διέγερση που προκαλεί, υπερισχύει της αναστολής της ADH από την πιθανή μειωμένη ωσμωτικότητα.<sup>26</sup> Ο όγκος, επομένως, συντηρείται σε βάρος της τονικότητας, επειδή η προστασία του ΔΚΟ αποτελεί σημαντική φροντίδα του οργανισμού. Αυτή η προτεραιότητα υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι σε περιπτώσεις που διαταράσσονται ταυτόχρονα πολλοί παράγοντες, οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί προστατεύουν πρωταρχικά την άρδευση ζωτικών οργάνων, ακόμη και σε βάρος ηλεκτρολυτικής ή οξεοβασικής διαταραχής, όπως συμβαίνει για παράδειγμα, με τη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης σε ασθενείς με εμέτους ξαι-

τίας επαναρρόφησης από τους νεφρούς διπτανθρακικών. Επίσης, σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας, κάθε τιμή ωσμωτικότητας σχετίζεται με πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση ADH.<sup>4,40</sup>

Από την άλλη, η αυξημένη ωσμωτικότητα μπορεί να διεγείρει τη δίψα, ακόμη κι όταν υπάρχει αυξημένο συνολικό ύδωρ στον οργανισμό. Χαρακτηριστική περίπτωση όπου συνυπάρχει υπονατριαιμία και παρόλα αυτά ενεργοποιείται η δίψα είναι όταν χορηγείται μαννιτόλη.

Ενεργοποίηση της δίψας ή απελευθέρωση ADH μπορεί να υπάρχει, επίσης, παρά την αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού, ακόμη και με κίνδυνο να παρατηρηθεί υπονατριαιμία, όταν ο ΔΚΟ είναι μειωμένος. Αυτό συμβαίνει, επειδή υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ο ΔΚΟ είναι ανεξάρτητος από τον εξωκυττάριο υγρό, τον όγκο του πλάσματος και την καρδιακή παροχή, όπως, για παράδειγμα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος ή/και αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις.<sup>41</sup> Η λανθασμένη διέγερση της δίψας και η αύξηση της ADH παρά την χαμηλή ωσμωτικότητα μπορεί να συμβαίνει ακόμη και με αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Συμπερασματικά, η ωσμωτική ενεργοποίηση της έκκρισης ADH μπορεί να μεταβληθεί από μεταβολές στον όγκο, επηρεάζοντας, τόσο τον ουδό, όσο και την ενεργοποίηση. Στην υπογκαιμία, διαμέσου μείωσης της πίεσης στους τασεοϋποδοχείς, μειώνεται ο ουδός ενεργοποίησης, ενώ η κλίση γίνεται πιο απότομη - αυξάνοντας την ευαισθησία (Εικ. 4). Αντίθετα η αύξηση της πίεσης σ' αυτούς, αυξάνει τον ουδό και μετριάξει την ευαισθησία για την ωσμωτική έκκριση της ορμόνης.<sup>15,40</sup>



**Εικόνα 4:** Ενδοκρινικός έλεγχος του ισοζυγίου του ύδατος (Andreoli et al 2000)

## 8. Βιβλιογραφία

1. Jequier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(2): 115-123.
2. Popkin B, D'Anci K, Rosenberg I. Water, hydration and health. *Nutr Rev* 2010; 68(8): 439-458.
3. Ritz P, Berrut G. The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutr Rev* 2005; 63(6 Pt 2): S6-S13.
4. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis *CJASN* 2015; 10(5): 852-862.
5. Stanhewicz AE, Kenney WL. Determinants of water and sodium intake and output. *Nutr Rev* 2015; 73(Suppl 2): 73-82.
6. Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch* 2008; 456(6):1005-1024.
7. Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism. Part I: The physiologic regulation of arginine vasopressin secretion and thirst. *West J Med* 1979; 131(5): 373-400.
8. Roumelioti ME, Glew RH, Khitan ZJ, et al. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. *World J Nephrol* 2018; 7(1): 1-28.
9. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη: University Studio Press, 2006.
10. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders chapter 9 pp 285-298 McGraw-Hill Medical Publishing Division 5<sup>th</sup> Edition.
11. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int* 2013; 84(1): 45-53.
12. Sirota J, Berl T. Hyponatremia: Evaluation and treatment 2013 Springer New York NY, Chapter 2 Physiology of water balance and pathophysiology of hyponatremia p.p. 23-49.
13. Human Physiology: An Integrative Approach Sixth Edition. Dee Unglaub Silverthorn. 2013 by Pearson Fluid and Electrolyte Balance Chapter 20 p.p. 696-734.
14. Patel S. Sodium balance-an integrated physiological model and novel approach. *SJKDT* 2009; 20(4): 560-569.

15. Thomas E. Andreoli, W. Brian Reeves, Daniel G. Bichet. Endocrine Control of Water Balance. *Compr Physiol* 2011, Supplement 22: Handbook of Physiology, The Endocrine System, Endocrine Regulation of Water and Electrolyte Balance: 530-569. First published in print 2000. doi: 10.1002/cphy.cp070314.
16. Yuyuan Li, Yuanyi Wei, Feng Zheng, et al. Prostaglandin E2 in the regulation of water transport in renal collecting ducts. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2539.
17. Handbook of Behavioral Neurobiology Stricker, Edward M, Woods, Stephen NY 2004; p.p. 507-545.
18. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(7): 519-531.
19. McKinley MJ, Denton DA, Weisinger RS. Sensors for antidiuresis and thirst-osmoreceptors or CSF sodium detectors? *Brain Res* 1978; 141(1): 89-103.
20. Arai S, Stotts N, Puntillo K. Thirst in critically ill patients: from physiology to sensation *Am J Crit Care* 2013; 22(4): 328-335.
21. Stachenfeld NS, Mack GW, Takamata A, et al. Thirst and fluid regulatory responses to hypertonicity in older adults. *Am J Physiol* 1996; 271(3Pt2): R757-R65.
22. Robertson G. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 1984; 25(2): 460-469.
23. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. *Am J Physiol* 1983; 244(6): E607-E614.
24. Robertson GL. Physiology of ADH secretion *Kidney Int Suppl* 1987; 21: S20-S26.
25. Verney EB. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1947; 135(878): 25-106.
26. Fluid Physiology-an on-line text Chapter 5 Control of water Metabolism [www.anaesthesiamcq.com/FluidBook/](http://www.anaesthesiamcq.com/FluidBook/).
27. Sved AF. Central neural pathways in baroreceptor control of vasopressin secretion in Schrier RW ed *Vasopressin* New York Raven, 1985; 443-453.
28. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake *News Physiol Sci* 2004; 19: 1-6.

29. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, et al. Response of vasopressin and norepinephrine to lower body negative pressure in humans. *Am J Physiol* 1982; 243(6): H970-H973.
30. Sunn N, Egli M, Burazin TC, et al. Circulating relaxin acts on subfornical organ neurons to stimulate water drinking in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(3): 1701-1706.
31. Appelgren BH, Thrasher TN, Keil LC, et al. Mechanism of drinking-induced inhibition of vasopressin secretion in dehydrated dogs. *Am J Physiol* 1991; 261(5 Pt 2): R1226-R1233.
32. Robertson GL, Norgaard JP. Renal regulation of urine volume: potential implications for nocturia *BJU Int* 2002; 90(Suppl 3): 7-10.
33. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 196. doi: 10.1056/NEJMc1505505.
34. Wood RJ, Rolls ET, Rolls BJ. Physiological mechanisms for thirst in the nonhuman primate. *Am J Physiol* 1982; 242(5): R423-R428.
35. Ball SG. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(Pt 5): 417-431.
36. Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, et al. Role of the vasopressin/apelin balance and potential use of metabolically stable apelin analogs in water metabolism disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: doi: 10.3389/fendo.2017.00120. eCollection 2017.
37. Azizi M, Iturrioz X, Blanchard A, et al. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli. *JASN* 2008; 19(5): 1015-1024.
38. Zhang XY, Wang B, Guan YF. Nuclear receptor regulation of aquaporin-2 in the. *Kidney Int J Mol Sci* 2016; 17(7). pii: E1105. doi: 10.3390/ijms17071105.
39. Richard H. *Sterns General principles of disorders of water balance* Uptodate.
40. Quillen EW Jr, Cowley AW Jr. Influence of volume changes on osmolality-vasopressin relationships in conscious dogs. *Am J Physiol* 1983; 244(1): H73-H79.
41. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981; 305(5): 263-266.

## Ερωτήσεις

### 1. Ποιό από τα παρακάτω ισχύει για το ύδωρ:

- α) Είναι το στοιχείο που αποτελεί το 50-60% του σωματικού βάρους;
- β) Αποτελεί δομικό υλικό και διαλυτικό μέσο;
- γ) Μεταφέρει θρεπτικά συστατικά στα κύτταρα, απομακρύνει άχρηστα προϊόντα;
- δ) Διατηρεί τον αγγειακό τόνο και επιτρέπει την κυκλοφορία του αίματος;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Η ομοίσταση του ύδατος διατηρείται με νευρο-ενδοκρινικούς μηχανισμούς, για τους οποίους ισχύουν όλα τα παρακάτω πλην ενός:

- α) Διατηρούν σταθερό το ισοζύγιο ύδατος;
- β) Προσαρμόζουν τη δίψα;
- γ) Προσαρμόζουν τη νεφρική απομάκρυνση του ύδατος;
- δ) Οι μηχανισμοί αντιλαμβάνονται μεταβολές στον όγκο και την ωσμωτικότητα;
- ε) Οι νευρο-ενδοκρινικοί μηχανισμοί επηρεάζουν την ωσμωτικότητα;

### 3. Ποιό από τα παρακάτω δεν είναι σωστό:

- α) Το ισοζύγιο του ύδατος αναφέρεται στη σχέση μεταξύ του ολικού ύδατος και των σωματιδίων;
- β) Η ωσμωτικότητα εκφράζει την ολική συγκέντρωση ουσιών σε υγρό;
- γ) Η διατήρηση της ωσμωτικότητας έχει ως σκοπό τη διατήρηση σταθερού όγκου υγρών;
- δ) Η διατήρηση της ωσμωτικότητας στοχεύει στη διατήρηση σταθερού κυτταρικού όγκου;
- ε) Ο τρόπος που η πλασματική μεμβράνη επηρεάζει την ωσμωτικότητα, βασίζεται στην ενεργητική μετακίνηση ουσιών (μέσω των ATP καναλιών) και στην ελεύθερη μετακίνηση ύδατος διαμέσου αυτής;

### 4. Σχετικά με το πόσο ύδωρ απομακρύνεται από τη νεφρική οδό, δεν ισχύει:

- α) Οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζουν την αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων μέσω της παρουσίας ή όχι;
- β) Η ADH δρώντας στα αθροιστικά σωληνάρια, ελέγχει τη διαπερατότητα

των επιθηλιακών τους κυττάρων στο ύδωρ και διαφοροποιεί την ωσμωτικότητα των ούρων;

γ) Η ωσμωτικότητα των ούρων, μπορεί να μεταβάλλεται από 50-1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, ανάλογα με τις ανάγκες;

δ) Η ελάχιστη ποσότητα των ούρων που πρέπει να αποβληθεί εξαρτάται από την ελαχίστη συμπτωκνωτική ικανότητα των νεφρών;

ε) Η ελάχιστη ποσότητα των ούρων εξαρτάται από το ημερήσιο φορτίο ωσμωλίων που πρέπει να αποβληθεί;

**5. Στο βαθμό που το ισοζύγιο του ύδατος διατηρείται από μηχανισμούς που αντιλαμβάνονται μεταβολές της τονικότητας του πλάσματος και του ενδαγγειακού όγκου, ποιό από τα παρακάτω δεν είναι αληθές:**

α) Οι δύο μηχανισμοί δρουν αρμονικά για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας και του όγκου;

β) Σε σοβαρή μείωση του, η μη ωσμωτική διέγερση της ADH είναι έντονη, ακόμη κι αν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι μικρή;

γ) Η μη ωσμωτική διέγερση της ADH είναι λιγότερο ευαίσθητη της ωσμωτικής αλλά είναι πιο ισχυρή;

δ) Για την έκκριση της ADH, ένα υπογκαιμικό ερέθισμα είναι ασθενέστερο από την ωσμωτικότητα;

ε) Η προστασία του ΔΚΟ αποτελεί σημαντική φροντίδα του οργανισμού, εφόσον ο όγκος, συντηρείται σε βάρος της τονικότητας;

### **Απαντήσεις**

1. ε
2. ε
3. γ
4. δ
5. δ



## Ωσμουποδοχείς και τασεοϋποδοχείς στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος

**Ευστράτιος Κασιμάτης,**  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ωσμουποδοχείς και αντιδιουρητική ορμόνη
3. Τασεοϋποδοχείς
  - 3.1. Τασεοϋποδοχείς στα μεγάλα αγγεία και τους καρδιακούς κόλπους
  - 3.2. Τασεοϋποδοχείς στους νεφρούς
4. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η διατήρηση σταθερού ενδοκυττάριου όγκου βασίζεται στη στενή ρύθμιση της τονικότητας των εξωκυττάριων υγρών που περιλαμβάνει την αυστηρή τήρηση του ισοζυγίου του ύδατος

- Συγκεκριμένοι νευρώνες στον υποθάλαμο δρουν ως εξειδικευμένοι ωσμουποδοχείς, ανιχνεύοντας μεταβολές στον ενδοκυττάριο όγκο τους από αντίστοιχες μεταβολές της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Τα ερεθίσματα αυτά, σε συνδυασμό με αντίστοιχα ερεθίσματα από τασεοϋποδοχείς των καρδιακών κόλπων και των μεγάλων αγγείων και με την επίδραση και άλλων παραγόντων καθορίζουν την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και τη διέγερση της δίψας στο κεντρικό νευρικό σύστημα

- Η διέγερση των καρδιαγγειακών τασεοϋποδοχέων διαμορφώνει την ένταση της συμπαθητικής δράσης των απαγωγών νευρικών οδών που επηρεάζουν, μεταξύ των άλλων, πλήθος νεφρικών μηχανισμών που σχετίζονται με το ισοζύγιο του ύδατος. Η παρουσία νεφρικών τασεοϋποδοχέων, μέσω του νεφρο-νεφρικού αντανακλαστικού, δίνει στους νεφρούς τη δυνατότητα ρύθμισης της αδρενεργικής αυτής δράσης

### 1. Εισαγωγή

Στα περισσότερα κύτταρα η παρουσία ειδικών διαύλων, που ονομάζονται ακουαπορίνες, στην κυτταρική μεμβράνη επιτρέπει την διακυτταρική μεταφορά του ύδατος, σύμφωνα με τη διαφορά της ωσμωτικής πίεσης, μέχρι να αποκατασταθεί η ωσμωτική ισορροπία. Η στενή ρύθμιση του

όγκου του ύδατος στα κύτταρα είναι πρωταρχικής σημασίας για τη βέλτιστη λειτουργία τους<sup>(1)</sup>. Ειδικότερα για τα εγκεφαλικά κύτταρα, που περιβάλλονται από το κρανίο, σημαντικές μεταβολές στον όγκο τους μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή παθολογικές καταστάσεις, όπως το εγκεφαλικό οίδημα και η ρήξη των ενδοκρανίων φλεβών. Η ρύθμιση της τονικότητας των εξωκυττάρων υγρών αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο για τη ρύθμιση του ενδοκυττάρου όγκου και ελέγχεται από ένα σύνολο ομοιοστατικών μηχανισμών που βασίζεται σε πληροφορίες που στέλνουν εξειδικευμένοι ωσμωυποδοχείς και τασεοϋποδοχείς, στα πλαίσια της λειτουργίας του νευρικού συστήματος.

## **2. Ωσμωυποδοχείς και αντιδιουρητική ορμόνη**

Κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία του ύδατος έχει η ρύθμιση της νεφρικής του αποβολής, καθορίζεται από τη δράση της αργινίνης-βαζοπρεσσίνης που ονομάζεται για τον λόγο αυτό και αντιδιουρητική ορμόνη. Η αντιδιουρητική ορμόνη παράγεται από ειδικά μεγαλοκυτταρικά (magnocellular) νευροεκκριτικά κύτταρα στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και μεταφέρεται μέσω προβολής των κυττάρων αυτών στην οπίσθια υπόφυση για να εκκριθεί στην κυκλοφορία.

Μολονότι τα νευροεκκριτικά αυτά κύτταρα, ιδίως στον υπεροπτικό πυρήνα, είναι ευαίσθητα σε μεταβολές της ωσμωτικότητας, φαίνεται ότι δέχονται σχετικά προσαγωγά ερεθίσματα και από άλλα κύτταρα, στον πρόσθιο υποθάλαμο, που δρουν ως εξειδικευμένοι ωσμωυποδοχείς. Οι κεντρικοί αυτοί ωσμωυποδοχείς διαθέτουν τους μη ειδικούς κατιονικούς διαύλους TRPV1 που αντιλαμβάνονται τις μεταβολές της πίεσης και ενεργοποιούνται σε περίπτωση ελάττωσης-συρρίκνωσης του όγκου του κυττάρου, οδηγώντας σε εκπόλωση και δημιουργία δυναμικού δράσης<sup>(2)</sup>. Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των TRPV1, είναι η έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και η εμφάνιση του αισθήματος της δίψας, μετά από ενεργοποίηση του διακριτού ανατομικά κέντρου της δίψας. Σε περίπτωση αντίθετα μείωσης της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας, η διόγκωση του κυττάρου θα απενεργοποιήσει τους TRPV1 με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, την καταστολή του αισθήματος της δίψας και την κατάργηση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Πιθανότατα οι ωσμωυποδοχείς που επάγουν την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης να είναι διαφορετικοί

από τους αντίστοιχους που δρουν στο κέντρο της δίψας, διαθέτουν όμως κοινό μηχανισμό δράσης και εδράζονται σε ανατομικά συναφείς περιοχές που δεν καλύπτονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>(3)</sup>. Τα προσαγωγικά ερεθίσματα από τους ωσμωυποδοχείς συγκλίνουν στα νευροεκκριτικά κύτταρα με αντίστοιχα ερεθίσματα από τους τασεοϋποδοχείς των καρδιακών κόλπων και των μεγάλων αγγείων, που σε συνθήκες φυσιολογικού ενδαγγειακού όγκου και αρτηριακής πίεσης ασκούν ανασταλτική επίδραση στην έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και τη διέγερση του κέντρου της δίψας. Αντίθετα, ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης αποτελεί η ναυτία, διαμέσου ντοπαμινεργικής δράσης όπως δείχνει ο εκλεκτικός αποκλεισμός του ερεθίσματος αυτού από ανταγωνιστές της ντοπαμίνης<sup>4</sup>.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ικανοποίηση του αισθήματος της δίψας με την πόση νερού δρα ανασταλτικά στην έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αρκετά πριν ανιχνευτεί η πτώση της ωσμωτικότητας στο πλάσμα που αντιστοιχεί σ'αυτή τη πρόσληψη. Επειδή η δράση αυτή έχει συσχετιστεί και με τη θερμοκρασία του προσλαμβανόμενου νερού, έχει προταθεί η ύπαρξη προσαγωγών νευρικών οδών με νευρικές απολήξεις στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα και κατάληξη στον υποθάλαμο<sup>(5)</sup>. Οι νευρώνες στα θωρακικά γάγγλια της ραχιαίας ρίζας, που προσάγουν ερεθίσματα από τα ηπατικά αγγεία, εκφράζουν μη ειδικούς κατιονικούς διαύλους TRPV4 που μπορεί, κατά αντιστοιχία με τους κεντρικούς ωσμωυποδοχείς, να ανιχνεύουν μεταβολές στην ωσμωτικότητα στην πυλαία φλέβα, διαμέσου μεταβολών του ενδοκυττάριου όγκου τους<sup>(6)</sup>. Με τη δράση των περιφερικών αυτών ωσμωυποδοχέων, που φαίνεται να δρουν συμπληρωματικά με τους κεντρικούς υποθαλαμικούς υποδοχείς, η πτώση της ωσμωτικότητας στην πυλαία φλέβα, που ακολουθεί την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου νερού μπορεί να αναστείλει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης πριν ακόμη εκδηλωθεί η πτώση της ωσμωτικότητας στη συστηματική κυκλοφορία.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ορμόνες όπως η ρελαξίνη και τα οιστρογόνα αυξάνουν την ευαισθησία των ωσμωυποδοχέων, με αποτέλεσμα την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης σε χαμηλότερα επίπεδα ωσμωτικότητας πλάσματος<sup>(7)</sup>. Αύξηση της ευαισθησίας των ωσμωυποδοχέων παρατηρείται και ως δράση της αγγιοτενσίνης-II, ενώ αντίθετα κατασταλτική σχετική επίδραση έχει το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP). Ως απο-

τέλεσμα της αλληλεπίδρασης όλων των παραπάνω παραγόντων διαμορφώνεται ένα εξατομικευμένο κατώφλι ωσμωτικότητας, σε ένα εύρος τιμών από 274 ως και 293 mOsm/kg H<sub>2</sub>O που αντιστοιχεί και σε μία συγκεκριμένη τιμή νατρίου ορού, πάνω από το οποίο εκκρίνεται αντιδιουρητική ορμόνη. Το αντίστοιχο κατώφλι για την ενεργοποίηση του κέντρου της δίψας είναι περί τα 4 mOsm/kg H<sub>2</sub>O υψηλότερο και ο συνδυασμός των ομοιοστατικών αυτών μηχανισμών επιτυγχάνει τη διατήρηση εξαιρετικά σταθερής ωσμωτικότητας πλάσματος, με διακυμάνσεις που δεν υπερβαίνουν το 1-2%<sup>(8)</sup>.

Η αντιδιουρητική ορμόνη ασκεί τη δράση της μέσω των ειδικών V1 και V2 υποδοχέων, από τους οποίους οι V2, που εκφράζονται στη βασικοπλάγια πλευρά των νεφρικών σωληναρίων, φαίνεται να ενεργοποιούνται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις της ορμόνης και εμπλέκονται στην αντιδιουρητική της δράση.

### **3. Τασεοϋποδοχείς**

#### **3.1. Τασεοϋποδοχείς στα μεγάλα αγγεία και τους καρδιακούς κόλπους**

Στους καρωτιδικούς κόλπους και το αορτικό τόξο υπάρχουν νευρικές απολήξεις που δρουν ως τασεοϋποδοχείς υψηλής πίεσης. Οι τασεοϋποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται σε πτώση της πίεσης που ανιχνεύουν, ως αποτέλεσμα υπότασης ή υπογκαιμίας. Στους κόλπους και τις κεντρικές μεγάλες φλέβες αντίστοιχες νευρικές απολήξεις δρουν ως τασεοϋποδοχείς χαμηλής πίεσης, ενεργοποιούμενες σε αύξηση της πίεσης στους αντίστοιχους χώρους. Τα αισθητικά σήματα από αμφότερους τους τασεοϋποδοχείς προωθούνται με προσαγωγές νευρικές ίνες στο εγκεφαλικό στέλεχος και στη συνέχεια, μέσω πολλαπλών οδών, στον προμήκη μυελό. Διαμέσου αυτών των νευρικών οδών η ενεργοποίηση των υποδοχέων υψηλής πίεσης οδηγεί αντανακλαστικά σε διέγερση των απαγωγών συμπαθητικών ινών που προκαλούν αγγειοσύσπασση στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ αντίθετα η ενεργοποίηση των υποδοχέων χαμηλής πίεσης καταστέλλει την απαγωγό συμπαθητική δραστηριότητα<sup>(9)</sup>. Η αυξημένη αγγειοτενσίνη-II πιθανότατα να επαναθέτει τα επίπεδα ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων υψηλής πίεσης, έτσι ώστε και σε υψηλότερα επίπεδα τοπικής πίεσης να συμβαίνει ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ενεργοποίηση

των απαγωγών συμπαθητικών ινών συμβαίνει σε αύξηση της φλεβικής πίεσης στο ήπαρ και στον σπλήνα, πιθανότατα μετά από διέγερση αντίστοιχων τασεοϋποδοχέων<sup>(10)</sup>.

Το ANP αποτελεί το πρότυπο πεπτιδίο μιας ομάδας σχετικών πεπτιδίων που παράγονται στους καρδιακούς κόλπους και ασκούν ενδοκρινή δράση, με χαρακτηριστική την αύξηση της αποβολής νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων χαμηλής πίεσης που ανιχνεύουν αύξηση ως και 5 mmHg, της πίεσης στους καρδιακούς κόλπους αποτελεί το κύριο φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση των ορμονών αυτών στη συστηματική κυκλοφορία. Τα κολπικά νατριουρητικά πεπτιδία προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης διαμέσου ελάττωσης του αγγειακού τόνου των κεντρικών κυρίως αρτηριών, μετά από σύνδεσή τους με αντίστοιχους υποδοχείς που αυξάνουν το ενδοκυττάριο κυκλικό GMP. Το ANP πέρα από τη νατριουρητική του δράση είναι αναστολέας της έκκρισης της αλδοστερόνης<sup>(11)</sup> ενώ ανταγωνίζεται και τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αυξάνοντας έτσι παράλληλα και τη νεφρική αποβολή ύδατος<sup>(12)</sup>.

Οι νεφροί νευρώνονται από απαγωγές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ενεργοποιούνται ή καταστέλλονται μετά από ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων υψηλής και χαμηλής πίεσης αντίστοιχα<sup>(9)</sup>. Νευρικές ίνες που αναδύονται από τα νευροτόμια Θ12 ως και Ο3 εκτείνονται σε προσπονδυλικά και παρασπονδυλικά γάγγλια και δίνουν μεταγαγγλιακές ίνες που νευρώνουν τους νεφρούς κατά μήκος των νεφρικών αγγείων. Η νεύρωση αυτή είναι αδρενεργική, με κυρίαρχο νευροδιαβιβαστή τη νοραδρεναλίνη. Η αδρενεργική δράση προκαλεί αγγειοσύσπαση με μείωση της νεφρικής ροής αίματος που όταν είναι μέτρια, ως και 20%, δεν επηρεάζει τη σπειραματική διήθηση. Επίσης επάγει τη δράση της Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPάσης στη βασικοπλάγια πλευρά των σωληναριακών κυττάρων, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τον σωληναριακό αυλό. Ειδικότερα, η διέγερση των α<sub>2</sub>-υποδοχέων οδηγεί σε καταστολή των σηματοδοτικών οδών που βασίζονται στο cAMP, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης<sup>(13)</sup>. Η ρενίνη εκκρίνεται από τα κοκκίωδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής και η έκκρισή της επάγεται μετά από διέγερση του συμπαθητικού από τους τασεοϋποδοχείς, μέσω β<sub>1</sub>-αδρενεργικής δράσης που προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου κυκλικού AMP<sup>(14)</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα επομένως της δράσης της νοραδρεναλίνης στους νεφρούς συνίσταται σε μείωση της νεφρικής αποβολής

νατρίου και ύδατος. Η αγγειοτενσίνη-II, διαμέσου διέγερσης προσυναπτικών ΑΤ-1 υποδοχέων, συνεισφέρει στην έκκριση της νοραδρεναλίνης. Σε χαμηλά επίπεδα συμπαθητικής διέγερσης της νεφρικής νεύρωσης επάγεται μόνο η έκκριση της ρενίνης. Μεγαλύτερη συμπαθητική διέγερση οδηγεί, πέραν της έκκρισης ρενίνης, σε αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση ύδατος και νατρίου, ενώ ακόμη μεγαλύτερη διέγερση οδηγεί και σε αιμοδυναμική δράση που μπορεί να φτάσει ως και την ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>(13)</sup>.

Στην παρασπειραματική συσκευή, πέρα από τα κοκκιώδη ρениνοπαραγωγά κύτταρα, σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της παροχής ύδατος και νατρίου στο άπω σωληνάριο και τα τελικά ούρα έχει και η πυκνή κηλίδα. Η πυκνή κηλίδα αποτελείται από εξειδικευμένα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα με μηχανισμό επαναρρόφησης του νατρίου ανάλογο με εκείνον των κυττάρων του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Πιο συγκεκριμένα, ο συμμεταφορέας νατρίου, καλίου και χλωρίου (NKCC2), η δράση του οποίου αναστέλλεται από τη φουροσεμίδη, παραμένει ενεργός στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, ακόμη και σε απουσία της αντιδιουρητικής ορμόνης, η οποία φυσιολογικά επάγει τη δράση του NKCC2 στα υπόλοιπα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης. Η διακυτταρική μεταφορά νατρίου και χλωρίου στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, που είναι ανάλογη της σωληναριακής συγκέντρωσης του νατρίου και του χλωρίου επί ενεργών NKCC2, ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην έκκριση της ρενίνης, αλλά και στον αγγειακό τόνο των προσαγωγών αρτηριδίων συνιστώντας τον σωληναριοσπειραματικό μηχανισμό ανάδρασης (tubuloglomerular feedback). Πιο αναλυτικά, η ελάττωση της μεταφοράς νατρίου και χλωρίου στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας προκαλεί ενεργοποίηση της κυκλοξυγενάσης (COX2) που, μέσω της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub>, επάγει την έκκριση της ρενίνης, ενώ η αντίστοιχη αύξηση της μεταφοράς των ιόντων προκαλεί αύξηση του εξωκυττάρου ATP και της αδενοσίνης στο διάμεσο χώρο της παρασπειραματικής συσκευής, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των Α1 υποδοχέων της αδενοσίνης, αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων και μείωση της σπειραματικής διήθησης<sup>(15)</sup>. Μέσω του ομοιοστατικού αυτού μηχανισμού επιτυγχάνεται η ελάττωση της μεταβλητότητας της παροχής ύδατος και νατρίου στο άπω σωληνάριο, όπου οι δυνατότητες επαναρρόφησης είναι σχετικά περιορισμένες.

Προσαγωγές νευρικές ίνες από τους τασεούποδοχείς των μεγάλων

αγγείων και των κόλπων μεταφέρονται, διαμέσου του γλωσσοφαρυγγικού και του πνευμονογαστρικού νεύρου στον υποθάλαμο, έτσι ώστε η οξεία υπόταση και η υπογκαιμία αντίστοιχα να μπορούν να διεγείρουν τη δίψα και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης ανεξάρτητα από την ωσμωτικότητα. Βέβαια, ενώ η ρύθμιση των παραπάνω μηχανισμών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε μεταβολές της ωσμωτικότητας έως και 1%, απαιτούνται μεταβολές του ΔΟΚ της τάξης τουλάχιστον του 10% για να ενεργοποιηθεί η αντίστοιχη απάντηση<sup>(8)</sup>.

### 3.2. Τασεοϋποδοχείς στους νεφρούς

Στους νεφρούς έχει διαπιστωθεί η παρουσία τασεοϋποδοχέων που, σε συνδυασμό με το σύνολο των αντίστοιχων τασεοϋποδοχέων στα μεγάλα αγγεία και τους καρδιακούς κόλπους, συμβάλλουν στην ολοκλήρωση των νευρικών οδών του αυτόνομου νευρικού συστήματος που αφορούν τη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος και της τονικότητας των εξωκυττάρων υγρών (Πίν. 1).

Εντόπιση	Ενεργοποίηση	Δράση
Αορτικό τόξο Καρωτιδικοί κόλποι	↓ αρτηριακής πίεσης	↑ αδρενεργική δράση
Καρδιακοί κόλποι Άνω - κάτω κοίλη φλέβα Πνευμονική φλέβα	↑ όγκου πλήρωσης	↓ αδρενεργική δράση
Ηπατικές φλέβες Σπληνικές φλέβες	↑ όγκου πλήρωσης	↑ αδρενεργική δράση
Προσαγωγά νεφρικά αρτηρίδια	↓ πίεσης παροχής	↑ αδρενεργική δράση
Νεφρική πύελος	↑ όγκου πλήρωσης	↓ αδρενεργική δράση

**Πίνακας 1:** Τασεοϋποδοχείς και επίδραση της ενεργοποίησής τους στην απαγωγό συμπαθητική δράση

Η έκκριση της ρενίνης επάγεται από την ελάττωση της παροχής αίματος στους νεφρούς, διαμέσου δράσης προσταγλανδίνης που συνδέεται με τη διέγερση νεφρικών τασεοϋποδοχέων στα προσαγωγά αρτηρίδια<sup>(16)</sup>.

Οι νεφροί διαθέτουν και προσαγωγές νευρικές ίνες που μεταφέρουν αισθητικά σήματα κεντρικά, διαμέσου των γαγγλίων της ραχιαίας ρίζας στο ύψος Θ12 με Ο3. Οι κυριότερες από τις νευρικές αυτές απολήξεις συνι-

στούν τασεοϋποδοχείς που διεγείρονται από αύξηση της πίεσης στο τοίχωμα της νεφρικής πυέλου. Η διέγερση αυτή των νεφρικών τασεοϋποδοχέων ασκεί κεντρικά ανασταλτική δράση στη συμπαθητική διέγερση που αφορά τους νεφρούς. Η αλληλεπίδραση αυτή, στα πλαίσια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καλείται νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό (renorenal reflex) και γίνεται φανερή σε μονόπλευρη νεφρική απονεύρωση, οπότε η κατάργηση του αντανακλαστικού οδηγεί σε αυξημένη αδρενεργική δράση στον ετερόπλευρο νεφρό<sup>(13)</sup>. Κεντρικό ρόλο στη διέγερση αυτή των προσαγωγών συμπαθητικών ινών και στην έκλυση του νεφρο-νεφρικού αντανακλαστικού έχει ένα νευροπεπτίδιο που ονομάζεται ουσία P. Το νευροπεπτίδιο αυτό συντίθεται στο σώμα των νευρώνων των γαγγλίων της ραχιαίας ρίζας και μεταφέρεται κατά μήκος του προσαγωγού νευράξονα στις νευρικές απολήξεις όπου αποθηκεύεται και τελικά εκκρίνεται σηματοδοτώντας τη διέγερση των προσαγωγών νεύρων. Η ίδια η νοραδρεναλίνη, παρουσία προσταγλανδίνης E<sub>2</sub>, ευνοεί την έκκριση τοπικά της ουσίας P, υποδηλώνοντας έναν ομοιοστατικό μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης μέσα στα πλαίσια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>(17)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τασεοϋποδοχείς στη νεφρική πύελο είναι αρκετά ευαίσθητοι, ώστε να ανιχνεύουν αύξηση της πίεσης τοπικά σε αυξημένη ροή ούρων, μετά από έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου, ως αποτέλεσμα πρόσληψης άλατος. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε χαμηλή διαιτητική πρόσληψη άλατος η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-A συνδυάζεται με καταστολή των αισθητικών προσαγωγών νεύρων ενώ αντίθετα, σε αυξημένη πρόσληψή του η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-B οδηγεί σε αντίστοιχη διέγερση<sup>(18)</sup>. Το νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό που περιγράφηκε αφορά τον φυσιολογικό νεφρό και σε παθολογικές καταστάσεις όπως σε ισχαιμία, η διέγερση των προσαγωγών συμπαθητικών ινών μπορεί αντίθετα να οδηγήσει σε διέγερση και όχι καταστολή των απαγωγών συμπαθητικών νεύρων.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Ho SN. Intracellular water homeostasis and the mammalian cellular osmotic stress response. *J Cell Physiol* 2006; 206(1): 9-15.
2. Ciura S, Liedtke W, Bourque CW. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involv-



- ing TRPV1 but not TRPV4. *J Neurosci* 2011; 31(41): 14669-14676.
3. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 852-862.
  4. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int* 1979; 16(6): 729-935.
  5. Figaro MK, Mack GW. Regulation of fluid intake in dehydrated humans: role of oropharyngeal stimulation. *Am J Physiol* 1997; 272: R1740-R1746.
  6. Lechner SG, Markworth S, Poole K, et al. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. *Neuron* 2011; 69(2): 332-344.
  7. Stachenfeld NS, Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(4): E711-E721.
  8. Robertson GL. Thirst and vasopressin. In: Alpern RJ, Caplan RJ (eds). *Seldin and Giebisch's The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, 5<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2013; 1441-1461.
  9. Miki K, Hayashida Y, Shiraki K. Role of cardiac-renal neural reflex in regulating sodium excretion during water immersion in conscious dogs. *J Physiol* 2002; 545: 305-312.
  10. Hamza SM, Kaufman S. Effect of mesenteric vascular congestion on reflex control of renal blood flow. *Am J Physiol* 2007; 293: R1917-R1922.
  11. Vesely DL, Chiou S, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Kaliuretic peptide and long acting natriuretic peptide as well as atrial natriuretic factor inhibit aldosterone secretion. *J Endocrinol* 1995; 146(3): 373-380.
  12. Zeidel ML. Renal actions of atrial natriuretic peptide: regulation of collecting duct sodium and water transport. *Annu Rev Physiol* 1990; 52: 747-759.
  13. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011; 1(2): 731-767.
  14. Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Renin release. *Physiology (Bethesda)* 2007; 22: 310-319
  15. Schnermann J, Briggs JP. Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch* 2013; 465(1): 39-51.

16. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Physiology of the renal baroreceptor mechanism of renin release and its role in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62(8): 68E-71E.

17. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA, Mulder J, Hökfelt T. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of alpha1- and alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(4): R1561-R1572.

18. Kopp UC, Grisk O, Cicha MZ, et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent renal sympathetic nerve activity and afferent renal nerve activity: role of endothelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297(2): R337-R351.

## Ερωτήσεις

**1. Σε σταθερή ωσμωτικότητα πλάσματος, η διέγερση της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης μπορεί να οφείλεται σε:**

- α) Δράση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου;
- β) Χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης;
- γ) Δράση της αγγιοτενσίνης - II;
- δ) Ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων χαμηλής πίεσης;

**2. Η αυξημένη ευαισθησία στην παραγωγή της αντιδιουρητικής ορμόνης κατά την κύηση οφείλεται σε:**

- α) Ενεργοποίηση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων υψηλής πίεσης;
- β) Δράση της αγγιοτενσίνης-II;
- γ) Δράση της ωκυτοκίνης;
- δ) Δράση της ρελαξίνης;

**3. Για τους περιφερικούς ωσμωυποδοχείς ισχύει ότι:**

- α) Ενεργοποιούνται από αύξηση του όγκου τους λόγω της παρουσίας μεμβρανικών διαύλων TRPV1;
- β) Εντοπίζονται στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας;
- γ) Ανιχνεύουν μεταβολές της ωσμωτικότητας στις νεφρικές φλέβες;
- δ) Ενεργοποιούνται από την παρουσία ρενίνης στις νεφρικές φλέβες;

**4. Σε διάταση των καρδιακών κόλπων, παράλληλα με την ενεργοποίηση των αντίστοιχων τασεοϋποδοχέων εκκρίνονται και νατριουρητικά πεπτιδίδια που:**

- α) Αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης;*
- β) Ενισχύουν τη νεφρική δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης;*
- γ) Αυξάνουν τη νεφρική έκφραση των προσταγλανδινών;*
- δ) Βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου;*

**5. Η απονεύρωση του ενός από τους δύο νεφρούς οδηγεί σε:**

- α) Αυξημένη αποβολή ύδατος και νατρίου από τον ετερόπλευρο νεφρό;*
- β) Ελαττωμένη αποβολή ύδατος και νατρίου από τον ετερόπλευρο νεφρό;*
- γ) Αυξημένη συνολική αποβολή ύδατος και νατρίου;*
- δ) Ελαττωμένη συνολική αποβολή ύδατος και νατρίου;*

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. δ
- 3. β
- 4. α
- 5. β

# Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος (συμπύκνωση και αραίωση)

**Φράγκου Ελένη,**

*Νεφρολόγος, ΓΝ Λευκωσίας και Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ισοζύγιο ύδατος
3. Συμπύκνωση και αραίωση των ούρων
  - 3.1. Πολλαπλασιασμός αντιρρεύματος στην αγκύλη του Henle
  - 3.2. Αντιδιουρητική ορμόνη
  - 3.3. Αθροιστικά σωληνάρια
  - 3.4. Ανακύκλωση της ουρίας
  - 3.5. Ανταλλαγή αντιρρεύματος στα ευθέα αγγεία
4. Νεφρική αποβολή και επαναρρόφηση ύδατος-Εισαγωγή στις έννοιες της υπερνατριαιμίας και υπερνατριαιμίας
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το ισοζύγιο ύδατος αποτελεί τον ομοιοστατικό μηχανισμό ρύθμισης της πρόσληψης και αποβολής ύδατος, ώστε να διατηρείται η ωσμωτικότητα του οργανισμού σε σταθερά όρια

- Ένα φορτίο νερού θα μειώσει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα καταστείλουν την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης ύδατος στον άπω νεφρώνα και την αύξηση της αποβολής ύδατος από τους νεφρούς

- Η στέρηση νερού αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα ενεργοποιήσουν το μηχανισμό της δίψας αλλά και θα αυξήσουν την έκκριση της ADH, μειώνοντας τελικά τη νεφρική αποβολή ύδατος

- Υποωσμωτικότητα και υπονατριαιμία παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος

- Υπερωσμωτικότητα και υπερνατριαιμία παρατηρείται μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό

## 1. Εισαγωγή

Στον υγιή ενήλικα, το ύδωρ του οργανισμού αποτελεί περίπου το 60% του σωματικού βάρους και είναι κατανεμημένο στον εξωκυττάριο χώρο κατά 1/3 και στον ενδοκυττάριο χώρο κατά 2/3. Ο κυριότερος καθοριστής της κατανομής του ύδατος στους χώρους αυτούς είναι η ωσμωτική πίεση, η οποία είναι ανάλογη του αριθμού των ωσμωτικά δραστικών σωματιδίων. Επειδή το ύδωρ μετακινείται ελεύθερα κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, ο εξωκυττάριος και ο ενδοκυττάριος χώρος βρίσκονται σε ωσμωτική ισορροπία. Κάθε αλλαγή της ωσμωτικότητας οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος από τον χώρο μεγάλης περιεκτικότητας σε ύδωρ (χαμηλής ωσμωτικότητας) προς τον χώρο μικρής περιεκτικότητας σε ύδωρ (υψηλής ωσμωτικότητας). Επομένως, σε διαταραχές της ωσμωτικότητας, για να διατηρηθεί η ωσμωτική ισορροπία, το ύδωρ μετακινείται κατά μήκος όλων των κυτταρικών μεμβρανών του οργανισμού, έτσι και κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών νευρολογικών συμπτωμάτων που μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Για την αποφυγή της κατάστασης αυτής, το ισοζύγιο ύδατος είναι υπεύθυνο για την διατήρηση της ωσμωτικότητας του οργανισμού σε σταθερά όρια<sup>(1-5)</sup>.

## 2. Ισοζύγιο ύδατος

*Το ισοζύγιο του ύδατος αποτελεί τον ομοιοστατικό μηχανισμό ρύθμισης της πρόσληψης και αποβολής ύδατος, ώστε να διατηρείται η ωσμωτικότητα του οργανισμού σε σταθερά όρια. Σε σταθερή κατάσταση, η πρόσληψη νερού ισούται με την αποβολή του. Η πρόσληψη νερού στον οργανισμό προέρχεται από το πόσιμο νερό, το νερό της τροφής και το ύδωρ που παράγεται από την οξείδωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων. Η αποβολή ύδατος από τον οργανισμό περιλαμβάνει την αποβολή ύδατος από το δέρμα, την αναπνοή, τα κόπρανα και τα ούρα<sup>(6,7)</sup>.*

Η νεφρική αποβολή ύδατος συσχετίζεται άμεσα με την αποβολή διαλυτών. Σε φόρτιση του οργανισμού με νερό, αυτό θα πρέπει να αποβληθεί σε περίσσεια των διαλυτών, επομένως για διατήρηση του ισοζυγίου του ύδατος και της ωσμωτικής ισορροπίας, ο οργανισμός θα πρέπει να αποβάλει ούρα υποωσμωτικά (αραιά), σε σχέση με το πλάσμα. Αντίθετα, σε

καταστάσεις στέρξης νερού, το ύδωρ πρέπει να επαναρροφηθεί, επομένως για διατήρηση του ισοζυγίου του και της ωσμωτικής ισορροπίας, θα πρέπει να αποβάλει ούρα υπερωσμωτικά (πυκνά) σε σχέση με το πλάσμα. Η ικανότητα αραίωσης των ούρων, δηλαδή η δημιουργία υποωσμωτικών ούρων σε σχέση με το πλάσμα και η ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων, δηλαδή η δημιουργία ούρων υπερωσμωτικών σε σχέση με το πλάσμα, οφείλεται στο μηχανισμό αντιρρεύματος των νεφρών, ο οποίος περιλαμβάνει την αγκύλη του Henle, τα φλοιώδη και μυελικά αθροιστικά σωληνάκια και τα ευθέα αγγεία. Έτσι, η ωσμωτικότητα του πλάσματος διατηρείται στα φυσιολογικά επίπεδα των 275-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Μεταβολές της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 1-2% γίνονται αντιληπτές από τους ωσμωυποδοχείς των κυττάρων του υποθαλάμου, που επηρεάζουν την πρόσληψη ύδατος διαμέσου της δίψας και της νεφρικής αποβολής ύδατος διαμέσου της δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στο αθροιστικό σωληνάριο. Για παράδειγμα, ένα φορτίο ύδατος θα μειώσει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα καταστείλουν την έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης ύδατος στον άπω νεφρώνα και την αύξηση της αποβολής ύδατος από τους νεφρούς. Αντίθετα, η στέρξη ύδατος αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα ενεργοποιήσουν τον μηχανισμό της δίψας, αλλά και θα αυξήσουν την έκκριση της ADH, μειώνοντας τελικά τη νεφρική αποβολή ύδατος. Κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε *υποωσμωτικότητα και υπονατρίαμια παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος. Αντίθετα, υπερωσμωτικότητα και υπερνατρίαμια παρατηρείται μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό.*

### **3. Συμπύκνωση και αραίωση των ούρων**

Στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 55-60% του διηθήματος. Το πρώτο βήμα στη λειτουργία του εγγύς σωληναρίου είναι η λειτουργία της Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPάσης της βασικοπλάγιας επιφάνειας, η οποία με την έξοδο από το κύτταρο 3 ιόντων νατρίου (Na<sup>+</sup>) και την είσοδο 2 ιόντων καλίου (K<sup>+</sup>), δημιουργεί ηλεκτροχημική κλίση και παθητική είσοδο Na<sup>+</sup> στα κύτταρα. Η

επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  δημιουργεί ωσμωτική κλίση εξαιτίας της οποίας το ύδωρ, για διατήρηση της ωσμωτικής ισορροπίας, μετακινείται από τον χώρο χαμηλής ωσμωτικότητας στο χώρο υψηλής ωσμωτικότητας. Έτσι, το υγρό που απομακρύνεται από το εγγύς σωληνάριο είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα.

Σε περιπτώσεις στέρσης ή φόρτισης νερού, η αποβολή ισοωσμωτικών ούρων δεν είναι επαρκής για την διατήρηση της ωσμωτικότητας του οργανισμού και έτσι απαραίτητες διαδικασίες είναι η συμπίκνωση (δημιουργία υπερωσμωτικών ούρων σε σχέση με το πλάσμα) και η αραίωση (δημιουργία υποωσμωτικών ούρων σε σχέση με το πλάσμα). *Η συμπίκνωση και η αραίωση των ούρων συμβαίνουν εξαιτίας του μηχανισμού αντιρρέυματος, ο οποίος περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό αντιρρέυματος στην αγκύλη του Henle, τα αθροιστικά σωληνάρια με τη δράση της ADH, την ανακύκλωση της ουρίας και την ανταλλαγή αντιρρέυματος στα ευθέα αγγεία.* Για την αποβολή συμπυκνωμένων ούρων απαραίτητη είναι:

- η δημιουργία υπερωσμωτικού μυελώδους διάμεσου χώρου, που γίνεται με την επαναρρόφηση  $\text{NaCl}$  χωρίς ύδωρ στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, αλλά και με την είσοδο ουρίας σ'αυτόν και
- η ωσμωτική εξισορρόπηση των ούρων του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου με τον υπερωσμωτικό διάμεσο χώρο, που γίνεται με τη βοήθεια της ADH. Απουσία ADH, τα ούρα παραμένουν αραιά αφού, η επαναρρόφηση ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο είναι μικρή.

### **3.1. Πολλαπλασιασμός αντιρρέυματος στην αγκύλη του Henle**

Ο πολλαπλασιασμός αντιρρέυματος έλαβε το όνομά του από την αντίθετη ροή που παρατηρείται στα δύο σκέλη της αγκύλης του Henle και προκαλείται εξαιτίας της διαμόρφωσής της. Ο ακριβής μηχανισμός του πολλαπλασιασμού αντιρρέυματος δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Είναι, όμως, διαπιστωμένο ότι προκαλείται εξαιτίας των διαφορετικών ιδιοτήτων και της διαφορετικής διαπερατότητας του κατιόντος και ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Το κατιόν σκέλος είναι διαπερατό στο ύδωρ, αλλά όχι στο  $\text{NaCl}$  και την ουρία ενώ, το ανιόν σκέλος είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ και ικανό να μεταφέρει  $\text{NaCl}$  στο διάμεσο χώρο. Οι διαφορές αυτές προκαλούνται εξαιτίας της ύπαρξης στο κατιόν σκέλος και της απουσίας στο ανιόν σκέλος των καναλιών ύδατος, που λέγονται ακουαπορίνες-1.

Το διήθημα που εισέρχεται από το εγγύς σωληνάριο στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όπως προαναφέρθηκε, είναι ισοοσμωτικό με το πλάσμα. Το πρώτο βήμα στο μηχανισμό αντιρρεύματος είναι η επαναρρόφηση NaCl από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle στο διάμεσο χώρο. Επειδή το ανιόν σκέλος είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ, η επαναρρόφηση του NaCl χωρίς ύδωρ αυξάνει την ωσμωτικότητα του διαμέσου χώρου. Για διατήρηση ωσμωτικής ισορροπίας, το σωληναριακό υγρό του κατιόντος σκέλους εξισορροπείται ωσμωτικά με τον διάμεσο χώρο, με τη μετακίνηση ύδατος έξω από το σωληνάριο. Φυσιολογικά, η μετακίνηση αυτή του ύδατος θα αραιώνει τον διάμεσο χώρο. Αυτό όμως δεν συμβαίνει, εξαιτίας της συνεχούς επαναρρόφησης NaCl από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle στο διάμεσο χώρο. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει η δημιουργία μιας ωσμωτικής κλίσης μεταξύ του ανιόντος σκέλους και του σχετικά υπερωσμωτικού κατιόντος σκέλους και διαμέσου χώρου. Εξαιτίας της συνεχούς επαναρρόφησης NaCl χωρίς ύδωρ, το σωληναριακό διήθημα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle αραιώνεται περαιτέρω, ώστε τελικά κατά την έξοδό του από την αγκύλη, να είναι υποωσμωτικό σε σχέση με το πλάσμα<sup>(8-10)</sup>.

Υψηλότερη ωσμωτικότητα (μέχρι και 1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) παρατηρείται στο σημείο μετάπτωσης του κατιόντος σκέλους στο ανιόν σκέλος, αλλά και στο διάμεσο χώρο της νεφρικής θηλής. Η ωσμωτικότητα στα σημεία αυτά είναι ανάλογη του μήκους της αγκύλης και πιθανά, ανάλογη της αύξησης της δραστηριότητας του συμμεταφορέα Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> της αυλικής μεμβράνης του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle από την ADH<sup>(11)</sup>.

### **3.2. Αντιδιουρητική ορμόνη**

Η αντιδιουρητική ορμόνη ή αργινίνη-βαζοπρεσσίνη (ADH) είναι ένα κυκλικό οκταπεπτίδιο που συντίθεται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου. Τα εκκριτικά κοκκία που περιέχουν την ADH μεταναστεύουν με τους υπεροπτικούποφυσιακούς άξονες στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου αποθηκεύονται και απελευθερώνονται ανάλογα με το ερέθισμα. Η ADH μεταβολίζεται στο ήπαρ και τους νεφρούς και έχει χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία 15-20 min<sup>(12)</sup>.

Η ADH απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε απάντηση στην αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, αλλά και σε απάντηση σε μη ωσμωτι-



κά ερεθίσματα, για παράδειγμα στην υπογκαιμία, στη ναυτία, στο μετεγχειρητικό πόνο και στην εγκυμοσύνη. Η ADH δεσμεύεται σε τρεις υποδοχείς, τους  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  και  $V_2$ . Ο υποδοχέας- $V_2$  βρίσκεται στην αυλική μεμβράνη του αθροιστικού σωληναρίου και αυξάνει τη διαπερατότητα των κυττάρων στο ύδωρ διαμέσου των υδατοπορινών-2 (κανάλια ύδατος), τα οποία βρίσκονται αποκλειστικά στην αυλική επιφάνεια και στα ενδοκυττάρια κυστίδια των θεμελίων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου. Η ADH ρυθμίζει την υδατοπορίνη-2 βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Ως προς την βραχυπρόθεσμη δράση της ADH, η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος γίνεται αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου που οδηγούν σε αύξηση της απελευθέρωσης της ADH. Η προσκόλληση της ADH στους  $V_2$ -υποδοχείς των θεμελίων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου ενεργοποιεί, διαμέσου της αδενυλικής κυκλάσης, έναν καταρράκτη γεγονότων, ο οποίος οδηγεί τα προσχηματισμένα κυστίδια που περιέχουν υδατοπορίνη-2 στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων. Έτσι, το ύδωρ επαναρροφάται σύμφωνα με την ωσμωτική κλίση που επικρατεί και διορθώνεται η ωσμωτικότητα του πλάσματος. Όταν η επίδραση της ADH παύει, τα κανάλια ύδατος συσσωρεύονται μέσα σε κυστίδια, ενδοκυττάρωνονται και επιστρέφουν στο κυτταρόπλασμα. Ως προς την μακροπρόθεσμη δράση της, η ADH επάγει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή υδατοπορίνης-2. Επίσης, η ADH διαμέσου της δράσης της στην υδατοπορίνη-3 της βασικοπλάγιας επιφάνειας των θεμελίων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου αυξάνει την επαναρρόφηση ουρίας στο διάμεσο χώρο<sup>(13-18)</sup>.

Άλλες δράσεις της ADH είναι η επαναρρόφηση  $Na^+$  και η έκκριση  $K^+$  στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, η αύξηση της αντίστασης των αγγείων, η συμμετοχή στην παραγωγή προσταγλανδινών, αλλά και η συμμετοχή στη ρύθμιση της απελευθέρωσης της κορτιζόλης και των παραγόντων VIII και vWF<sup>(19-21)</sup>.

### 3.3. Αθροιστικά σωληνάγια

Όπως τα σκέλη της αγκύλης του Henle, έτσι και τα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάγια εμφανίζουν διαφορετική διαπερατότητα. Στη βασική κατάσταση, είναι αδιαπέραστα στο  $NaCl$  και με εξαίρεση το έσω τμήμα του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου, είναι αδιαπέραστα στην

ουρία και το ύδωρ. Αυτό είναι απαραίτητο ώστε η αυξημένη συγκέντρωση NaCl στο διάμεσο χώρο να λειτουργήσει ως ωσμωτική κλίση μεταξύ του σωληναρίου και του διαμέσου χώρου.

Παρουσία ADH, τοποθετούνται στην αυλική επιφάνεια του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου οι υδατοπορίνες-2. Έτσι, το υποωσμωτικό σωληναριακό υγρό που εισέρχεται στο *φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο*, λόγω επαναρρόφησης ύδατος, εξισορροπείται ωσμωτικά με τον ισοωσμωτικό διάμεσο χώρο. Στη συνέχεια, στο *μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο*, οι υδατοπορίνες-2 και πάλι διαμέσου της ADH, επιτρέπουν την ωσμωτική ισορροπία μεταξύ του σωληναρίου και του υπερωσμωτικού διαμέσου χώρου και το ύδωρ που επαναρροφήθηκε επιστρέφει στη συστηματική κυκλοφορία με τα ευθέα αγγεία. Η αραίωση του μυελώδους διαμέσου χώρου από το ύδωρ που επαναρροφάται δεν συμβαίνει, επειδή ο όγκος του υγρού στην είσοδο του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου είναι μικρός. Απουσία ADH, τα αθροιστικά σωληνάκια παραμένουν αδιαπέραστα στο ύδωρ, με αποτέλεσμα τη μικρότερη επαναρρόφηση ύδατος και την αποβολή αραιών ούρων<sup>(22,23)</sup>.

Η ADH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αποβολής ύδατος, αφού η απελευθέρωσή της είναι ανάλογη της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Έτσι, ένα φορτίο ύδατος μειώνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, την έκκριση ADH, την διαπερατότητα του αθροιστικού σωληναρίου στο ύδωρ και την ωσμωτικότητα των ούρων. Σε στέρηση ύδατος, η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος θα αυξήσει την απελευθέρωση ADH, την ωσμωτικότητα των ούρων και θα μειώσει την περαιτέρω απώλεια ύδατος. Η αύξηση της πρόσληψης ύδατος εξαιτίας της ενεργοποίησης του μηχανισμού της δίψας θα διορθώσει το ισοζύγιο του ύδατος.

### **3.4. Ανακύκλωση της ουρίας**

Στο διάμεσο χώρο της νεφρικής θηλής, το 50% των διαλυτών είναι η ουρία, η οποία εισέρχεται στο χώρο αυτό εξαιτίας της διαφοράς συγκέντρωσης μεταξύ του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου και του διαμέσου χώρου. Σημαντικό ρόλο στο γεγονός αυτό διαδραματίζει η ADH, αλλά και οι διαφορετικές διαπερατότητες του σωληναρίου στην ουρία. Όπως προαναφέρθηκε, τα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια είναι αδιαπέραστα στην ουρία, με εξαίρεση το έσω τμήμα του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου, το οποίο φέρει μεταφορείς ουρίας (Urea Transporter 1, UT1)

στην αυλική επιφάνεια.

Παρουσία ADH, ύδωρ χωρίς ουρία επαναρροφάται στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της ουρίας στο σωληνάριο. Στο μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο, το ύδωρ συνεχίζει να επαναρροφάται, αυξάνοντας περαιτέρω τη συγκέντρωση της ουρίας στο σωληναριακό χώρο. Εξαιτίας της αυξημένης διαπερατότητας της ουρίας στο έσω μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο, η ουρία αυτή επαναροφάται στο διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του. Ποσότητα ουρίας που συσσωρεύεται στο διάμεσο χώρο, εισέρχεται εκ νέου στο σωληναριακό χώρο διαμέσου μεταφορέων ουρίας (Urea Transporter 2, UT2) του κατιόντος και του λεπτού ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και ανακυκλώνεται.

Η αύξηση της ωσμωτικότητας του μυελώδους διαμέσου χώρου από την ουρία είναι σημαντική αφού, συνεισφέρει στην ωσμωτική μετακίνηση ύδατος από το κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle στο διάμεσο χώρο. Η επακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο ανιόν σκέλος της αγκύλης αυξάνει την επαναρρόφησή του στο διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα τη συνεισφορά στη δημιουργία υπερωσμωτικού διαμέσου χώρου<sup>(24-26)</sup>.

### **3.5. Ανταλλαγή αντιρρέυματος στα ευθέα αγγεία**

Τα ευθέα αγγεία προέρχονται από τα απαγωγά αρτηριόλια των παραμυελικών σπειραμάτων και έχουν ίδια διαμόρφωση με την αγκύλη του Henle. Ο ρόλος τους είναι σημαντικός αφού, από τη μία, επιστρέφουν το  $\text{NaCl}$  και το ύδωρ που επαναρροφήθηκαν στη συστηματική κυκλοφορία και από την άλλη διατηρούν την ωσμωτική κλίση της μυελώδους μοίρας. Οι δυνάμεις του Starling στα ευθέα αγγεία ευνοούν την επαναρρόφηση ύδατος, με αποτέλεσμα η ροή του υγρού στα αγγεία, τα οποία εξέρχονται στο μυελό να είναι διπλάσια από τη ροή του υγρού που εισέρχεται στο μυελό. Τα ευθέα αγγεία είναι σε ωσμωτική ισορροπία με το διάμεσο χώρο, αφού είναι διαπερατά στους διαλύτες και το ύδωρ. Στο κατιόν τριχοειδικό σκέλος, οι διαλύτες εισέρχονται και το ύδωρ εξέρχεται του τριχοειδούς λόγω κλίσης συγκέντρωσης. Τα γεγονότα αυτά αντιστρέφονται στο ανιόν τριχοειδικό σκέλος με αποτέλεσμα να διατηρείται η ωσμωτική κλίση. Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ωσμωτικότητας του διαμέσου χώρου διαδραματίζει και η χαμηλή αιματική ροή στη μυελώδη μοίρα. Αύξηση της αιματικής ροής

οδηγεί προοδευτικά σε μείωση της ωσμωτικότητας του μυελώδους διάμεσου χώρου και σε αύξηση, τόσο της ποσότητας των ούρων, όσο και της περιεκτικότητάς τους σε  $\text{Na}^{+}$ <sup>(27,28)</sup>.

#### **4. Νεφρική αποβολή και επαναρρόφηση ύδατος-Εισαγωγή στις έννοιες της υπερνατριαιμίας και υπερνατριαιμίας**

Στους υγιείς ενήλικες, η ελάχιστη ωσμωτικότητα των ούρων μπορεί να φτάσει στις 40-100 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  και η μέγιστη στις 900-1.400 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Για αδιευκρίνιστο λόγο, η συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών μειώνεται με την ηλικία και έτσι η μέγιστη ωσμωτικότητα των ούρων στους ηλικιωμένους φτάνει μέχρι τις 500-700 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>(29)</sup>.

Η ποσότητα των ούρων επηρεάζεται, τόσο από την ADH, όσο και από την αποβολή των διαλυτών. Για παράδειγμα, ένας υγιής ενήλικας 80 kg παράγει - και πρέπει να αποβάλλει - 100 mOsm/kgΣΒ, δηλαδή 800 mOsm το 24ωρο. Εάν η ελάχιστη ωσμωτικότητα των ούρων είναι 80 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , απουσία ADH, οι 800 mOsm θα αποβληθούν με 10 kg ύδατος. Εάν το άτομο αυτό πρέπει να αποβάλλει 2 L ώστε να διατηρηθεί το ισοζύγιο ύδατός του, τότε η ωσμωτικότητα των ούρων του θα είναι 400 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Η σημασία της αποβολής διαλυτών στην ποσότητα των ούρων διαπιστώνεται σε ασθενείς με κεντρικό άπιοιο διαβήτη, όπου η ADH είναι απύσχα. Στην περίπτωση αυτή η μέγιστη ωσμωτικότητα των ούρων είναι 80 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Χρησιμοποιώντας το προηγούμενο παράδειγμα, εάν η παραγωγή ωσμωλών μειωθεί στις 400 mOsm, τότε για τη διατήρηση του ισοζυγίου απαιτούνται 4 L ούρων. Η μείωση της αποβολής διαλυτών με τα ούρα επιτυγχάνεται με τον περιορισμό πρόσληψης  $\text{NaCl}$  και πρωτεϊνών (που μεταβολίζονται σε ουρία) και έτσι, η τροποποίηση της δίαιτας σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη είναι σημαντική. Διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι η μέτρηση της ωσμωτικότητας των ούρων δεν αποτελεί ακριβή μέθοδο προσδιορισμού της ικανότητας του νεφρού να αποβάλλει ή να επαναρροφήσει ύδωρ. Η μέτρηση της ποσότητας του ελευθέρου ύδατος που ο νεφρός μπορεί να αποβάλλει γίνεται με τον υπολογισμό της *κάθαρσης ελευθέρου ύδατος* ( $C_{\text{H}_2\text{O}}$ ).

*Στην περίπτωση των υποωσμωτικών ούρων*, υποτίθεται ότι ο συνολικός όγκος ούρων αποτελείται από δύο τμήματα, το ένα περιλαμβάνει όλους τους διαλύτες που πρέπει να αποβληθούν και είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα και το άλλο περιλαμβάνει το καθαρό ύδωρ που θα κάνει, τελικά, τα

ούρα υποωσμωτικά σε σχέση με το πλάσμα. Έτσι, εάν ο συνολικός όγκος ούρων  $V$  είναι:

$$V = C_{H_2O} + C_{osm}$$

$$\text{Άρα, } C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

όπου  $C_{osm}$  είναι η κάθαρση ωσμωτικότητας.

Η  $C_{osm}$  υπολογίζεται, όπως όλες οι καθάρσεις ουσιών, από τον τύπο:

$$C_{osm} = (U_{osm} \times V) / P_{osm}$$

όπου  $P_{osm}$  είναι η ωσμωτικότητα του πλάσματος.

$$\text{Έτσι, } C_{H_2O} = V - (U_{osm} \times V) / P_{osm}$$

Στο προηγούμενο παράδειγμα, στον ασθενή με τον άπιοιο διαβήτη, η  $C_{H_2O}$  είναι  $10 - (80 \times 10) / 280 = 7,14$  L/24ωρο. Άρα, από τα 10 L των συνολικών ούρων τα 7,14 είναι ελεύθερο ύδωρ και τα υπόλοιπα περιλαμβάνουν, ισοωσμωτικά με τα πλάσμα, τους διαλύτες που πρέπει να αποβληθούν. Οι φυσικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κάθαρση ύδατος είναι, πρώτον, η δημιουργία ελεύθερου ύδατος στην αγκύλη του Henle και δεύτερον, η αποβολή του παραγόμενου ελεύθερου ύδατος με τη διατήρηση του αθροιστικού σωληναρίου αδιαπέραστου στο ύδωρ εξαιτίας της ADH. Ο νεφρός μπορεί να αποβάλλει μεγάλες ποσότητες ύδατος, μέχρι και 10-20 L/24ωρο. Με εξαίρεση την ψυχογενή πολυδιψία (όπου ο ασθενής προσλαμβάνει ύδωρ περισσότερο από εκείνο που μπορεί ο φυσιολογικός νεφρός του να αποβάλλει), κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε *υποωσμωτικότητα και υπονατριαιμία παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος* και αυτό προϋποθέτει τη διαταραχή του ενός ή και των δύο φυσικών παραγόντων που προαναφέρθηκαν. Έτσι, *μειωμένη δημιουργία ελεύθερου ύδατος* παρατηρείται σε κάθε κατάσταση μειωμένης διήθησης ούρων (λ.χ. οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υπογκαιμία) και επομένως σε κάθε κατάσταση μειωμένου ρυθμού ροής στην αγκύλη του Henle, αλλά και σε καταστάσεις μειωμένης επαναρρόφησης NaCl (λ.χ.

θειαζιδικά διουρητικά). Καταστάσεις στις οποίες *διατηρείται το αθροιστικό σωληνάριο αδιάπεραστο στο ύδωρ, αφού παρατηρείται υπερέκκριση ADH*, είναι η υπογκαιμία, το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, ο υποθυρεοειδισμός και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

*Στην περίπτωση των υπερωσμωτικών ούρων*, ο συνολικός όγκος τους και πάλι μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο τμήματα, το ένα περιλαμβάνει όλους τους διαλύτες που πρέπει να αποβληθούν και είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα και το άλλο τμήμα περιλαμβάνει το καθαρό ύδωρ που πρέπει να επαναρροφηθεί ( $C_{H_2O}$ ) ώστε, τελικά, τα ούρα να γίνουν υπερωσμωτικά σε σχέση με το πλάσμα. Το  $C_{H_2O}$  υπολογίζεται όπως προηγουμένως:

$$V = C_{osm} - C_{H_2O}$$

$$C_{H_2O} = C_{osm} - V$$

$$C_{H_2O} = (U_{osm} \times V) / P - V$$

Οι φυσικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση ελευθέρου ύδατος είναι, πρώτον, η δημιουργία και διατήρηση ωσμωτικής κλίσης στο μυελώδη διάμεσο χώρο και δεύτερον, η ωσμωτική εξισορρόπηση των ούρων στο αθροιστικό σωληνάριο με τον υπερωσμωτικό διάμεσο χώρο διαμέσου της ADH. Αδυναμία επαναρρόφησης ελευθέρου ύδατος και εμφάνιση πολουρίας προκαλείται σε κάθε κατάσταση *δυσλειτουργίας του μηχανισμού αντιρρέυματος* και σε κάθε κατάσταση *απουσίας ADH* (κεντρικός ή νεφρογενής άποιος διαβήτης), με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Η υπερωσμωτικότητα θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου, οι οποίοι θα ενεργοποιήσουν το μηχανισμό της δίψας και έτσι την πρόσληψη ύδατος. Επομένως, *υπερωσμωτικότητα και υπερνατριαιμία θα παρατηρηθεί μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό*, όπως τα βρέφη και οι ηλικιωμένοι που δεν μπορούν να αυτοεξυτηρηθούν<sup>(29)</sup>.

## 5. Συμπεράσματα

Το ισοζύγιο ύδατος αποτελεί τον ομοιοστατικό μηχανισμό ρύθμισης της

πρόσληψης και αποβολής ύδατος, ώστε να διατηρείται η ωσμωτικότητα του οργανισμού σε σταθερά όρια. Στη νεφρική αποβολή ύδατος σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ικανότητα αραίωσης και συμπύκνωσης των ούρων που οφείλονται στο μηχανισμό αντιρρεύματος των νεφρών, ο οποίος περιλαμβάνει την αγκύλη του Henle, τα φλοιώδη και μυελικά αθροιστικά σωληνάρια με την ADH και τα ευθέα αγγεία.

Ένα φορτίο νερού θα μειώσει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα καταστείλουν την έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης ύδατος στον άπω νεφρώνα και την αύξηση της αποβολής ύδατος από τους νεφρούς. Αντίθετα, η στέρση ύδατος αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα ενεργοποιήσουν τον μηχανισμό της δίψας, αλλά και θα αυξήσουν την έκκριση της ADH, μειώνοντας τελικά τη νεφρική αποβολή ύδατος. Κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε *υποωσμωτικότητα και υπονατρίαμια παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος. Αντίθετα, υπερωσμωτικότητα και υπερνατρίαμια παρατηρείται μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό.*

## 6. Βιβλιογραφία

1. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 1980; 239: F195-F205.
2. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 121-129.
3. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891-897.
4. Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.
5. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905-909.
6. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 7<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia, 1986, chap. 30.
7. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense

physical conditioning in a hot climate. I. Mechanisms of potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51: 242-255.

8. Jamison RL, Maffly RH. The urinary concentrating mechanism. *N Engl J Med* 1976; 295: 1059-1067.

9. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int Suppl* 1996; 57: S93-S99.

10. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647-663.

11. Kim GH, Ecelbarger CA, Mitchell C, Packer RK, Wade JB, Knepfer MA. Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1999; 276: F96-F103.

12. Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A, Silverman AJ. Vasopressin-ergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. *Fed Proc* 1984; 43: 91-96.

13. Sasaki S, Fushimi K, Saito H, et al. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 1994; 93: 1250-1256.

14. Hayashi M, Sasaki S, Tsuganezawa H, et al. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are regulated by vasopressin V2 receptor in rat kidney. *J Clin Invest* 1994; 94: 1778-1783.

15. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.

16. Harris HW Jr, Strange K, Zeidel ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. *J Clin Invest* 1991; 88: 1-8.

17. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041-1051.

18. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647-663.

19. Schafer JA, Hawk CT. Regulation of Na<sup>+</sup> channels in the cortical collecting duct by AVP and mineralocorticoids. *Kidney Int* 1992; 41: 255-268.

20. Goldsmith SR. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med* 1987; 82: 1213-1219.

21. Kirschenbaum MA, Lowe AG, Trizna W, Fine LG. Regulation of vasopressin action by prostaglandins. Evidence for prostaglandin synthesis



- in the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 1982; 70: 1193-1204.
22. Kokko JP. The role of the collecting duct in urinary concentration. *Kidney Int* 1987; 31: 606-610.
23. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 9295.
24. Knepper MA, Roch-Ramel F. Pathways of urea transport in the mammalian kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 629-633.
25. Knepper MA, Star RA. The vasopressin-regulated urea transporter in renal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1990; 259: F393-F401.
26. Sands JM, Schrader DC. An independent effect of osmolality on urea transport in rat terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 1991; 88: 137-142.
27. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F253-F66.
28. Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL. Fluid uptake in the renal papilla by vasa recta estimated by two methods simultaneously. *Am J Physiol* 1985; 248: F347-F53.
29. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81: 1033-1040.

## Ερωτήσεις

### 1. Η ADH απελευθερώνεται σε απάντηση:

- α) Στην υπογκαιμία;
- β) Στην υπερωσμωτικότητα;
- γ) Στον μετεγχειρητικό πόνο;
- δ) Σ' όλα τα παραπάνω;
- ε) Στα α+β;

### 2. Η ADH:

- α) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνες-1 στην αυλική επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- β) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνες-2 στην αυλική επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- γ) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνες-1 στη βασικοπλάγια

- επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;  
δ) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνες-2 στη βασικοπλάγια επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;  
ε) Τα β+γ είναι σωστά;

**3. Ποιο είναι σωστό:**

- α) Η ουρία συμμετέχει στη δημιουργία υπερωσμωτικού νεφρικού διαμέσου χώρου;  
β) Η ουρία δεν διαπερνά τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια;  
γ) Η ουρία που επαναρροφάται από το έσω μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο εισέρχεται εκ νέου στο σωληνάριο διαμέσου μεταφορέων ουρίας τύπου 2;  
δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;  
ε) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

**4. Η ποσότητα των ούρων επηρεάζεται από:**

- α) Την παρουσία της ADH;  
β) Την αποβολή των διαλυτών;  
γ) Τη νεφρική λειτουργία;  
δ) Τη λήψη διουρητικών;  
ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

**5. Σε καταστάσεις στέρξης νερού:**

- α) Η κάθαρση ελευθέρου ύδατος είναι αυξημένη;  
β) Τα ούρα που αποβάλλονται είναι υπερωσμωτικά σε σχέση με το πλάσμα;  
γ) Η έκκριση της ADH μειώνεται;  
δ) Ισχύουν όλα τα παραπάνω;  
ε) Δεν ισχύει κανένα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

1. δ
2. β
3. δ
4. ε
5. β

Στρογγυλό τραπέζι II: Ύδωρ-II

Προεδρείο: Χ. Συργκάνης - Χ. Κατσίνας

Διαφορική διάγνωση υπογκαιμίας και αφυδάτωσης  
(διάγνωση, αντιμετώπιση)

**Κ. Αδαμίδης**

Ισοζύγιο ύδατος στους ηλικιωμένους

**Ο. Μπαλάφα**

Μηχανισμοί υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια  
και η σημασία της

**Ε. Μάνου**

Περιεχειρητικό ισοζύγιο υγρών (κυρίως σε ηλικιωμένους).  
Ποια είναι προτιμότερη υπερογκαιμία ή η ευογκαιμία;

**Χ. Πλέρος**

Σχόλια - Παραδείγματα: Ν. Παπαγαλάνης

# Διαφορική διάγνωση υπογκαιμίας και αφυδάτωσης

*Κωνσταντίνος Αδαμίδης,  
Νεφρολόγος, ΜΧΑ Bionephros*

## Περιεχόμενα

### 1. Εισαγωγή

- 1.1. Στοιχεία φυσιολογίας - Βασικοί μηχανισμοί ρύθμισης όγκου και ωσμωτικότητας στον οργανισμό
- 1.2. Ωσμωτικότητα και εξωκυττάριος όγκος
- 1.3. Υπογκαιμία και αφυδάτωση

### 2. Υπογκαιμία

- 2.1. Κλινική εικόνα υπογκαιμίας
- 2.2. Γενικά εργαστηριακά ευρήματα υπογκαιμίας
- 2.3. Περιπτώσεις υπογκαιμίας
  - 2.3.1. Εξωνεφρικές απώλειες
  - 2.3.2. Νεφρικές απώλειες
  - 2.3.3. Ειδικές καταστάσεις

### 3. Αφυδάτωση

- 3.1. Κλινική εικόνα αφυδάτωσης
- 3.2. Γενικά εργαστηριακά ευρήματα αφυδάτωσης
- 3.3. Περιπτώσεις αφυδάτωσης-ειδικά εργαστηριακά ευρήματα
  - 3.3.1. Κεντρικός άποιος διαβήτης
  - 3.3.2. Νεφρογενής άποιος διαβήτης

### 4. Συνύπαρξη αφυδάτωσης και υπογκαιμίας

### 5. Συμπέρασμα

### 6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Τόσο η αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού, όσο και η ελάττωση του δραστικού εξωκυττάριου όγκου αποτελούν ισχυρά διεγερτικά ερεθίσματα για την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)

- Η υπογκαιμία αναφέρεται στην ελάττωση του όγκου του  $E\Xi KY$  ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης απώλειας νατρίου και ύδατος

- Η αφυδάτωση αναφέρεται στην απώλεια καθαρού ύδατος που οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του  $Na^+$  στο πλάσμα, καθώς και σε ενδοκυττάρια αφυδάτωση εξαιτίας της ωσμωτικής μετακίνησης του ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο

- Η κλινική σημειολογία της υπογκαιμίας συνίσταται σε ορθοστατικά φαινόμενα, ελάττωση σπαργής του δέρματος, υπόταση, ταχυκαρδία και ολιγουρία, ενώ εργα-

στηριακά χαρακτηρίζεται τις περισσότερες φορές από συμπυκνωμένα ούρα με χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ . Οι επιπτώσεις στους ηλεκτρολύτες ορού και στην οξεοβασική ισορροπία ποικίλλουν αναλόγως την πρωτοπαθή αιτία

- Η σημειολογία της αφυδάτωσης είναι συνήθως ηπιότερη σε σχέση με την υπογκαιμία, καθώς η αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα προκαλεί ωσμωτική μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα να αναπληρώνεται κατά κάποιο τρόπο ο εξωκυττάριος όγκος

- Οι σοβαρότερες περιπτώσεις αφυδάτωσης χαρακτηρίζονται από σύγχυση, λήθαργο και κώμα. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται στην υπερωσμωτικότητα του  $\text{E}\Xi\text{KY}$  και την ενδοκυττάρια αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων που προκαλείται από αυτή

- Στις περιπτώσεις αφυδάτωσης η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων δεν είναι τόσο βοηθητική όπως στην υπογκαιμία

- Η υπογκαιμία και η αφυδάτωση ορισμένες φορές μπορεί να συνυπάρχουν. Η διάκριση της υπογκαιμίας από την αφυδάτωση είναι ζωτικής σημασίας, προκειμένου να γίνουν οι κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές και ο ασθενής να λάβει τη σωστή θεραπεία

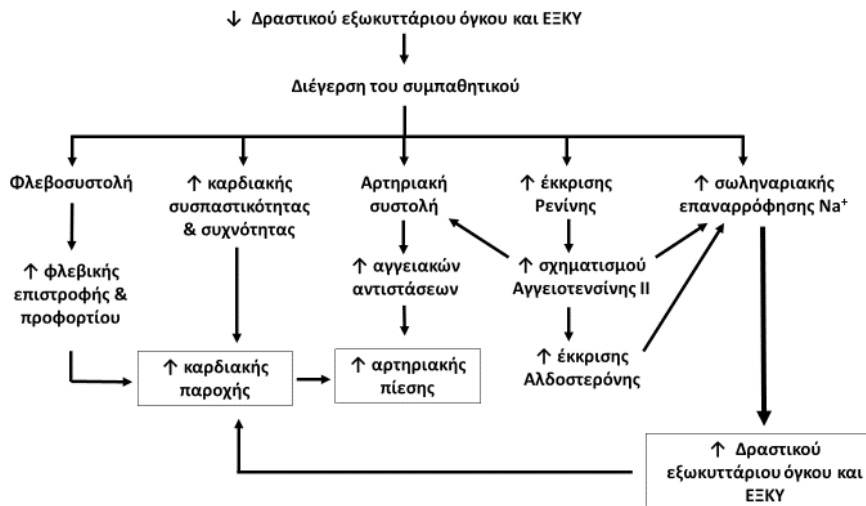
## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Στοιχεία φυσιολογίας - Βασικοί μηχανισμοί ρύθμισης όγκου και ωσμωτικότητας στον οργανισμό

Η συνολική ποσότητα ύδατος του οργανισμού ανέρχεται στο 60% του σωματικού βάρους στους άνδρες και 50% στις γυναίκες. Το 60% από αυτό κατανέμεται στον ενδοκυττάριο χώρο και το 40% στο εξωκυττάριο διαμέρισμα. Επιπλέον, το 20-25% περίπου του ύδατος του εξωκυττάριου χώρου βρίσκεται ενδαγγειακά, ενώ το υπόλοιπο 75-80% βρίσκεται στο διάμεσο χώρο<sup>(1,2)</sup>. Η επαρκής άρδευση των ιστών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την διατήρηση του κυτταρικού μεταβολισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με τον δραστικό εξωκυττάριο όγκο, η σταθερότητα του οποίου ρυθμίζεται με τη συμβολή πολλαπλών αισθητήρων (τασεοϋποδοχέων) στην καρδιοπνευμονική κυκλοφορία, στο αορτικό τόξο και στα καρωτιδικά σωματίδια, καθώς και με τη συμβολή πολλών διαμεσολαβητών, οι οποίοι τελικά ρυθμίζουν τις αγγειακές αντιστάσεις, τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, καθώς και τη νεφρική αποβολή νατρίου και ύδατος<sup>(3)</sup>. Οι μεταβολές του δραστικού εξωκυττάριου όγκου ακολουθούν αυτές του εξωκυττάριου όγκου υγρών ( $\text{E}\Xi\text{KY}$ ). Και οι δύο παράμετροι εξαρτώνται άμεσα από τα συνολικά σωματικά αποθέματα του ανταλλάξιμου  $\text{Na}^+$ , καθώς αυτό αποτελεί το σημαντικότερο εξωκυττάριο ιόν που συγκρατεί το ύδωρ στον εξωκυττάριο χώρο.

Έτσι, εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις (λ.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση κ.ά), η σταθερότητα του δραστικού εξωκυττάριου όγκου εξαρτάται από την ρύθμιση του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$ .

Πιο συγκεκριμένα, η ελάττωση του δραστικού εξωκυττάριου όγκου προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας, καθώς και αύξηση της έκκρισης ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή, εξαιτίας της άμεσης επίδρασης του συμπαθητικού. Στη συνέχεια, η ρενίνη προκαλεί αύξηση του σχηματισμού της αγγειοτενσίνης-II (AII), η οποία με τη σειρά της προκαλεί αγγειοσυσπασση και αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και ύδατος (άμεσα και διαμέσου της αύξησης της σύνθεσης της αλδοστερόνης) (Εικ. 1). Η νεφρική αποβολή  $\text{Na}^+$  εξαρτάται άμεσα από τον όγκο του ΕΞΚΥ. Όταν ο ΕΞΚΥ είναι αυξημένος, η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ούρων μπορεί να ξεπεράσει τα 100 mEq/L. Αντίθετα, σε περιπτώσεις σοβαρής υπογκαιμίας το  $\text{Na}^+$  των ούρων μπορεί να μειωθεί σε επίπεδα  $\leq 1$  mEq/L, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Η ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του  $\text{Na}^+$  οφείλεται στην αυξημένη επαναρρόφηση σ' όλο το μήκος του νεφρικού σωληναρίου (υπό την επίδραση της AII, των κατεχολαμινών και της αλδοστερόνης). Επίσης, η αύξηση του όγκου του ΕΞΚΥ προκαλεί αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ), ενώ η σοβαρή υπογκαιμία προκαλεί ελάττωσή του<sup>(4)</sup>.



**Εικόνα 1:** Αιμοδυναμικές μεταβολές από τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο πλαίσιο της ελάττωσης του δραστικού εξωκυττάριου όγκου

Επίσης, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στον οργανισμό επικρατεί μία ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης και της αποβολής του ύδατος, προκειμένου η ωσμωτικότητα (Posm) του ΕΞΚΥ να διατηρείται σε στενά πλαίσια (285-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται διαμέσου των ωσμωυποδοχέων του πρόσθιου υποθαλάμου, οι οποίοι αντιλαμβάνονται μεταβολές της Posm ακόμη και της τάξης του 1%. Αυτοί καθορίζουν την πρόσληψη του ύδατος διαμέσου διέγερσης της δίψας και της αποβολής του ύδατος διαμέσου της έκκρισης ADH από την οπίσθια υπόφυση. Στο νεφρό, η ADH αυξάνει την διαπερατότητα των αθροιστικών σωληναρίων στο ύδωρ, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος, την αποβολή συμπυκνωμένων ούρων και την αποκατάσταση της ωσμωτικότητας. Η έλλειψη της ADH οδηγεί σε ελάττωση της επαναρρόφησης του ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια, στην αποβολή αραιωμένων ούρων και τελικά στην αύξηση της Posm. Νευρολογικές διαταραχές και φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του υποθαλάμου και της οπίσθιας υπόφυσης, όπως επίσης και νεφρικές διαταραχές που μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση των νεφρών στην ADH, μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή του παραπάνω ρυθμιστικού μηχανισμού<sup>(5)</sup>.

## **1.2. Ωσμωτικότητα και εξωκυτταρίος όγκος**

Η Posm εξαρτάται από την αναλογία ύδατος και διαλυτών ουσιών. Στο πλάσμα οι σημαντικότερες ωσμωτικά δραστικές διαλυτές ουσίες είναι το Na<sup>+</sup> και το K<sup>+</sup>, καθώς και τα ανιόντα που τα συνοδεύουν. Αντίθετα, ο όγκος του ΕΞΚΥ καθορίζεται από την συνολική ποσότητα Na<sup>+</sup> και ύδατος στον οργανισμό. Η έκκριση της ADH μπορεί επιπλέον να διεγερθεί και από την ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου διαμέσου των τασεοϋποδοχέων που προαναφέρθηκαν. Μάλιστα, στην περίπτωση που συνυπάρχουν σημαντικού βαθμού υπογκαιμία και υποωσμωτικότητα, η υπογκαιμία (ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από υπόταση) αποτελεί τόσο ισχυρό διεγερτικό ερέθισμα για την έκκριση της ADH, που υπερτερεί έναντι της κατασταλτικής δράσης της υποωσμωτικότητας<sup>(6)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η υπογκαιμία επηρεάζει την έκκριση της ADH, ελαττώνοντας το set point και τον ουδό έκκρισής της, οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισής της, ακόμη και σε χαμηλότερες τιμές ωσμωτικότητας του ΕΞΚΥ.

### **1.3. Υπογκαιμία και αφυδάτωση**

Όσα προαναφέρθηκαν βοηθούν στην κατανόηση της διαφοράς μεταξύ της αφυδάτωσης και της υπογκαιμίας. Οι όροι αυτοί που συχνά συγχέονται μεταξύ τους, στην πραγματικότητα αναφέρονται σε διαφορετικά φαινόμενα, ενώ διαφορετική είναι και η θεραπεία τους. Η αφυδάτωση αναφέρεται στην περίπτωση της απώλειας καθαρού ύδατος, που οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, καθώς και σε ενδοκυττάρια αφυδάτωση εξαιτίας της ωσμωτικής μετακίνησης του ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Αντίθετα, η υπογκαιμία αναφέρεται στην περίπτωση της ελάττωσης του όγκου του  $\text{E}\Xi\text{K}\Upsilon$ , ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης απώλειας  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Για παράδειγμα υπογκαιμία μπορεί να προκληθεί εξαιτίας επαναλαμβανόμενων εμέτων, διαρροιών ή εκσεσημασμένης χρήσης διουρητικών κ.ά. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις υπογκαιμία μπορεί να προκληθεί και στο πλαίσιο μεμονωμένης απώλειας ύδατος και πολύ σοβαρού βαθμού αφυδάτωσης<sup>(7)</sup>.

## **2. Υπογκαιμία**

### **2.1. Κλινική εικόνα υπογκαιμίας**

Υπογκαιμία μπορεί να προκληθεί όταν ο ρυθμός απώλειας του  $\text{E}\Xi\text{K}\Upsilon$  ξεπερνάει την καθαρή πρόσληψη. Αυτές οι απώλειες μπορεί να είναι:

- εξωνεφρικές (από το γαστρεντερικό σύστημα ή από το δέρμα),
- νεφρικές ή
- από ανακατανομή στον οργανισμό (απώλειες στον «τρίτο» χώρο).

Η συμπτωματολογία του υπογκαιμικού ασθενούς μπορεί να σχετίζεται με την πρωτοπαθή διαταραχή που είναι υπεύθυνη για τις απώλειες (λ.χ. διάρροιες, έμετοι, πολυουρία ή εκσεσημασμένη εφίδρωση) ή με την υπογκαιμία καθαυτή και τις ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές που μπορεί να τη συνοδεύουν. Χαρακτηριστική είναι η δίψα, η μυϊκή ατονία, η εύκολη κόπωση, οι κράμπες και τα ορθοστατικά φαινόμενα. Σε σοβαρές περιπτώσεις η υποάρδευση των ιστών μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό άλγος, στηθάγχη, σύγχυση και κώμα που οφείλονται σε μεσεντέρια ισχαιμία, σε στεφανιαία ή εγκεφαλική ισχαιμία αντίστοιχα (Πίν. 1)<sup>(8)</sup>.



Συμπτώματα	Υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός
Μυϊκή ατονία και κόπωση	Υπογκαιμία, υποάρδευση, υποκαλιαιμία
Ορθοστατικά φαινόμενα	Υπογκαιμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση
Δίψα	Υπογκαιμία, αφυδάτωση, υπερωσμωτικότητα, δράσεις AII και ADH
Κράμπες	Υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησιαιμία, μεταβολική αλκάλωση
Κοιλιακό άλγος	Μεσεντέρια ισχαιμία (σε σοβαρές περιπτώσεις)
Στηθάγχη	Ελάττωση αιμάτωσης των στεφανιαίων, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος
Σύγχυση, λήθαργος, κώμα	Εγκεφαλική ισχαιμία, υπονατρίαμια, υπερνατρίαμια, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους

**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά συμπτώματα της υπογκαιμίας και υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Παρά το γεγονός ότι η σημειολογία της υπογκαιμίας δεν είναι απολύτως ειδική, η φυσική εξέταση είναι αποκαλυπτική και πολλές φορές, μαζί με το ιστορικό μπορεί να μας προσανατολίσει και σε σχέση με την υπεύθυνη διαταραχή<sup>(9)</sup>.

**Δέρμα και βλεννογόνοι** Κατά τη φυσική εξέταση, παρατηρείται ελάττωση της σπαργής του δέρματος (στην έσω επιφάνεια του μηρού, στην γαστροκνημία και στον πήχη), η οποία οφείλεται στην ελάττωση του όγκου του διαμέσου χώρου του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Στους νεαρότερους ασθενείς η ελαττωμένη σπαργή αποτελεί αρκετά αξιόπιστο δείκτη υπογκαιμίας. Ωστόσο στους ηλικιωμένους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να οφείλεται σε ελάττωση του κολλαγόνου και της ελαστίνης της επιδερμίδας. Έτσι, σ' αυτή την κατηγορία ασθενών είναι προτιμότερο να εξετάζεται η σπαργή του δέρματος σε σημεία που διατηρούν περισσότερο την ελαστικότητά τους, όπως στην εσωτερική επιφάνεια των μηρών και υπερκλείδια. Παρόλα αυτά, η διατήρηση της δερματικής σπαργής δεν αποκλείει την υπογκαιμία, ιδιαίτερα σε νεαρότερους ασθενείς με πολύ ελαστικό δέρμα και σε παχύσαρκα άτομα. Εκτός από την ελαττωμένη σπαργή, βοηθητικά ευρήματα αποτελούν η ξηρότητα του δέρματος (ιδιαίτερα στις μασχάλες) και των βλεννογόνων. Επιπλέον η εξέταση του δέρματος μπορεί να παρέχει και στοιχεία σε σχέση με την πρωτοπαθή νόσο, όπως λ.χ. η υπέρχρωση του δέρματος και ιδιαίτερα των θηλών και του στοματικού βλεννογόνου, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

**Αρτηριακή πίεση** Στα αρχικά στάδια της υπογκαιμίας παρατηρείται ορ-

θοστατική υπόταση, ενώ οι σοβαρότερες περιπτώσεις συνοδεύονται από χαμηλή αρτηριακή πίεση ανεξάρτητα από τη θέση του σώματος. Η ορθοστατική υπόταση είναι υποδηλωτική της υπογκαιμίας. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με αυτόνομη νευροπάθεια, όσοι λαμβάνουν συμπαθητικολυτικά φάρμακα, όπως επίσης και οι ηλικιωμένοι<sup>(9,10)</sup>. Κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται ελάττωση της έντασης των ήχων Korotkoff, καθώς και της έντασης του σφυγμού, ενώ οι σοβαρότερες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από νηματοειδή σφυγμό. Σε κάθε περίπτωση για την αξιολόγηση της υπότασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συνηθισμένη αρτηριακή πίεση του ασθενούς και όχι οι «θεωρητικές» φυσιολογικές τιμές. Λ.χ. ενώ μία μέτρηση 115/60 mmHg είναι εντός φυσιολογικών ορίων, μπορεί να αποτελεί σημαντικού βαθμού υπόταση για κάποιον ασθενή με συνήθεις τιμές 190/100 mmHg.

**Κεντρική φλεβική πίεση** Το 70% περίπου της ποσότητας του αίματος περιέχεται στο φλεβικό δίκτυο. Έτσι η ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου που συνοδεύει την υπογκαιμία παρατηρείται αρχικά στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Στους περισσότερους ασθενείς, ο όγκος του ΕΞΚΥ μπορεί να εκτιμηθεί μόνο κατά προσέγγιση με τη μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ), η οποία αντανακλά την πίεση πλήρωσης του δεξιού κόλπου<sup>(11)</sup>. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ΚΦΠ κυμαίνεται από 6-12 cm H<sub>2</sub>O (της στήλης ύδατος) ή 4-8 mmHg (της στήλης υδραργύρου) (1,36 cm H<sub>2</sub>O=1 mmHg). Εξαιρέσεις που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη θεραπεία, αποτελούν οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι παρά την υπογκαιμία μπορεί να παρουσιάζουν υψηλές τιμές ΚΦΠ.

**Υπογκαιμική καταπληξία** Η σοβαρή υπογκαιμία (λ.χ. μετά από απώλεια του 30% του όγκου του αίματος) μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοφορική κατάρριψη του ασθενούς. Η σοβαρή ελάττωση της ιστικής άρδευσης που παρατηρείται σ' αυτές τις περιπτώσεις, χαρακτηρίζεται από σημαντική διέγερση του συμπαθητικού με αποτέλεσμα την ταχυκαρδία, το ψυχρό και κολλώδες δέρμα, την κυάνωση και την ολιγουρία<sup>(12)</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι απαιτείται απώλεια 10-15% του όγκου του ΔΟΚ προκειμένου να εκδηλωθούν κλινικά φαινόμενα υπογκαιμίας, απαιτούνται ιστοτονικές απώλειες της τάξης του 10-15% του ΕΞΚΥ, που αντιστοιχούν στο 7% της συνολικής ποσότητας του σωματικού ύδατος για να προκύψουν οι ίδιες κλινικές εκδηλώσεις. Αντίθετα, απαιτείται απώλεια καθαρού ύδατος

ισοδύναμη με το 15% της συνολικής ποσότητας του σωματικού ύδατος για να υπάρξουν οι ίδιες αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Γενικά, απαιτείται απώλεια 2πλάσιας ποσότητας καθαρού ύδατος σε σχέση με τις ιστονικές απώλειες, προκειμένου να διαπιστωθούν οι ίδιες αιμοδυναμικές επιπτώσεις<sup>(13)</sup>.

Σε γενικές γραμμές η υπογκαιμία χαρακτηρίζεται ως ήπια όταν η απώλεια όγκου ανέρχεται στο 2-5% του σωματικού βάρους (ΣΒ) και συνοδεύεται από ήπια συμπτωματολογία και κλινικά ευρήματα, όπως η δίψα και η μυϊκή ατονία, μετρίου βαθμού όταν η απώλεια του όγκου ανέρχεται στο 6-10% του ΣΒ και συνοδεύεται από εντονότερες κλινικές εκδηλώσεις, όπως ελάττωση σπαργής δέρματος, ξηρότητα των βλεννογόνων και ολιγουρία, ενώ στην περίπτωση της σοβαρής υπογκαιμίας οι απώλειες του όγκου ξεπερνούν το 10% του ΣΒ και μπορεί να συνοδεύονται επιπλέον από νευρολογικές εκδηλώσεις. Σε απώλειες μεγαλύτερες του 20% μπορεί να επέλθει θάνατος.

## 2.2. Γενικά εργαστηριακά ευρήματα υπογκαιμίας

**Συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ούρων** Η απάντηση των νεφρών στην υπογκαιμία συνίσταται στην προσπάθεια να κατακρατήσουν  $\text{Na}^+$  και ύδωρ. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις που συνυπάρχει διαταραχή της νεφρικής επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  (λ.χ. νεφροπάθεια με απώλεια άλατος ή λήψη διουρητικών), η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων στις υπογκαιμικές καταστάσεις θα πρέπει να είναι μικρότερη από 20 mEq/L ( $\text{UNa}^+ < 20 \text{ mEq/L}$ ). Η αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  προκαλείται από την αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, από την αύξηση της παραγωγής της αλδοστερόνης και από την χαμηλή αρτηριακή πίεση και την ελάττωση του ΡΣΔ. Γενικά, η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  στα ούρα ( $\text{UCl}^-$ ) ακολουθεί αυτή του  $\text{Na}^+$ . Όμως στην περίπτωση που το  $\text{Na}^+$  εκκρίνεται στον σωληναριακό αυλό μαζί με κάποιο άλλο ανιόν, το οποίο δεν επαναρροφάται, τότε αναγκαστικά απεκκρίνεται στα ούρα μαζί με το μη απορροφήσιμο ανιόν, προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Χαρακτηριστική τέτοια περίπτωση αποτελεί η μεταβολική αλκάλωση, όπου παρά τη συνύπαρξη υπογκαιμίας, απεκκρίνονται στα ούρα μεγαλύτερες ποσότητες  $\text{Na}^+$  μαζί με τα ιόντα των  $\text{HCO}_3^-$ . Σ' αυτή την περίπτωση η  $\text{UCl}^-$  αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη για την αξιολόγηση του όγκου του  $\text{E}\equiv\text{K}\text{Y}$  και στην περίπτωση της υπογκαιμίας έχουμε  $\text{UCl}^- < 20 \text{ mEq/L}$  (Πίν. 2)<sup>(14)</sup>.

UNa <sup>+</sup> < 20 mEq/L	UNa <sup>+</sup> > 40 mEq/L
Απώλειες από το γαστρεντερικό (λ.χ. διάρροιες)	Υποκείμενη νεφρική νόσος
Απώλειες από το δέρμα (ιδρώτας, εγκαύματα κ.ά.)	Διουρητικά (πρώιμη φάση)
Ανακατανομή – «απώλειες» στον τρίτο χώρο	Ωσμωτική διούρηση
Διουρητικά (όψιμη φάση)	Υποαλδοστερονισμός
	Μεταβολική αλκάλωση

**Πίνακας 2:** Μεταβολές της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> των ούρων σε διάφορες υπογκαιμικές καταστάσεις

Πρακτικά η χαμηλή UNa<sup>+</sup> είναι παθογνωμονική για την υπογκαιμία και τη μειωμένη ιστική άρδευση. Σημαντικές εξαιρέσεις αποτελούν η αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και η οξεία σπειραματονεφρίτιδα, όπου υπάρχει εκλεκτική υποάρδευση των νεφρών ή των σπειραμάτων αντίστοιχα<sup>(15)</sup>. Αυτές οι περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατακράτηση Na<sup>+</sup> ανεξάρτητα από τον εξωκυττάριο όγκο και το ισοζύγιο ύδατος. Επίσης, το UNa<sup>+</sup> μπορεί να είναι χαμηλό σε περιπτώσεις μεμονωμένης ελάτωσης του δραστικού εξωκυττάριου όγκου, ανεξάρτητα από την συνολική κατάσταση του ΕΞΚΥ, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως και στην κίρρωση του ήπατος (δες παρακάτω).

Μία ακόμη χρήσιμη παράμετρο αποτελεί ο υπολογισμός της κλασματικής απέκκρισης Na<sup>+</sup> στα ούρα (FENa<sup>+</sup>) η οποία αξιολογεί άμεσα την κατακράτηση του Na<sup>+</sup> και δεν εξαρτάται από τον όγκο των ούρων (Εξίσωση 1) (UNa=Na<sup>+</sup>ούρων, PNa<sup>+</sup>=Na<sup>+</sup>πλάσματος, UCreat=κρεατινίνη ούρων, PCreat=κρεατινίνη πλάσματος).

$$FENa = \frac{UNa \times PCreat}{PNa \times UCreat} \times 100 \quad (1)$$

Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε εκσεσημασμένες περιπτώσεις υπογκαιμίας, όταν συνυπάρχει ελάτωση του ΡΣΔ και ολιγουρία, όπου λαμβάνει τιμές FENa<sup>+</sup><1% και συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της προνεφρικής αζωθαιμίας (FENa<sup>+</sup><1%) από τις περιπτώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης (FENa<sup>+</sup>>1%). Στις περιπτώσεις με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, επειδή λόγω των μεγάλων ποσοτήτων Na<sup>+</sup> που διηθούνται αρχικά στο σπείραμα και που επαναρροφώνται στη συνέχεια

λαμβάνει εξαιρετικά χαμηλές τιμές ( $FENa^+ < 0,1\%$ ) που είναι δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ τους και να αξιολογηθούν<sup>(16)</sup>.

**Ωσμωτικότητα ούρων** Στις υπογκαιμικές καταστάσεις τα ούρα είναι συμπυκνωμένα και η ωσμωτικότητά τους γενικά ξεπερνάει τις 450 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Ωστόσο στις περιπτώσεις που μπορεί να συνυπάρχουν διαταραχές της συμπυκνωτικής ικανότητας, όπως στην περίπτωση ωσμωτικής διούρησης, στη λήψη διουρητικών, στον άπιοιο διαβήτη ή στη συνύπαρξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών που ελαττώνουν την συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών (υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαίμια), η ωσμωτικότητα μπορεί να μην είναι τόσο αυξημένη. Έτσι ενώ η αυξημένη ωσμωτικότητα των ούρων είναι ενδεικτική της υπογκαιμίας, η ύπαρξη σχετικά ισοωσμωτικών ούρων δεν την αποκλείει πάντοτε. Επίσης η νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων και δυσχεραίνει τη διάγνωση της υπογκαιμίας, καθώς η ωσμωτικότητα των ούρων μπορεί να είναι μικρότερη από 350 mOsm/kg H<sub>2</sub>O παρά την συνύπαρξη υπογκαιμίας<sup>(16,17)</sup>.

**Γενική εξέταση ούρων** Το αυξημένο ειδικό βάρος (EB) των ούρων ( $EB > 1015$ ) υποδηλώνει συνήθως συμπυκνωμένα ούρα που συνοδεύουν την υπογκαιμία, ωστόσο αποτελεί λιγότερο ειδικό δείκτη σε σχέση με την ωσμωτικότητα για την αξιολόγηση της συμπύκνωσης, διότι εξαρτάται κυρίως από τη μάζα και το βάρος των αποβαλλόμενων σωματιδίων, παρά από τον αριθμό τους. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις λευκωματουρίας ή όταν έχει προηγηθεί χορήγηση σκιαγραφικών, το EB λαμβάνει υψηλές τιμές. Όσο αφορά το ίζημα των ούρων, αυτό μπορεί να φανεί βοηθητικό σε περιπτώσεις συνύπαρξης νεφρικής βλάβης (παρουσία ιζήματος, κυλινδρων κ.ά).

**Ουρία και κρεατινίνη πλάσματος** Στις περισσότερες περιστάσεις οι συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με το ΡΣΔ. Είναι γνωστό ότι αυξημένες τιμές ουρίας μπορεί να οφείλονται και σε αυξημένη παραγωγή της (λ.χ. στο πλαίσιο υπερεκταβολισμού ή αιμορραγίας πεπτικού) ή σε αύξηση της επαναρόφησης της, ενώ η συγκέντρωση της κρεατινίνης αντανακλά καλύτερα τη νεφρική λειτουργία (δηλ. τον ΡΣΔ), καθώς η παραγωγή της είναι σταθερή και δεν επαναρροφάται στα σωληνάκια όπως η ουρία. Σε φυσιολογικές συνθήκες η αναλογία της συγκέντρωσης ουρίας προς τη συγκέντρωση της κρεατινίνης είναι περίπου 20:1. Σε υπογκαιμικές καταστάσεις, ο λόγος αυτός αυξάνεται κατά πολύ και μπορεί να πάρει τιμές μεγαλύτερες του 40:1. Η αύξηση αυτή της συγκέντρωσης της ουρίας οφείλεται σε αύξηση της επαναρόφησης

της στο εγγύς σωληνάριο όπου ακολουθεί παθητικά την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος. Αυτή η εκλεκτική αύξηση της ουρίας στο πλαίσιο της υπογκαιμίας αποκαλείται προνεφρική αζωθαιμία. Η συγκέντρωση της κρεατινίνης στο πλάσμα παραμένει σχετικά σταθερή, εκτός και αν πρόκειται για σοβαρή υπογκαιμία, η οποία προκαλεί ελάττωση του ΡΣΔ. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις που μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της ουρίας στο πλάσμα, όχι λόγω υπογκαιμίας, αλλά στο πλαίσιο υπερπαραγωγής (υπερκαταβολισμός ή αιμορραγία πεπτικού). Αντίθετα, σε υποθρεπτικούς ασθενείς που δεν σιπίζονται επαρκώς, μπορεί να διαπιστώνονται συγκεντρώσεις ουρίας μέσα στα φυσιολογικά όρια λόγω ελαττωμένης παραγωγής, παρά την συνύπαρξη υπογκαιμίας.

**Νάτριο ορού** Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητική στη διάγνωση της υπογκαιμίας, καθώς εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες. Η υπογκαιμία διεγείρει την έκκριση της ADH και τη δίψα. Στη συνέχεια η αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση του ύδατος σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη μπορεί να οδηγήσουν σε υπονατρίαζια, ακόμη και στην περίπτωση των ισοοσμωτικών απωλειών. Στην περίπτωση των υπότονων απωλειών (περίσσεια ύδατος σε σχέση με τα διαλυτά στοιχεία) (λ.χ. εκσεσημασμένη εφίδρωση), ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει διαταραχή της δίψας ή όταν δεν υπάρχει πρόσβαση σε νερό, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική υπερνατρίαζια. Έτσι το  $\text{Na}^+$  του ορού θα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις άλλες εργαστηριακές παραμέτρους, καθώς αυτό μπορεί να είναι, είτε ελαττωμένο, είτε αυξημένο, είτε μέσα στα φυσιολογικά όρια.

**Κάλιο ορού** Η υποκαλιαιμία συνοδεύει συχνότερα την υπογκαιμία εξαιτίας της ταυτόχρονης απώλειας  $\text{K}^+$  από το γαστρεντερικό (λ.χ. διάρροιες) ή τα ούρα (λ.χ. χρήση διουρητικών). Παρόλα αυτά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί και υπερκαλιαιμία. Αυτή μπορεί να συνοδεύει ορισμένες μορφές μεταβολικής οξέωσης ή μπορεί να οφείλεται σε αδυναμία του νεφρού να απεκκρίνει το φορτίο του  $\text{K}^+$  είτε εξαιτίας της έκπτωσης του ΡΣΔ λόγω συνύπαρξης υποαλδοστερονισμού, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά φάρμακα.

**Οξεοβασική ισορροπία** Η επίπτωση της υπογκαιμίας στην οξεοβασική ισορροπία ποικίλλει. Μπορεί να παρατηρηθεί, τόσο μεταβολική αλκάλωση, όσο και μεταβολική οξέωση ανάλογα με την αιτιολογία και τη βαρύτητα

της κατάστασης. Η απώλεια όγκου μπορεί να προκαλέσει, είτε μεταβολική αλκάλωση, είτε μεταβολική οξέωση. Οι ασθενείς με εμέτους ή ρινογαστρικό καθετήρα ή αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά παρουσιάζουν μεταβολική αλκάλωση (συνήθως σε συνδυασμό με υποκαλιαιμία). Στην περίπτωση των παρατεταμένων διαρροιών παρατηρείται μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία λόγω της εντερικής απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{K}^+$ . Σε περιπτώσεις σοβαρής υπογκαιμίας μπορεί να παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποάρδευσης, ενώ ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να συνοδεύεται από υπεργλυκαιμία και κετοξέωση.

### 2.3. Περιπτώσεις υπογκαιμίας

#### 2.3.1. Εξωνεφρικές απώλειες

**Απώλειες από το γαστρεντερικό σύστημα** Στον εντερικό σωλήνα εκκρίνονται ημερησίως 3-6 L υγρών από τον στόμαχο, το πάγκρεας, τη χοληδόχο κύστη και το ίδιο το έντερο. Αυτή η ποσότητα θα επαναρροφηθεί σχεδόν εξολοκλήρου, με αποτέλεσμα να απεκκριθούν τελικά 100-200 ml. Η ελάττωση της επαναρρόφησης, όπως συμβαίνει σε διάφορα σύνδρομα δυσαπορρόφησης ή η αύξηση των εκκρίσεων στο πλαίσιο διαρροϊκών συνδρόμων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό βαθμού υπογκαιμία, η οποία συνοδεύεται από την αποβολή συμπυκνωμένων ούρων με χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , ενώ οι οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν τις γαστρεντερικές απώλειες εξαρτώνται από τη θέση από την οποία προέρχονται αυτές. Έτσι οι απώλειες από το στομάχι (έμετοι, ρινογαστρικός καθετήρας) χαρακτηρίζονται από υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Παρά την υπογκαιμία, εξαιτίας της μεταβολικής αλκάλωσης, μπορεί να διαπιστώνεται  $\text{UNa}^+ > 20 \text{ mEq/L}$ . Σ' αυτή την περίπτωση η συγκέντρωση  $\text{UCl}^-$  αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη ( $\text{UCl}^- < 20 \text{ mEq/L}$ ). Όταν οι απώλειες προέρχονται από το υπόλοιπο γαστρεντερικό (πάγκρεας, συρίγγια, στομίες ή διάρροιες), εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητας σε  $\text{HCO}_3^-$  προκαλούν μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία.

**Απώλειες από το δέρμα** Υπό φυσιολογικές συνθήκες, με την εφίδρωση αποβάλλονται 500-1.000 ml ύδατος. Η ποσότητα αυτή μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε εμπύρετες καταστάσεις, σε διαταραχές της θερμορρύθμισης ή και σε απλή παρατεταμένη έκθεση σε θερμά κλίματα. Παρά το ότι

ο ιδρώτας είναι υπότονος (συγκέντρωση  $\text{Na}^+=30-50 \text{ mEq/L}$ ) σε σχέση με το ΕΞΚΥ, η απώλεια μεγάλης ποσότητας ιδρώτα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική υπογκαιμία που χαρακτηρίζεται από  $\text{UNa}^+<20 \text{ mEq/L}$ , ενώ οι λοιπές ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές μπορεί να ποικίλουν. Τα εγκαύματα και οι εκτεταμένες εξιδρωματικές βλάβες του δέρματος μπορεί να οδηγήσουν σε απώλειες μεγάλης ποσότητας υγρών ισοοσμωτικών με το πλάσμα, με παρόμοιες συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών και σημαντική περιεκτικότητα σε λευκώματα. Συνοδεύονται από χαμηλές συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  στα ούρα ( $\text{UNa}^+<20 \text{ mEq/L}$ ) και ποικίλες ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές. Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχει ολιγουρία και οξεία νεφρική βλάβη.

**Ανακατανομή-Απώλειες στον «τρίτο» χώρο** Η υπογκαιμία μπορεί να προκληθεί και από απώλειες ΕΞΚΥ από τον διάμεσο ή τον ενδαγγειακό προς τον «τρίτο» χώρο. Παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων αποτελούν η εντερική απόφραξη και ο ειλεός, η οξεία παγκρεατίτιδα, η σοβαρή ραβδομύωση, η απόφραξη μεγάλων φλεβικών στελεχών, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή ακόμη και τα σοβαρά κατάγματα του ισχίου που μπορεί να συνοδεύονται από σημαντική αιμορραγία που διηθεί τους παρακείμενους ιστούς. Χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου στα ούρα ( $\text{UNa}^+<20 \text{ mEq/L}$ ) και ποικίλες ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές. Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχει ολιγουρία και οξεία νεφρική βλάβη.

### 2.3.2. Νεφρικές απώλειες

Σε φυσιολογικές συνθήκες οι νεφροί παράγουν σπειραματικό διήθημα περίπου 150-180 L ημερησίως, από το οποίο θα επαναρροφηθεί περίπου το 99%, με αποτέλεσμα την τελική αποβολή 1-2 L ούρων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι ακόμη και κατά 1-2% να ελαττωθεί η σωληναριακή επαναρρόφηση του σπειραματικού διηθήματος αυξάνεται η αποβολή των ούρων κατά 2-4 L ημερησίως, ποσότητα που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό βαθμού υπογκαιμία. Τα διουρητικά αναστέλλουν τη νεφρική επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα την αύξηση της κλασματικής του απέκκρισης. Παρόλο που χορηγούνται συχνά για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και των οιδηματικών καταστάσεων, μπορεί να προκαλέσουν σημαντικό βαθμού υπογκαιμία, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και κάποιος άλλος επιπλέον



επιβαρυντικός παράγοντας (λ.χ. λοίμωξη, πυρετός, εφίδρωση, διάρροιες κ.ά). Η συγκέντρωση  $\text{UNa}^+$  είναι συνήθως αυξημένη  $>20 \text{ mEq/L}$ , εκτός αν πρόκειται για πολύ όψιμη φάση ή αν έχει διακοπεί η χορήγησή τους. Συνήθως η υπογκαιμία από διουρητικά συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση.

Σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί υποχρεωτική απώλεια μεγάλων ποσοτήτων  $\text{Na}^+$  στα ούρα που μπορεί να οδηγήσει σε υπογκαιμία, εκτός κι αν αναπληρώνονται οι απώλειες. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως νεφροπάθεια με απώλεια άλατος και μπορεί να παρατηρηθεί στο πλαίσιο διαμεσοσωληναριακών νεφρικών νοσημάτων, όπως η κυστική μυελική νόσος. Είναι προφανές ότι η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στα ούρα θα είναι αυξημένη παρά την υπογκαιμία, ενώ το ιστορικό και η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι καθοριστικά για τη διάγνωση.

### 2.3.3. Ειδικές καταστάσεις

**Καρδιακή ανεπάρκεια** Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται συχνά από οιδήματα και ο συνολικός ΕΞΚΥ είναι αυξημένος. Ωστόσο η ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, η οποία χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια, συνοδεύεται από εργαστηριακά ευρήματα παρόμοια με εκείνα της υπογκαιμίας, δηλαδή χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ούρων και αυξημένο λόγο ουρίας/κρεατινίνη πλάσματος. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση των διουρητικών από τους ασθενείς αυτούς, η οποία επηρεάζει την τελική απέκκριση του  $\text{Na}^+$  στα ούρα, όπως επίσης οι ηλεκτρολύτες και η οξεοβασική ισορροπία στο αίμα. Η φυσική εξέταση και το ιστορικό είναι καθοριστικά για τη σωστή διάγνωση.

**Κίρρωση ήπατος** Όπως και στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  που παρατηρείται στα ούρα των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη μπορεί να συγχέεται με την εικόνα της υπογκαιμίας. Η σπλαχνική αγγειοδιαστολή της κίρρωσης προκαλεί αύξηση της έκκρισης των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ουσιών, κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος και αυξημένη νεφρική αγγειοσύσπασση που οδηγεί σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ούρων. Η διάγνωση και πάλι στηρίζεται στη λήψη του ιστορικού, στην κλινική εξέταση και στον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο. Μπορεί να συνυπάρχει υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται στη χρήση των διουρητικών, αναπνευστική αλκάλωση που οφείλεται

στην υπέρπνοια που συνοδεύει την κίρρωση και ενδεχομένως αναιμία και θρομβοπενία εξαιτίας του υπερσπληνισμού.

**Νεφρική νόσος-Νεφρωσικό σύνδρομο** Η εργαστηριακή διάγνωση της υπογκαιμίας στους ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο μπορεί να είναι δύσκολη, διότι το  $\text{Na}^+$  των ούρων μπορεί να ξεπερνάει τα 20 mEq/L και η ωσμωτικότητά τους να είναι χαμηλότερη από 350 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  παρά την συνύπαρξη υπογκαιμίας, καθώς όπως προαναφέρθηκε, η νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί ελάττωση της ικανότητας απέκκρισης  $\text{Na}^+$  και της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών. Η διάγνωση θα πρέπει να στηριχτεί σε κλινικά κριτήρια, τα οποία όταν δεν είναι ξεκάθαρα, μπορεί να απαιτηθεί να γίνει προσεκτική δοκιμαστική φόρτιση με υγρά και να εξεταστεί η ανταπόκριση του ασθενούς.

Ιδιαίτερα στο νεφρωσικό σύνδρομο, η αξιολόγηση του ενδαγγειακού όγκου και η διάγνωση της υπογκαιμίας δεν είναι πάντοτε τόσο εύκολη. Οι σχετικοί ρόλοι της υποπλήρωσης του ενδαγγειακού χώρου λόγω της σοβαρής υποαλβουμιναιμίας ή της υπερπλήρωσής του λόγω της πρωτοπαθούς κατακράτησης  $\text{Na}^+$  και ύδατος παραμένουν αδιευκρίνιστοι και πιθανά να ποικίλλουν στους διάφορους ασθενείς. Η σωστή διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας διότι στην περίπτωση του αυξημένου ενδαγγειακού όγκου επιβάλλεται η χρήση διουρητικών, ενώ στην περίπτωση της υποπλήρωσης του ενδαγγειακού όγκου η χορήγησή τους μπορεί να αποδειχτεί επικίνδυνη και να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη. Η παρουσία υπέρτασης, ήπιας υποαλβουμιναιμίας και ο χαμηλός ΡΣΔ υποδηλώνουν συνήθως αυξημένο ενδαγγειακό όγκο και μπορεί να φανούν βοηθητικά στη λήψη της θεραπευτικής απόφασης. Αντίθετα, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η σοβαρή υποαλβουμιναιμία και η σχετική διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας (ΡΣΔ>60 ml/min), υποδηλώνουν μάλλον ελαττωμένο ενδαγγειακό όγκο<sup>(18,19)</sup>.

### 3. Αφυδάτωση

Όπως προαναφέρθηκε, η αφυδάτωση αναφέρεται στην περίπτωση της απώλειας καθαρού ύδατος, που οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, καθώς και σε τελική ενδοκυττάρια αφυδάτωση, εξαιτίας της ωσμωτικής μετακίνησης του ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο.

### 3.1. Κλινική εικόνα αφυδάτωσης

Σε αντίθεση με την υπογκαιμία, η οποία είναι εύκολο να διαγνωστεί και να αξιολογηθεί με βάση την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα που προαναφέρθηκαν, η διάγνωση της αφυδάτωσης και η αξιολόγηση της σοβαρότητάς της είναι δύσκολη και θα μπορούσε να γίνει μόνο με την αξιολόγηση της συγκέντρωσης κάποιου δείκτη με σταθερή και ομοιόμορφη κατανομή σ' όλα τα διαμερίσματα. Επειδή τέτοιος δείκτης δεν υφίσταται, στην κλινική πράξη το  $\text{Na}^+$  που είναι το αφθονότερο διαλυμένο ιόν στον εξωκυττάριο χώρο και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα αντανακλά και καθορίζει τις μετακινήσεις του ύδατος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τέτοιος δείκτης, προκειμένου να προσδιοριστεί η σχέση ύδατος/διαλυμένων ωσμωλίων σ' όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού (ενδοκυττάριο-εξωκυττάριο)<sup>(7)</sup>. Έτσι, η απώλεια ύδατος οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα και στη συνέχεια σε ενδοκυττάρια αφυδάτωση, εξαιτίας της ωσμωτικής μετακίνησης του ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Με την μετακίνηση αυτή του ύδατος αναπληρώνεται κατά κάποιο τρόπο το έλλειμμα που προκαλείται από την απώλεια, σε βάρος βέβαια του ενδοκυττάριου χώρου, με αποτέλεσμα να απουσιάζουν τα συμπτώματα και η σημειολογία της υπογκαιμίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας αφυδάτωσης περιλαμβάνουν τη δίψα και σε σοβαρότερες περιπτώσεις σύγχυση, λήθαργο και κώμα<sup>(20)</sup>. Οι τελευταίες οφείλονται στην υπερωσμωτικότητα του  $\text{E}\Xi\text{K}\Upsilon$  και την ενδοκυττάρια αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων. Οι εκδηλώσεις αυτές μπορεί να είναι ηπιότερες όταν η αφυδάτωση εγκαθίσταται προοδευτικά, με αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να έχει τον χρόνο να αναπτύξει νέες ενδογενείς ενδοκυττάριας ωσμώλες, που περιορίζουν την κυτταρική αφυδάτωση και συρρίκνωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η σημειολογία της υπογκαιμίας απουσιάζει καθώς είναι πολύ δύσκολο να εκδηλωθούν συμπτώματα από την απώλεια καθαρού ύδατος. Παρόλο που το έλλειμμα ύδατος κατανέμεται αναλογικά σ' όλα τα διαμερίσματα, η μεγαλύτερη ποσότητα προέρχεται από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα και τον διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα να μην διεγείρει τους τασεοϋποδοχείς, εκτός κι αν πρόκειται για πολύ σοβαρή αφυδάτωση. Μόνο απώλειες καθαρού ύδατος που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό  $>170 \text{ mEq/L}$  είναι δυνατό να συνοδεύονται από σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές, ενώ οι νευρολογικές εκδηλώσεις εξαιτίας της υπερωσμωτικότητας εμφανίζονται συνήθως πολύ νωρίτερα<sup>(13,21)</sup>. Για να προκληθεί συμπτωματολογία

ανάλογη με εκείνη που χαρακτηρίζει την υπογκαιμία που προκαλείται από οξεία απώλεια 1 L αίματος, απαιτείται απώλεια περίπου 12 L καθαρού ύδατος κατανεμημένη στο σύνολο του σωματικού ύδατος<sup>(7)</sup>.

### 3.2. Γενικά εργαστηριακά ευρήματα αφυδάτωσης

Όπως προαναφέρθηκε, στην κλινική πράξη το  $\text{Na}^+$  του πλάσματος αντανακλά τις μετακινήσεις του ύδατος μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων του οργανισμού και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης αφυδάτωσης. Έτσι, η απώλεια καθαρού ύδατος οδηγεί σε συμπίκνωση και αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα.

Μεμονωμένες απώλειες ύδατος μπορεί να οφείλονται σε εξωνεφρικά αίτια (λ.χ. υψηλός πυρετός) όπου η συμπυκνωτική ικανότητα και η ανταπόκριση των νεφρών στην ADH είναι φυσιολογική, καθώς και σε νεφρικά αίτια τα οποία χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών, είτε λόγω διαταραχών στην έκκριση της ADH (κεντρικός άποιος διαβήτης), είτε λόγω ελαττωμένης νεφρικής ανταπόκρισης σε αυτή (νεφρογενής άποιος διαβήτης) (Πίν. 3).

Κεντρικός άποιος διαβήτης	Νεφρογενής άποιος διαβήτης
Συγγενής <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυτοσωματικός επικρατής</li> <li>• Αυτοσωματικός υπολειπόμενος</li> </ul>	Συγγενής <ul style="list-style-type: none"> <li>• Φυλοσύνδετος</li> <li>• Αυτοσωματικός υπολειπόμενος</li> <li>• Αυτοσωματικός επικρατής</li> </ul>
Επίκτητος <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετατραυματικός σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις</li> <li>• Μετεχειρουργικός</li> <li>• Νεοπλάσματα υπόφυσης</li> <li>• Ιστιοκυττάρωση</li> <li>• Κοκκιώματα</li> </ul>	Επίκτητος <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία)</li> <li>• Φάρμακα (λίθιο, αμφοτερικίνη, δεμεκλοκυκλίνη, φουοκαρνέτη)</li> <li>• Δρεπανοκυτταρική αναιμία</li> <li>• Σύνδρομο Sjögren</li> </ul>

**Πίνακας 3:** Αίτια κεντρικού και νεφρογενή άποιου διαβήτη

Σε φυσιολογικές συνθήκες, στην περίπτωση που οι απώλειες προέρχονται από εξωνεφρικά αίτια, η συμπίκνωση των ούρων αυξάνεται σε επίπεδα  $\Omega_{\text{ούρων}} \geq 600 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ . Το EB των ούρων θα είναι επίσης αυξημένο ( $>1015$ ), ωστόσο όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί λιγότερο ειδικό δείκτη από την ωσμωτικότητα για την αξιολόγηση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών. Στην περίπτωση της καθαρής απώλειας ύδατος, όταν η νεφρική συμπυκνωτική λειτουργία των νεφρών είναι φυσιολογική, η

συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  των ούρων συνήθως είναι αυξημένη ( $\text{UNa}^+ > 25 \text{ mEq/L}$ ) λόγω της αυξημένης επαναρρόφησης ύδατος από τα σωληνάκια. Παρόλα αυτά η  $\text{UNa}^+$  δεν αποτελεί ιδιαίτερα βοηθητική εξέταση και όταν συνυπάρχει υπογκαιμία (ταυτόχρονη απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών) μπορεί να βρεθεί ελαττωμένη ( $\text{UNa}^+ < 25 \text{ mEq/L}$ ).

### 3.3. Περιπτώσεις αφυδάτωσης-Ειδικά εργαστηριακά ευρήματα

#### 3.3.1. Κεντρικός άποιος διαβήτης

Όπως προαναφέρθηκε, ο κεντρικός άποιος διαβήτης οφείλεται σε διαταραχές της έκκρισης της ADH και αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα περίπτωσης αφυδάτωσης που οφείλεται σε νεφρική απώλεια καθαρού ύδατος, λόγω της αδυναμίας επαναρρόφησης του στα αθροιστικά σωληνάκια. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πολυουρία και πολυδιψία. Οι ασθενείς αυτοί, όταν έχουν πρόσβαση σε νερό, συνήθως δεν παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση του όγκου του  $\text{EΞKY}$ . Η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στον ορό είναι συνήθως αυξημένη ( $\text{Na}^+_{\text{ορού}} > 145 \text{ mEq/L}$ ), ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς δεν έχουν πρόσβαση σε νερό προκειμένου να αναπληρώσουν τις απώλειες, ενώ αυξημένη είναι και η ωσμωτικότητα του ορού ( $\Omega_{\text{ορού}} > 300 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ). Αντίθετα, η ωσμωτικότητα των ούρων ( $\Omega_{\text{ούρων}}$ ) παραμένει απρόσφορα χαμηλή ( $\Omega_{\text{ούρων}} < 300 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ) παρά το έλλειμμα ύδατος.

Διαγνωστική είναι η δοκιμασία στέρησης ύδατος, κατά την οποία ο ασθενής διακόπτει την πρόσληψη υγρών μέχρι να σταθεροποιηθεί η ωσμωτικότητα των ούρων ή μέχρι να αυξηθεί το  $\text{Na}^+$  ορού  $\geq 145 \text{ mEq/L}$ . Στη συνέχεια χορηγείται δεσμοπρεσσίνη (10  $\mu\text{g}$  με ρινική εισπνοή ή 4  $\mu\text{g}$  ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) και αξιολογούνται οι μεταβολές στην  $\Omega_{\text{ούρων}}$  κάθε μισή ώρα για τις επόμενες 2 ώρες. Στην περίπτωση του κεντρικού άποιου διαβήτη, παρατηρείται σημαντική αύξηση της  $\Omega_{\text{ούρων}}$ .

#### 3.3.2. Νεφρογενής άποιος διαβήτης

Η κλινική εικόνα του νεφρογενή άποιου διαβήτη είναι παρόμοια με εκείνη του κεντρικού. Η διαφορά συνίσταται στο ότι τα επίπεδα της ADH κατά τη δοκιμασία στέρησης ύδατος είναι υψηλά, ενώ η ανταπόκριση της  $\Omega_{\text{ούρων}}$  στην εξωγενή χορήγηση δεσμοπρεσσίνης είναι μηδαμινή<sup>(22)</sup>.

#### 4. Συνύπαρξη αφυδάτωσης και υπογκαιμίας

Στην κλινική πράξη συχνά οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν. Αυτό συμβαίνει στο πλαίσιο συνδυασμένης απώλειας σωματικού  $H_2O$  και ηλεκτρολυτών, με την προϋπόθεση ότι η απώλεια  $H_2O$  είναι αναλογικά μεγαλύτερη από εκείνη των ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερνατριαιμίας και ενδοκυττάριας αφυδάτωσης. Τέτοιες απώλειες υπότονων υγρών μπορεί να παρατηρηθούν, είτε από το γαστρεντερικό στο πλαίσιο ωσμωτικής διάρροιας, είτε από το δέρμα στο πλαίσιο εκσεσημασμένης εφίδρωσης, είτε από τους νεφρούς στην περίπτωση της ωσμωτικής διούρησης. Ειδικότερα όσο αφορά την ωσμωτική διούρηση<sup>(23)</sup>, αυτή οφείλεται σε μη επαναρροφήσιμες, μη ηλεκτρολυτικές ουσίες, όπως γλυκόζη, κετοξέα, μαννιτόλη ή ουρία, οι οποίες αυξάνουν την ποσότητα των ούρων, συμπαρασύροντας μαζί  $Na^+$  και  $K^+$  σε συγκεντρώσεις όμως χαμηλότερες από εκείνες του ορού. Η συμπτωματολογία, η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν συνδυασμό των όσων προαναφέρθηκαν και η τελική εικόνα εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα της κατάστασης.

#### 5. Συμπέρασμα

Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι η υπογκαιμία και η αφυδάτωση αποτελούν δύο ξεχωριστές κλινικές οντότητες με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η υπογκαιμία αναφέρεται στην ελάττωση της συνολικής ποσότητας  $Na^+$  του οργανισμού και την ταυτόχρονη ελάττωση του ενδαγγειακού χώρου και περιγράφεται ακριβέστερα με τον όρο «ελάττωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού». Η διάγνωσή της στηρίζεται κατά κύριο λόγο στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση και την συμβολή των εργαστηριακών εξετάσεων. Αντίθετα, η αφυδάτωση αναφέρεται σε ενδοκυττάριο έλλειμμα ύδατος που προκαλείται στο πλαίσιο υπερωσμωτικών καταστάσεων και διαταραχών του μεταβολισμού του ύδατος. Η σημειολογία της αφυδάτωσης είναι ήπια και η διάγνωσή της είναι δύσκολο να τεθεί σε κλινική βάση χωρίς εργαστηριακές μετρήσεις της συγκέντρωσης του  $Na^+$  και της ωσμωτικότητας του ορού. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να αναγνωρίζονται προκειμένου να αντιμετωπίζονται σωστά με το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα, είτε εμφανίζονται ξεχωριστά, είτε συνυπάρχουν (Πίν. 4).

	Υπογκαιμία	Αφυδάτωση
<b>Ιστορικό</b>		
• Διαταραχές επιπέδου συνείδησης	+	+++
• Ορθοστατικά φαινόμενα	++	0
• Δίψα	+	+++
<b>Κλινική εξέταση</b>		
• Ορθοστατική ταχυκαρδία	++	0
• Ελάττωση της σπαργής	++	+
• Ξηρότητα των βλενογόνων	+	+++
• Ολιγουρία	++	++
<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>		
• Υπερνατριαιμία & υπερωσμωτικότητα ορού	0	+++
• Αύξηση ουρίας	+++	+
• Αύξηση κρεατινίνης	++	0
• Αύξηση της ωσμωτικότητας των ούρων	++	+++
• Ελάττωση συγκέντρωσης Na <sup>+</sup> των ούρων	+++	0

**Πίνακας 4:** Διαφορική διάγνωση της υπογκαιμίας από την αφυδάτωση (13 τροποποιημένο)

## 6. Βιβλιογραφία

1. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, et al. Total body water reference values and prediction equations for adults. *Kidney Int* 2001; 59: 2250-2258.
2. Edelman IS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959; 27: 256-277.
3. Epstein FH, Goodyer AN, Laurason FD, Relman AS. Studies of the antidiuresis of quiet standing: the importance of changes in plasma volume and glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 1951; 30: 63-72.
4. Rose BD. Regulation of the effective circulating volume. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 258-284.
5. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 471-503.
6. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 613-620.
7. Mange K, Matsuura D, Cizman B, Soto H, Ziyadeh FN, Goldfarb S, Neilson EG. Language guiding therapy: the case of dehydration versus

volume depletion. *Ann Intern Med* 1997; 127: 848-853.

8. Rose BD. Hypovolemic states. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 415-446.

9. McGee S, Abernethy WB 3<sup>rd</sup>, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022-1029.

10. Knopp R, Claypool R, Leonardi D. Use of the tilt test in measuring acute blood loss. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 72-75.

11. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the external jugular vein examination in detecting abnormal central venous pressure in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2132-2137.

12. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118-122.

13. Bhavé G, Neilson EG. Volume depletion versus dehydration: how understanding the difference can guide therapy. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 302-309.

14. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 1982; 247: 3121-3124.

15. Besarab A, Brown RS, Rubin NT, et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease. Clinical features, pathology, and the role of surgical revascularization. *JAMA* 1976; 235: 2838-2841.

16. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 47-50.

17. Espinel CH, Gregory AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol* 1980; 13: 73-77.

18. Meltzer JI, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JE, Jan KM, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Intern Med* 1979; 91: 688-696.

19. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 1111-1117.

20. Leaf A. Regulation of intracellular fluid volume and disease. *Am J Med* 1970; 49: 291-295.



21. Feig PU, McCurdy DK. The hypertonic state. N Engl J Med 1977; 297: 1444-1454.

22. Rose BD. Hyperosmolar states - Hyponatremia. In: Rose BD, Post TW, editors. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 746-793.

23. Gennari FJ, Kassirer JP. Osmotic diuresis. N Engl J Med 1974; 291: 714-720.

## Ερωτήσεις

### 1. Υπογκαιμία προκαλούν συχνότερα:

- α) Τα διουρητικά;
- β) Η αιμορραγία;
- γ) Ο άποιος διαβήτης;
- δ) Το α και το β;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Ασθενής που παρουσιάζει ολιγουρία στο πλαίσιο υπογκαιμίας σημαίνει ότι έχει απώλεια του εξωκυττάριου όγκου που ανέρχεται στο:

- α) 1-2% του σωματικού βάρους;
- β) 2-3% του σωματικού βάρους;
- γ) 5-10% του σωματικού βάρους;
- δ) Θα πρέπει να έχει απώλειες περισσότερες από 15% του σωματικού βάρους προκειμένου να εκδηλωθεί ολιγουρία;

### 3. Η υπογκαιμία από παρατεταμένους εμέτους χαρακτηρίζεται από:

- α) Υπερκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση;
- β) Υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και χαμηλό  $\text{Na}^+$  ούρων;
- γ) Υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και αυξημένο  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  ούρων;
- δ) Υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, αυξημένο  $\text{Na}^+$  ούρων και χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Cl}^-$  ούρων;

### 4. Η αφυδάτωση χαρακτηρίζεται συνήθως από:

- α) Υπερωσμωτικότητα του πλάσματος;
- β) Από χαμηλό  $\text{Na}^+$  ούρων;
- γ) Από υπονατρίαμία;

- δ) Από υπερνατριαιμία;
- ε) α και δ;

**5. Σε ποια από τις παρακάτω περιπτώσεις, μπορεί να συνυπάρχουν υπογκαιμία και αφυδάτωση:**

- α) Λήψη διουρητικών;
- β) Λήψη διουρητικών και έμετοι;
- γ) Νεφρογενής άποιος διαβήτης και υψηλός πυρετός;
- δ) Έμετοι και υψηλός πυρετός;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. γ
- 3. δ
- 4. ε
- 5. δ

# Ισοζύγιο ύδατος στους ηλικιωμένους

**Όλγα Μπαλάφα,**

Νεφρολόγος

Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Σύσταση σώματος στους ηλικιωμένους
3. Γήρανση και νεφρική λειτουργία
4. Γήρανση και ορμονικές αλλαγές
5. Δίψα
6. Διαταραχές ισοζυγίου ύδατος
7. Συμπεράσματα
8. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Ο αριθμός των ηλικιωμένων (πληθυσμός άνω των 65 ετών) αυξάνει ραγδαία στον ανεπτυγμένο κόσμο, επιβαρύνοντας τα συστήματα ασφάλισης και περίθαλψης
- Οι ηλικιωμένοι είναι ευάλωτοι σε διαταραχές ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, ιδίως σε καταστάσεις στρες και ακραίες περιβαλλοντολογικές συνθήκες. Η αφυδάτωση αποτελεί μία από τις δέκα αιτίες εισαγωγής στο νοσοκομείο των ηλικιωμένων, με θνησιμότητα άνω των 50% αν δεν αντιμετωπιστεί
- Η γήρανση επιφέρει αλλαγές στα ομοιοστατικά συστήματα ρύθμισης του ισοζυγίου ύδατος. Η πρόσληψη υγρών-με κύριο ρυθμιστή την αίσθηση της δίψας-είναι μειωμένη. Η νεφρική αιματική ροή, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η συμπτωκνωτική ικανότητα των νεφρών είναι επίσης μειωμένη
- Η χρήση διουρητικών, η φυσική αδυναμία και η άνοια είναι επιπλέον παράγοντες επιδείνωσης των διαταραχών του ισοζυγίου ύδατος

## 1. Εισαγωγή

Ο αριθμός των ηλικιωμένων (πληθυσμός άνω των 65 ετών) αυξάνει ραγδαία στον ανεπτυγμένο Κόσμο, γεγονός που οφείλεται πιθανότατα στην πρόοδο της ιατρικής φροντίδας. Μόνο στην Αγγλία, ο πληθυσμός άνω των 75 ετών αυξήθηκε κατά 66% το διάστημα 2009-2010, συγκρινόμενος με το 1999-2000. Στην Ελλάδα, τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών αντιπροσωπεύουν σήμερα ποσοστό πάνω από το 20,7% του πληθυσμού (σύμφωνα με τις προβλέψεις το 2030 θα πλησιάσουν το 1/3 του πληθυσμού).

Ο ηλικιωμένος πληθυσμός επιβαρύνει οικονομικά τον προϋπολογισμό περιθαλψης κάθε κράτους. Στη Χώρα μας, τα άτομα άνω των 70 ετών, ενώ αποτελούν το 10% του πληθυσμού, απασχολούν το 50% των νοσοκομειακών κλινών και ειδικότερα το 25% των κλινών για οξέα περιστατικά. Οι υπερηλίκες καλύπτουν το 25% των συνολικών ημερών νοσηλείας στα νοσοκομεία και το 70% των υπερηλίκων έχει περισσότερες της μιας συνοδούς νόσους. Επίσης, το 25% των υπερηλίκων λαμβάνει περισσότερα από πέντε φάρμακα<sup>(1)</sup>.

Το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών βρίσκεται υπό τον αυστηρό έλεγχο πολλών ομοιοστατικών συστημάτων, με στόχο τη διατήρηση του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου όγκου (καθώς και των συγκεντρώσεων των ηλεκτρολυτών) εντός στενών φυσιολογικών ορίων. Η γήρανση επιφέρει αλλαγές στα ομοιοστατικά αυτά συστήματα: η πρόσληψη υγρών-με κύριο ρυθμιστή την αίσθηση της δίψας-και η αποβολή ύδατος-κύρια διαμέσου των νεφρών υπό τον έλεγχο ορμονών-δυσλειτουργούν (Πίν. 1). Η πολυφαρμακία, η ανεξέλεγκτη χρήση διουρητικών, η φυσική αδυναμία και η άνοια είναι επιπλέον παράγοντες που προστίθενται στις παθοφυσιολογικές αλλαγές που επιφέρει η γήρανση στο ισοζύγιο ύδατος.

<b>Σύσταση σώματος</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μείωση συνολικού ύδατος οργανισμού</li> <li>2. Μείωση ενδοκυττάριου ύδατος</li> </ol>
<b>Πρόσληψη ύδατος</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μειωμένο αίσθημα δίψας</li> </ol>
<b>Νεφρική λειτουργία</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μειωμένη νεφρική μάζα</li> <li>2. Μειωμένη νεφρική αιματική ροή</li> <li>3. Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης</li> <li>4. Επηρεασμένη συμπτωκνωτική ικανότητα</li> <li>5. Επηρεασμένη ικανότητα αραίωσης ούρων στο αθροιστικό σωληνάριο</li> <li>6. Μειωμένη ανταπόκριση στην αντιδιουρητική ορμόνη</li> </ol>
<b>Ορμόνες</b> <p><b>A. Μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος</b></p> <p><b>B. Αντιδιουρητική ορμόνη</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φυσιολογική ή αυξημένη βασική έκκριση</li> <li>2. Μειωμένη νυχτερινή έκκριση</li> <li>3. Φυσιολογική ή αυξημένη αντίδραση στα ωσμωτικά ερεθίσματα</li> </ol> <p><b>Γ. Κολπικό νατριουρητηρικό πεπτιδίο</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αυξημένη βασική έκκριση</li> <li>1. Αυξημένη αντίδραση σε ερεθίσματα</li> </ol>

**Πίνακας 1:** Γήρανση και συστήματα ρύθμισης ισοζυγίου ύδατος

Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα οι ηλικιωμένοι να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε μεταβολές του ισοζυγίου ύδατος (αφυδάτωση και υπερυδάτωση), καθώς και σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιόδους στρες (λ.χ. χειρουργείο) ή έντονων περιβαλλοντολογικών συνθηκών (λ.χ. καύσωνας).

## 2. Σύσταση σώματος στους ηλικιωμένους

Η γήρανση συνοδεύεται από μείωση της μυϊκής μάζας, αύξηση του λίπους και μείωση του συνολικού ύδατος του οργανισμού, κυρίως λόγω μείωσης του ενδοκυττάριου όγκου. Ως αποτέλεσμα προκύπτει μία μείωση του λόγου εξωκυττάριου προς ενδοκυττάριο ύδωρ<sup>(2)</sup>. Η συνολική ποσότητα ύδατος είναι 60% του συνολικού βάρους σώματος σε νεαρούς άνδρες και 52% σε νεαρές γυναίκες και μειώνεται στο 54% και 46% αντίστοιχα σε υγιείς άνδρες και γυναίκες άνω των 65 ετών. Για παράδειγμα ένας ηλικιωμένος άνδρας 70 kg έχει 7-8 L λιγότερο ύδωρ στο σώμα του από νεαρό άνδρα ίδιων kg.

Η γήρανση συνοδεύεται από αυξημένες άδηλες απώλειες από δέρμα και πνεύμονες. Οι μεταβολές του δέρματος των ηλικιωμένων το καθιστούν ευάλωτο σε περιβαλλοντολογικές αλλαγές θερμοκρασιών. Υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης του ύδατος στην κεράτινη στιβάδα των οφθαλμών των ηλικιωμένων<sup>(3)</sup> και μεγαλύτερη απώλεια ύδατος διαμέσου του δέρματος στις περισσότερες περιοχές του οργανισμού (κύρια στις παλάμες) σε σύγκριση με τους νεαρότερους<sup>(4)</sup>. Οι αυξημένες απώλειες από τον πνεύμονα συμβαίνουν επειδή οι ηλικιωμένοι αναπνέουν συχνότερα από το στόμα ή λόγω της συχνής χρήσης οξυγονοθεραπείας.

Συνολικά η ολική διακίνηση του νερού είναι χαμηλότερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρότερους. Σε σχετική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε ύδωρ σεσημασμένο με οξείδιο του δευτερίου, οι ηλικιωμένοι που ζούσαν σε οίκους ευγηρίας είχαν 27% λιγότερη συνολική διακίνηση νερού (πρόσληψη και αποβολή) σε σύγκριση με υγιείς νεαρότερους<sup>(5)</sup>.

## 3. Γήρανση και νεφρική λειτουργία

Ο νεφρός εμφανίζει δομικές και λειτουργικές μεταβολές με την πρόοδο της ηλικίας. Ανατομικά, η γήρανση συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής

μάζας, κυρίως του φλοιού. Στο νεαρό ενήλικα οι νεφροί ζυγίζουν περίπου 400 gr, ενώ στον υπερήλικα 300 gr<sup>(6)</sup>. Κυρίως μειώνεται η νεφρική μάζα λόγω σκλήρυνσης των σπειραμάτων και απώλειας νεφρώνων, ενώ το μέγεθος των εναπομεινάντων νεφρώνων αυξάνει. Στην όγδοη 10ετία της ζωής τα σκληρυσμένα σπειράματα αποτελούν το 30% του συνόλου<sup>(7)</sup>.

Λειτουργικά, η νεφρική αιματική ροή και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) μειώνεται με τη γήρανση. Η νεφρική αιματική ροή διατηρείται μέχρι την τέταρτη 10ετία και στη συνέχεια μειώνεται κατά 10% ανά 10ετία<sup>(8)</sup>. Ειδικότερα η μείωση της ροής ανά gr νεφρικής μάζας μειώνεται με τη γήρανση και η αλλαγή αυτή αφορά κύρια το φλοιό παρά το μυελό, με αποτέλεσμα αύξηση του κλάσματος διήθησης<sup>(9)</sup>. Η μείωση της νεφρικής ροής αίματος αποδίδεται κύρια σε αύξηση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Αγγειογραφικές μελέτες σε νεφρούς μετά θάνατο έδειξαν αύξηση της ελίκωσης των μεσολοβίδων και τοξοειδών αρτηριών με τη γήρανση<sup>(10)</sup>.

Η Baltimore Longitudinal Study of Aging βρήκε ότι τα 2/3 του ηλικιωμένου πληθυσμού εμφανίζει μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 0,75 ml/min/έτος, η οποία αρχίζει μετά τα 50 έτη<sup>(11)</sup>. Στη μελέτη αυτή η νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε διαχρονικά με διαδοχικές συλλογές ούρων 24ώρου και υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης σε υγιή πληθυσμό (ηλικίας 22-97 ετών). Επισημαίνεται ότι 35% του ηλικιωμένου πληθυσμού της μελέτης εμφάνισε σταθερή κάθαρση κρεατινίνης σε 20 έτη παρακολούθησης.

Επίσης στον ηλικιωμένο νεφρό χάνεται η συμπυκνωτική ικανότητα. Οι Rowe και συν.<sup>(12)</sup> παρατήρησαν ότι η ωσμωτικότητα των ούρων μειώνεται, όσο αυξάνει η ηλικία (μετά από 12ωρη στέρηση νερού) και αυτό δεν συσχετίζεται με την αντίστοιχη μείωση του GFR. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι πιθανότατα οφείλεται σε απώλεια του gradient (κλίσης) της μυελική μοίρας λόγω σχετικά αυξημένης ροής σ'αυτή και δυσλειτουργίας επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών από τα σωληνάκια. Το τελευταίο φαινόμενο αφορά κύρια το νάτριο. Ο Epstein<sup>(13)</sup> μελέτησε σε υγιείς ηλικιωμένους την ικανότητα επαναρρόφησης νατρίου σε δίαιτα μειωμένης συγκέντρωσης νατρίου και διαπίστωσε ότι οι ηλικιωμένοι σε σύγκριση με τους νεαρούς είχαν μεγαλύτερο χρόνο μείωσης της αποβολής νατρίου στα ούρα ως απάντηση σε αυστηρά νατριοπενική δίαιτα.

Πολύ λιγότερες μελέτες έχουν επικεντρώσει στην αραιωτική ικανότητα των νεφρών σε σχέση με τη γήρανση. Σε μία σχετική μελέτη<sup>(14)</sup> κατόπι

φόρτισης με νερό, η ελάχιστη ωσμωτικότητα των ούρων στους ηλικιωμένους ήταν υψηλότερη από τους νεαρότερους (52 vs 92 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), αλλά αυτό φαινόταν να συσχετιζόταν με την αντίστοιχη μείωση του GFR. Σε αντίστοιχη μελέτη με φόρτιση νερού, αν και η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) μειώθηκε και στις δύο ομάδες, τα βασικά επίπεδά της ήταν υψηλότερα στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρότερους<sup>(15)</sup>.

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην επαναρρόφηση νατρίου-GFR, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, κοιλιακό νατριουρητηρικό πεπτίδιο (ANP)-μεταβάλλονται με την ηλικία.

#### 4. Γήρανση και ορμονικές αλλαγές

Μείωση συγκεντρώσεων ρενίνης και αλδοστερόνης παρατηρείται στους ηλικιωμένους, πιθανά εξαιτίας αύξησης του ANP<sup>(16)</sup>. Ανεξάρτητα του τρόπου μέτρησης των επιπέδων της ρενίνης, οι μελέτες συμφωνούν ότι οι ηλικιωμένοι (ιδίως άνω των 60 ετών) έχουν 40-60% χαμηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης ρενίνης σε σύγκριση με νεαρότερο πληθυσμό<sup>(17)</sup>. Η διαφορά αυτή παραμένει και σε καταστάσεις διέγερσης έκκρισης ρενίνης λ.χ. σε αφυδάτωση. Φαίνεται ότι αυτό οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή και ελαττωματική απελευθέρωσής της στην κυκλοφορία, πιθανά ως απάντηση στη σωληναριακή δυσλειτουργία και στον αυξημένο αγγειακό τόνο των ηλικιωμένων<sup>(18)</sup>. Αντίστοιχα τα βασικά επίπεδα της αλδοστερόνης και τα επίπεδα μετά από μείωση του ενδοαγγειακού όγκου είναι χαμηλότερα στους ηλικιωμένους<sup>(19)</sup>.

Οι συγκεντρώσεις ANP είναι έως και 5 φορές αυξημένες τους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>(20)</sup>. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν τα επίπεδα ANP μεταξύ νεαρών (24-28 ετών) και μεγαλύτερων (64-91 ετών) ανδρών. Η μέση βασική συγκέντρωση του ANP ήταν 25±5 (±SEM) pg/ml στους νεαρούς άνδρες, έναντι 120±22 pg/ml στους ηλικιωμένους. Η απάντηση στην ενδοφλέβια χορήγηση NaCl ήταν πολύ πιο έντονη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρούς. Πιθανά η αύξηση αυτή να οφείλονταν σε αύξηση των πιέσεων στο δεξιό κόλπο<sup>(21)</sup>. Σε συνδυασμό με τη μειωμένη ανταπόκριση του σωληναρίου στην αλδοστερόνη προοιούσης της ηλικίας, ο ηλικιωμένος είναι επιρρεπής στην αφυδάτωση<sup>(11)</sup>.

Η ADH παρουσιάζει διαφορετική συμπεριφορά στους ηλικιωμένους

σε σύγκριση με τους νεαρότερους. Οι Asplund και συν.<sup>(22)</sup> μελέτησαν την έκκριση ADH και την ωσμωτικότητα κατά τη διάρκεια του 24ώρου σε 69 υγιείς ηλικιωμένους. Η αναμενόμενη αυξημένη έκκριση ADH κατά τη νύχτα δεν παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους, με μοναδική εξαίρεση όσους δεν ούρησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε 25% των μετρήσεων δεν ανιχνεύθηκε καθόλου ADH. Η έλλειψη κερκαδιανού ρυθμού έκκρισης της ADH θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη διούρηση των ηλικιωμένων κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Σε άλλη μελέτη<sup>(23)</sup> οι ηλικιωμένοι είχαν αμβλεία αντίδραση δίψας σε 24ωρη στέρηση νερού σε σύγκριση με νεαρότερους, πιθανά λόγω μειωμένης αντίδρασης των βασοϋποδοχέων, ιδίως στον αριστερό κόλπο και πιθανά μειωμένη αντίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

## 5. Δίψα

Η αντίδραση των ηλικιωμένων στη δίψα είναι αμβλύτερη σε σύγκριση με τους νεαρότερους, με αποτέλεσμα να βρίσκονται σε μόνιμη υπερωσμωτική κατάσταση. Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη<sup>(23)</sup> που ερευνήσε την αντίδραση των ηλικιωμένων υγιών ανδρών (ηλικίας 65-78 ετών), σε σύγκριση με νεαρότερους άνδρες (25-32 ετών) σε χορήγηση υπέρτονου διαλύματος, βρέθηκε μικρότερη έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου υγρών στους ηλικιωμένους. Επιπλέον οι ηλικιωμένοι δήλωσαν λιγότερο διψασμένοι και ήπιαν λιγότερο νερό.

Σε παρόμοια μελέτη<sup>(24)</sup>, ηλικιωμένοι άνδρες σε στέρηση νερού εμφάνισαν μεγαλύτερες αυξήσεις της ωσμωτικότητας του πλάσματος, των συγκεντρώσεων νατρίου και των επιπέδων ADH σε σύγκριση με νεαρότερους. Ωστόσο οι ωσμωτικότητες των ούρων διατηρήθηκαν χαμηλά, οι ηλικιωμένοι ήταν λιγότερο διψασμένοι και ήπιαν λιγότερο νερό, ενώ η αντίδραση των ωσμωυποδοχέων στην ADH ήταν φυσιολογική ή και αυξημένη.

## 6. Διαταραχές ισοζυγίου ύδατος

Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές της γήρανσης, η συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος) και τα πολλά φάρμακα καθιστούν τους ηλικιωμένους ευάλωτους σε διαταραχές του ισοζυγίου του ύδατος. Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στους ηλικιωμένους (λ.χ.



λεβοθυροξίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιχολινεργικά και αντιισταμινικά) επηρεάζουν τη θερμορύθμιση<sup>(25)</sup>. Αυτά αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος, άρα και τις άδηλες απώλειες διαμέσου θερμορυθμιστικών μηχανισμών και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (πυρετού).

Αλλά η πιο κοινή κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στους ηλικιωμένους είναι τα διουρητικά, τα οποία προκαλούν πολλές επιπλοκές-25% των φαρμακευτικών παρενεργειών σε ηλικιωμένους οφείλονται σ' αυτά. Μία συστηματική ανασκόπηση των μελετών που περιγράφουν επιπλοκές και νοσηλείες που οφείλονται στη χρήση των φαρμάκων<sup>(26)</sup>, επισημαίνει ότι οι παρενέργειες και εισαγωγές σχετιζόμενες με τα διουρητικά, οφείλονται σε υπερβολικά αυξημένη ή μειωμένη διούρηση σ' αυτούς, εξαιτίας κακού ελέγχου και παρακολούθησης της χορήγησής τους.

Κατά τη διάρκεια καύσωνα, οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην αφυδάτωση. Στη Γαλλία το 2003 κατά τη διάρκεια καύσωνα παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας 160-200%, κύρια λόγω αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών<sup>(27)</sup>. Εκτός από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που ρυθμίζουν το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών στους ηλικιωμένους, η αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, η άνοια και οι διαταραχές μνήμης που χαρακτηρίζουν ένα σημαντικό τμήμα αυτού του πληθυσμού, επιτείνουν τη μειωμένη λήψη υγρών<sup>(28)</sup> που συμβάλλει στην εμφάνιση αφυδάτωσης. Η αφυδάτωση αποτελεί μία από τις 10 αιτίες εισαγωγής στο νοσοκομείο των ηλικιωμένων, με θνησιμότητα μεγαλύτερη από 50%, αν δεν αντιμετωπιστεί<sup>(29)</sup>.

Προέχει συνεπώς η πρόληψη και η σωστή επιτήρηση των ηλικιωμένων, ιδιαίτερα των ευπαθών ομάδων. Επίσης χρειάζεται ενημέρωση και εκπαίδευση των ίδιων των ηλικιωμένων και των φροντιστών τους σχετικά με τον κίνδυνο αφυδάτωσης. Είναι πολύ σημαντικό να εκπαιδεύονται οι ασθενείς στη σωστή λήψη των διουρητικών (λ.χ. μείωση δόσης σε καύσωνα, αύξηση δόσης επί παρουσίας οιδημάτων ή αύξησης του σωματικού βάρους).

Η έγκαιρη διάγνωση της αφυδάτωσης συμβάλλει στην έγκαιρη αντιμετώπιση. Δυστυχώς πολλές φορές τα σημεία και συμπτώματα της αφυδάτωσης στους ηλικιωμένους παραπλανούν. Για παράδειγμα η ξηρότητα δέρματος και βλεννογόνων -χαρακτηριστικό κλινικό σημείο αφυδάτωσης- είναι κοινή στους ηλικιωμένους εξαιτίας γήρανσης του δέρματος και συχνής παρουσίας αναπνοής από το στόμα. Η ζάλη και η απάθεια συχνά επίσης αποδίδονται στην ηλικία και όχι σε αφυδάτωση. Μία προοπτική μελέτη<sup>(30)</sup> σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τα σημεία αφυδάτωσης σε ηλικιω-

μένους και διαπίστωσε ότι η στεγνή μασχάλη είχε 44% ευαισθησία και 89% ειδικότητα σ' όσους είχαν ωσμωτικότητα ούρων >295 mOsm/L. Επίσης ο καθυστερημένος χρόνος επαναπλήρωσης των τριχοειδών είχε καλή ειδικότητα (83%). Παρόμοια μελέτη σε ηλικιωμένους οίκων ευγηρίας διαπίστωσε ότι απαιτείται συνδυασμός καλού ιστορικού, κλινικής εξέτασης και στενής παρακολούθησης των ηλικιωμένων, έτσι ώστε να εντοπίζονται έγκαιρα οι διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος<sup>(31)</sup>.

Η περιεγχειρητική περίοδος είναι επίσης μία κατάσταση που προδιαθέτει τους ηλικιωμένους σε διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος. Το χειρουργείο αποτελεί κατάσταση στρες και προκαλεί ορμονικές, ανοσολογικές, νευρολογικές και αιματολογικές αλλαγές, με στόχο τη γρήγορη ανάρρωση. Οι αλλαγές αυτές όμως στον ηλικιωμένο μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για παράδειγμα, στην οξεία φάση του στρες παράγεται ADH για κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνεται η δραστηριότητα του συμπαθητικού και η συγκέντρωση ρενίνης και αλδοστερόνης. Αυτά οδηγούν σε επιπλέον κατακράτηση ύδατος και άλατος που προδιαθέτει σε καρδιαγγειακές επιπλοκές, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κακή επούλωση των τραυμάτων<sup>(32)</sup>. Μία σχετική μελέτη στο Ην. Βασίλειο για τους περιεγχειρητικούς θανάτους βρήκε ότι στους ηλικιωμένους οφειλόταν κυρίως στην υπερβολική χορήγηση υγρών. Είναι συνεπώς πολύ σημαντική η σωστή συνταγογράφηση των προσλαμβανόμενων υγρών περιεγχειρητικά<sup>(33)</sup>.

## 7. Συμπεράσματα

Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές στα συστήματα ελέγχου του ισοζυγίου ύδατος που συνοδεύουν τη γήρανση, καθώς και η πολυφαρμακία, η κακή γενική κατάσταση και συννοσηρότητα, καθιστούν τους ηλικιωμένους ευάλωτους σε αφυδάτωση/υπερυδάτωση, ιδίως σε συνθήκες στρες. Η ενημέρωση, εκπαίδευση και έγκαιρη διάγνωση των σημείων και συμπτωμάτων των διαταραχών του ισοζυγίου ύδατος είναι σημαντικά για την έγκαιρη αντιμετώπιση.

## 8. Βιβλιογραφία

1. <https://www.gerontology.gr/>. 2016.
2. Epstein M. Aging and the kidney: clinical implications. *Am Fam Physician* 1985; 31(4): 123-137.
3. Berardesca E, Fideli D, Borroni G, Rabbiosi G, Maibach H. In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Dermato-Venereologica* 1990; 70(5): 400-404.
4. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol* 1991; 127(12): 1806-1809.
5. Leiper JB, Seonaid Primrose C, Primrose WR, Phillimore J, Maughan RJ. A comparison of water turnover in older people in community and institutional settings. *J Nutr Health Aging* 2005; 9(3): 189-193.
6. Epstein M. Effects of aging on the kidney. *Fed Proc* 1979; 38(2): 168-171.
7. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80(2): 227-234.
8. Fliser D, Ritz E. Renal haemodynamics in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 9): 2-8.
9. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34(3): 309-316.
10. McLachlan MS, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ. Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J Pathol* 1977; 121(2): 65-78.
11. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(4): 278-285.
12. Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976; 17(4): 270-278.
13. Epstein M. Aging and the kidney. *JASN* 1996; 7(8): 1106-1122.
14. Lindeman RD, Lee TD, Jr, Yiengst MJ, Shock NW. Influence of age, renal disease, hypertension, diuretics, and calcium on the antidiuretic responses to suboptimal infusions of vasopressin. *J Lab Clin Med* 1966; 68(2): 206-223.

15. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, Phillips PA, Ledingham JG, Smith RF. Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing* 1987; 16(5): 285-293.
16. Kenny RA, Lyon CC, Bayliss J, Lightman SL, Sutton R. Reduced plasma renin activity in elderly subjects in response to vasovagal hypotension and head-up tilt. *Age Ageing* 1987; 16(3): 171-177.
17. Crane MG, Harris JJ. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976; 87(6): 947-959.
18. Jung FF, Kennefick TM, Ingelfinger JR, Vora JP, Anderson S. Down-regulation of the intrarenal renin-angiotensin system in the aging rat. *JASN* 1995; 5(8): 1573-1580.
19. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 1975; 8(5): 325-333.
20. Ohashi Y, Tai R, Aoki T, et al. The associations of malnutrition and aging with fluid volume imbalance between intra- and extracellular water in patients with chronic kidney disease. *J Nutr Health & Aging* 2015; 19(10): 986-993.
21. Beck LH. Kidney function and disease in the elderly. *Hosp Pract (Off Ed)* 1988; 23(8): 75-81, 5-90.
22. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991; 229(2): 131-134.
23. Phillips PA, Bretherton M, Risvanis J, Casley D, Johnston C, Gray L. Effects of drinking on thirst and vasopressin in dehydrated elderly men. *Am J Physiol* 1993; 264(5 Pt 2): R877-R881.
24. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *NEJM* 1984; 311(12): 753-759.
25. Cuddy ML. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Clin Issues* 2004; 15(2): 238-253.
26. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacoth* 2007; 41(9): 1411-1426.
27. Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 80(1): 16-24.

28. Schols JM, De Groot CP, van der Cammen TJ, Olde Rikkert MG. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *J Nutr Health & Aging* 2009; 13(2): 150-157.

29. Allison SP, Lobo DN. Fluid and electrolytes in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care* 2004; 7(1): 27-33.

30. Shimizu M, Kinoshita K, Hattori K, et al. Physical signs of dehydration in the elderly. *Intern Med* 2012; 51(10): 1207-1210.

31. Hodgkinson B, Evans D, Wood J. Maintaining oral hydration in older adults: a systematic review. *Int J Nurs Pract* 2003; 9(3): S19-S28.

32. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract & Res Clin Anaesth* 2006; 20(3): 439-455.

33. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Practice* 1997; 51(2): 82-84.

## Ερωτήσεις

### 1. Οι ηλικιωμένοι σε σύγκριση με τους νεαρότερους εμφανίζουν:

- α) Μείωση του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου ύδατος;
- β) Μείωση του εξωκυττάριου ύδατος;
- γ) Μείωση του ενδοκυττάριου ύδατος;
- δ) Ίδια κατανομή εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου ύδατος;

### 2. Η γήρανση συνοδεύεται από:

- α) Αύξηση της νεφρικής ροής αίματος;
- β) Μείωση της νεφρικής ροής αίματος;
- γ) Αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στα σωληνάκια;
- δ) Μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων;

### 3. Τα επίπεδα ρενίνης στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρότερους είναι:

- α) Αυξημένα;
- β) Μειωμένα;
- γ) Εξαρτώνται από τα ερεθίσματα;
- δ) Δεν έχουν διαφορά;

**4. Σε καταστάσεις στέρησης νερού, οι ηλικιωμένοι σε σύγκριση με τους νεαρότερους:**

- α) Εμφανίζουν λιγότερη δίψα και πίνουν λιγότερο νερό;
- β) Η αντιδιουρητική τους ορμόνη είναι αυξημένη;
- γ) Η ωσμωτικότητα των ούρων είναι αυξημένη;
- δ) α και β σωστά;
- ε) α και γ σωστά;

**5. Η αυξημένη θνητότητα των ηλικιωμένων στην περιεγχειρητική περίοδο-μεταξύ άλλων αιτιών-οφείλεται σε:**

- α) Υπερογκαιμία;
- β) Υπογκαιμία;
- γ) Ηλεκτρολυτικές διαταραχές;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. β
- 3. β
- 4. δ
- 5. α

# Οι μηχανισμοί της υπονατριαιμίας και η σημασία της σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

*Ελένη Μάνου,*

*Διευθύντρια Νεφρολογίας, ΓΝ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκης*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Γενικά στοιχεία για την παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας
3. Η καρδιακή ανεπάρκεια ως σύνδρομο και η ταξινόμησή της
4. Ομοιόσταση νατρίου και ύδατος στην καρδιακή ανεπάρκεια
  - 4.1. Ένα αριθμητικό παράδειγμα
  - 4.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί
    - 4.2.1. Γενικά στοιχεία
    - 4.2.2. Αρτηριακή υποάρδευση και υψηλές αγγειακές περιφερικές αντιστάσεις
    - 4.2.3. Ο ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης
    - 4.2.4. Ο ρόλος της νατριούρησης στην καρδιακή ανεπάρκεια: είναι εφικτή και πώς;
      - 4.2.4.1. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης και νάτριο
      - 4.2.4.2. Νεφρικό σωληνάριο και νάτριο σε διάφορα επίπεδα (ένα πολυδαιδαλο σύστημα)
      - 4.2.4.3. Ο ρόλος των διουρητικών στην καρδιακή ανεπάρκεια
5. Η σημασία της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία συναντάται συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) σοβαρού βαθμού συμβάλλοντας σημαντικά στην έκβαση των ασθενών αυτών, είτε βραχυπρόθεσμα, είτε μακροπρόθεσμα

- Η υπότονη υπονατριαιμία ή από αραιώση αποτελεί την πλέον συνήθη μορφή της διαταραχής και είναι εκείνη που κατά κύριο λόγο συνοδεύει το σύνδρομο της ΚΑ

- Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς με ΚΑ έχουν συχνά χειρότερη έκβαση σε πολλά επίπεδα, προδιαθέτοντας σε μακρές νοσηλείες με υψηλό κόστος

- Παρότι η παρουσία υπονατριαιμίας αποτελεί δείκτη βαρύτητας της ΚΑ, δεν είναι σαφές αν τελικά συνδέεται και αιτιολογικά με την εξέλιξη του όλου συνδρόμου

- Η μορφή της υπονατριαιμίας που συνοδεύει την ΚΑ χαρακτηρίζεται από χαμηλή τονικότητα στον ορό, με συνοδό αυξημένη κατακράτηση νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και ύδατος στον οργανισμό, πρόκειται μ' άλλα λόγια για μία υπότονη, υπερογκαιμική υπονατρι-

**αιμία**

- Η ΚΑ προκαλείται από δομικές ή λειτουργικές διαταραχές που αφορούν, είτε την πλήρωση των κοιλιών (διαστολική φάση), είτε την εξώθηση του αίματος από τις κοιλίες (συστολική φάση)

- Η παράμετρος του κλάσματος εξώθησης (Ejection Fraction, EF) θεωρείται «παράγοντας-κλειδί» της καρδιακής λειτουργίας, επειδή διαφοροποιεί, τόσο την ταξινόμηση, όσο και την πρόγνωση και θεραπεία των ασθενών με ΚΑ

- Η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος στην όσιμη κατά κύριο λόγο ΚΑ, διαμέσου πολύπλοκων ορμονικών και άλλων οδών, καθώς και διαμέσου των ίδιων των θεραπευτικών παρεμβάσεων, οδηγεί στην εγκατάσταση υπονατριαιμίας

- Η αδυναμία αποβολής ελεύθερου ύδατος από τους νεφρούς ασθενών με ΚΑ σοβαρού βαθμού, αποτελεί το βασικό αίτιο πάνω στο οποίο στηρίζεται η παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής

- Το αυξημένο αίσθημα της δίψας σε συνδυασμό με την χαμηλή πρόσληψη άλατος διογκώνουν το πρόβλημα της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ

- Οι νεφροί δέχονται το μεγαλύτερο φόρτο που προκύπτει από την πάσχουσα καρδιακή αντλία, με άμεσο αντίκτυπο στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) και στη σωληναριακή λειτουργία

- Εκτός από τους νεφρούς, υπάρχουν και άλλες σημαντικές παράμετροι που συμμετέχουν στην πρόκληση της υπονατριαιμίας, ανάμεσά τους βρίσκονται οι τασεοϋποδοχείς του αγγειακού δέντρου, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η αντιδιουρητική ορμόνη ή βαζοπρεσίνη (Arginine Vasopressin, AVP), καθώς και τα νατριουρητικά πεπτιδία

- Η θέση της AVP στην προσπάθεια αιμοδυναμικής ανάταξης του οργανισμού είναι σημαντική, προκαλώντας αφενός αντιδιούρηση και αφετέρου αγγειοσύσπαση διαμέσου διαφορετικών στην κάθε περίπτωση υποδοχέων

- Τα υψηλά επίπεδα AVP σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ οφείλονται κατά κύριο λόγο στο ερέθισμα της μη ωσμωτικής έκκλισης της και δευτερευόντως στο ωσμωτικό ερέθισμα, ενώ η νεφρική και ηπατική δυσπραγία που εμφανίζουν συχνά οι ασθενείς αυτοί, αποτελούν έναν ακόμη λόγο διατήρησης αυξημένων επιπέδων της ορμόνης, αφού φυσιολογικά αυτή μεταβολίζεται γρήγορα από τους νεφρούς και το ήπαρ

- Ο νεφρικός χειρισμός του  $\text{Na}^+$  είναι κριτικής σημασίας για τους ασθενείς με ΚΑ, αφού προβλήματα που αφορούν αυτό τον χειρισμό, από το επίπεδο του σπειράματος έως τα υπόλοιπα τμήματα του νεφρώνα, σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την εγκατάσταση, τόσο της υπονατριαιμίας, όσο και άλλων διαταραχών

- Ανάμεσα σε άλλα αίτια, η φλεβική συμφόρηση σε ασθενείς με ΚΑ σοβαρού βαθμού, αποτελεί έναν συχνό και κυρίως σημαντικό λόγο μείωσης της νεφρικής ροής αίματος ή πλάσματος (Renal Blood/Plasma Flow, RBF/RPF) και κατά συνέπεια μείωσης του GFR

- Η ΚΑ σοβαρού βαθμού ή συμφορητική ΚΑ προάγει την αυξημένη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος στο επίπεδο του εγγύς σωληναρίου, σε ποσοστά μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του παρεχόμενου  $\text{Na}^+$  και σωληναριακού διηθήματος στον άπω νεφρώνα

- Η χορήγηση ωσμωτικών διουρητικών, όπως είναι η μαννιτόλη, σε υπονατριαιμικούς ασθενείς με ΚΑ, αλλά και ηπατική κίρρωση μπορεί να διορθώσει την ηλεκτρολυτική διαταραχή, είτε διαμέσου βελτίωσης της ροής στο άπω σωληνάριο, είτε



διαμέσου αύξησης του ενδαγγειακού όγκου και αναστολής της έκλυσης της AVP

- Σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ και συνοδό επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί εύκολα να εγκατασταθεί υπονατριαιμία, ακόμη και με λήψη όχι ιδιαίτερα σημαντικής ποσότητας νερού ή άλλων υπότονων υγρών

- Ο ρόλος των κυττάρων της πυκνής κηλίδας στην ΚΑ, όταν αυτή «αντιλαμβάνεται» το χαμηλό φορτίο του Cl<sup>-</sup>, είναι διπτός, προκαλώντας αφενός αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό αρτηριόλιο διαμέσου έκλυσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, ώστε να αυξήσει τον GFR και αφετέρου κινητοποιώντας λανθασμένα αντισταθμιστικούς μηχανισμούς αντιμετώπισης της «υποτιθέμενης» υπογκαιμίας, επιδεινώνοντας τελικά την υπάρχουσα συμφόρηση

- Στη συμφορητική ΚΑ υπάρχει αντίσταση στη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, μη μπορώντας αυτά να επιτύχουν την επιθυμητή νατριούρηση για την οποία είναι προορισμένα

- Η υπονατριαιμία της ΚΑ εκτός από την κλασική μορφή της, λόγω αραίωσης (dilutional), οφείλεται και σε απώλεια Na<sup>+</sup> (depletional), δύο καταστάσεις που χρήζουν διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης

- Η σύσταση για αυστηρό περιορισμό του άλατος στη διατροφή των ασθενών επαυξάνει το συνολικό έλλειμμα Na<sup>+</sup> στον οργανισμό

- Οι θειαζίδες και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών-αλδοστερόνης αποτελούν δύο κατηγορίες διουρητικών που μπορούν συχνά να οδηγήσουν στην εμφάνιση υπονατριαιμίας, εξαιτίας του γεγονότος ότι διαταράσσουν τον φυσιολογικό μηχανισμό αραίωσης των ούρων, κάτι που δεν συμβαίνει με την χρήση των διουρητικών της αγκύλης

- Η παρουσία υποκαλιαμίας και υπομαγνησaiμίας, ως αποτέλεσμα των χορηγούμενων διουρητικών, συμβάλλουν επιπρόσθετα στην εγκατάσταση υπονατριαιμίας των ασθενών με ΚΑ

- Η διαφορεική διάγνωση μεταξύ της υπότονης υπονατριαιμίας από αραίωση και της αντίστοιχης που σχετίζεται με ένδεια Na<sup>+</sup> αποτελεί βασική προϋπόθεση που θα καθορίσει στη συνέχεια τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαταραχής

- Η θεραπευτική φαρέτρα που έχουν στα χέρια τους οι κλινικοί γιατροί απέναντι στην υπονατριαιμία της ΚΑ είναι πολύ μεγάλη, περιλαμβάνοντας επιλογές που ξεκινούν από απλές οδηγίες περιορισμού των χορηγούμενων υγρών και φτάνουν σε νεότερες και πιο στοχευμένες θεραπείες, όπως είναι η αναστολή της δράσης της AVP σε επίπεδο υποδοχέων ή η χορήγηση νεότερων ινοτρόπων και αγγειοδιασταλτικών σκευασμάτων, με στόχο τη βελτίωση της καρδιακής παροχής και τη μείωση του μεταφορτίου

## 1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Συνιστά ένα συχνό εύρημα στο εργαστηριακό προφίλ ασθενών με ΚΑ σοβαρού βαθμού, καθορίζοντας σε σημαντικό βαθμό, τόσο τη βραχυπρόθεσμη, όσο και τη μακροπρόθεσμη έκβασή τους. Ορίζεται ως επίπεδα Na<sup>+</sup> στον ορό χαμηλότερα από τα 135-136 mEq/L

και χαρακτηρίζεται στην πιο συνήθη μορφή της, αυτή της υπότονης υπονατριαιμίας ή από αραίωση (hypotonic or dilutional hyponatremia), από υπεροχή ή κατακράτηση του ύδατος (water excess or retention) συγκριτικά με τα υπάρχοντα αποθέματα  $\text{Na}^+$  αλλά και καλίου ( $\text{K}^+$ ) του οργανισμού.<sup>1,2</sup> Για να γίνει κατανοητή η παραπάνω σχέση, θα ήταν χρήσιμο να αναφερθεί η εξίσωση του Edelman:

$$s\text{Na}^+ = (\text{Na}_e^+) + (\text{K}_e^+) / \text{TBW}.$$

*[σύμφωνα με αυτή, η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό ( $s\text{Na}^+$ ), καθορίζεται από το λόγο των ανταλλάξιμων ή ωσμωτικά δραστικών αποθεμάτων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  ( $\text{Na}_e^+$  και  $\text{K}_e^+$ ) προς το συνολικό ύδωρ του οργανισμού (Total Body Water, TBW)]*

Επομένως, είναι προφανής ο σημαντικός ρόλος που έχουν, τόσο τα ανταλλάξιμα αποθέματα των δύο ηλεκτρολυτών, όσο και το συνολικό ύδωρ του οργανισμού στη ρύθμιση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στον ορό, σε κάθε μορφή υπονατριαιμίας, καθώς και σ' αυτή που σχετίζεται με την παρουσία ΚΑ.

Εύλογο είναι ότι τα χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό, σε ασθενείς με ΚΑ, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητά τους, αφού προδιαθέτουν σε άλλου είδους επιπλοκές όπως είναι οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, οι πτώσεις, τα κατάγματα ισχίου κ.ά, που οδηγούν σε συχνότερες εισαγωγές σε νοσοκομεία, με ό,τι αυτό συνεπάγεται.<sup>3</sup>

Στο σημείο αυτό, θα ήταν ενδιαφέρον να αναφερθούν ορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία που υπογραμμίζουν τη συμβολή της υπονατριαιμίας στην πιθανή κακή έκβαση ασθενών με ΚΑ. Σε μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών (47.647) που εισήχθησαν με εικόνα μη αντιρροπούμενης οξείας ΚΑ, το 19,7% παρουσίαζε υπονατριαιμία με επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό χαμηλότερα από τα 135 mEq/L. Αυτό το ποσοστό των ασθενών παρουσίαζε χειρότερη έκβαση, αφού είχε μεγαλύτερη πιθανότητα ένταξης σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, έχρηζε χορήγησης ινóτροπων σκευασμάτων και παρουσίαζε σημαντικά υψηλότερο δείκτη ενδονοσοκομειακής θνητότητας, συγκριτικά με τους νορμονατριαιμικούς ασθενείς.<sup>4</sup> Επίσης, σε μία άλλη μελέτη που περιέλαβε 4.000 ασθενείς με ΚΑ, παρατηρήθηκε σ' εκείνους που παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό, αύξηση της θνητότητας στις 30 ημέρες και στο 1 έτος παρακολούθησής τους κατά

53% και 46% αντίστοιχα.<sup>5</sup> Σε αναλογία με τα παραπάνω αποτελέσματα, σε πολυκεντρική μελέτη με 49 κέντρα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του κόστους νοσηλείας ασθενών με ΚΑ και υπονατριαιμία.<sup>6</sup> Παρόλα αυτά, δεν είναι σαφές αν η υπονατριαιμία, ένας καθιερωμένος δείκτης που συνοδεύει περιπτώσεις ΚΑ σοβαρού βαθμού, συνδέεται συγχρόνως αιτιολογικά με την ίδια την εξέλιξη του συνδρόμου της ΚΑ.<sup>7</sup>

## 2. Γενικά στοιχεία για την παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας

Πριν αναλυθεί η οντότητα της υπονατριαιμίας σε έδαφος ΚΑ, θα ήταν ίσως χρήσιμο να γίνει ακροθιγώς μία σύντομη αναφορά σε όρους που χρησιμοποιούνται συχνά σε ανασκοπήσεις, σχετικές με το πρόβλημα της υπονατριαιμίας. Αυτοί είναι ορισμένες φορές δυσνόητοι, προκαλώντας σύγχυση σ' όσους τους διαβάζουν. Στη Διεθνή βιβλιογραφία, η έννοια της ωσμωτικότητας ενός διαλύματος εκφράζεται με δύο διαφορετικούς όρους: *osmolarity* και *osmolality*. Η διαφορά τους έγκειται στο ότι ο πρώτος εκτιμά την ωσμωτική συγκέντρωση, με βάση τον αριθμό των σωματιδίων-ωσμωλίων ανά λίτρο (L) διαλύματος (μονάδα μέτρησης όγκου), ενώ ο δεύτερος εκτιμά και πάλι την ωσμωτική συγκέντρωση, αυτή τη φορά όμως με βάση τον αριθμό των σωματιδίων-ωσμωλίων ανά χιλιόγραμμο (kg) διαλύτη (μονάδα μέτρησης μάζας). Οι μονάδες μέτρησης της ωσμωτικότητας στον ορό εκφράζονται, είτε σε mOsm/L, είτε σε mOsm/kg H<sub>2</sub>O, χωρίς ουσιαστική διαφορά, αφού αφενός στον ανθρώπινο οργανισμό το προαναφερθέν διάλυμα είναι το πλάσμα, έχοντας ως διαλύτη το ύδωρ και αφετέρου 1 L ύδατος ζυγίζει 1 kg. Επειδή η διαφορά μεταξύ των δύο όρων είναι κατά βάση τεχνική, ο πρώτος όρος, δηλαδή αυτός της *osmolarity*, δεν χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά στην ουσία καλύπτεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων από τον όρο της *osmolality*, που αντιστοιχεί στον Ελληνικό όρο της ωσμωτικότητας. Υπάρχουν δύο τρόποι εκτίμησης της ωσμωτικότητας του ορού: η υπολογιζόμενη (*calculated*) και η μετρούμενη (*measured*).<sup>8,9</sup> Ο πρώτος τρόπος εκτιμά την ωσμωτικότητα διαμέσου διαφόρων εξισώσεων που περιλαμβάνουν το άθροισμα των συστατικών που συμμετέχουν στον καθορισμό της ωσμωτικότητας και είναι κατά βάση το Na<sup>+</sup>, η ουρία και η γλυκόζη. Αυτός ο τρόπος στηρίζεται στη γνώση ότι η ωσμωτικότητα του ορού ισούται με το άθροισμα της ωσμωτικότητας που ασκούν όλα τα διαλυμένα σωματίδια σ' αυτόν.<sup>8</sup> Τα περισσότερα από αυτά είναι άλατα Na<sup>+</sup>, γι' αυτό και το Na<sup>+</sup>

κατέχει καθοριστική θέση, ενώ σε μικρότερες ποσότητες υπάρχουν άλλα σωματίδια, όπως μόρια γλυκόζης και ουρίας. Ο τελικός μαθηματικός τύπος που αποδίδει συνολικά την υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα ορού είναι:

$$\text{Ωσμωτικότητα ορού} = (2 \times \text{Na}^+ \text{ ορού}) + (\text{Γλυκόζη}/18) + (\text{Ουρία}/6)^8$$

*(ας σημειωθεί ότι η περαιτέρω αναφορά για το πώς προκύπτει αυτός ο τύπος δεν κρίνεται αναγκαία στην παρούσα ανασκόπηση)*

Ο δεύτερος τρόπος, που αφορά τη μετρούμενη ωσμωτικότητα του ορού, γίνεται διαμέσου ειδικών οργάνων που ονομάζονται ωσμόμετρα. Εδώ, πρέπει να γίνει αναφορά και στον όρο του ωσμωτικού χάσματος (osmolar gap), που αποτελεί τη διαφορά ανάμεσα στην υπολογιζόμενη και τη μετρούμενη ωσμωτικότητα. Τιμή του ωσμωτικού χάσματος πάνω από τα φυσιολογικά όρια (κατά 5-10 mOsm/L) είναι ενδεικτική ύπαρξης στον ορό κάποιου άλλου σωματιδίου-ωσμωλίου που δρα ωσμωτικά, αλλά δε συμμετέχει στην εξίσωση υπολογισμού.<sup>8</sup> Τέλος, ο όρος τονικότητα ή δραστική ωσμωτικότητα (tonicity, effective osmolality) αφορά κατά βάση την επίδραση που ασκεί, μέσω του φαινομένου της ώσμωσης, ένα υγρό διάλυμα, που περιέχει διαλυμένα σωματίδια-ωσμώλια, πάνω στον κυτταρικό όγκο. Κριτήριο για να χαρακτηρίζεται ένα τέτοιο σωματίδιο ως ωσμωτικά δραστικό και ικανό να μεταβάλλει τον όγκο των κυττάρων, προκαλώντας κυτταρικό οίδημα ή αφυδάτωση, είναι η δυνατότητά του να διέρχεται τις κυτταρικές μεμβράνες. Επομένως οι έννοιες ωσμωτικότητα και τονικότητα δεν είναι ταυτόσημες.<sup>8,9</sup> Σε αντιστοιχία με τον τύπο υπολογισμού της ωσμωτικότητας, υπάρχει και αυτός της τονικότητας:

$$\text{Τονικότητα ορού} = (2 \times \text{Na}^+ \text{ ορού}) + (\text{Γλυκόζη}/18)$$

Όπως φαίνεται, το σκέλος της ουρίας, εξαιτίας του ότι η τελευταία διέρχεται εύκολα την κυτταρική μεμβράνη και δεν ασκεί τονική δράση, απαλείφεται από την αρχική εξίσωση. Οι φυσιολογικές τιμές της ωσμωτικότητας και της τονικότητας του ορού είναι περίπου ίδιες, με λίγο υψηλότερες τιμές της πρώτης συγκριτικά με τη δεύτερη και κυμαίνονται από 275-290 mOsm/L ή mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Εδώ, θα πρέπει να τονιστεί ότι η υπονατριαιμία, ως ηλεκτρολυτική διαταραχή, μπορεί να συνδυάζεται με διαφορετικά

επίπεδα τονικότητας του πλάσματος. Έτσι, μπορεί να υπάρχει υπότονη, ισότονη ή ακόμη και υπέρτονη υπονατρίαμια, σε αντίθεση με τη διαταραχή της υπερνατρίαμιας, η οποία είναι πάντοτε υπέρτονη.<sup>1</sup> Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπότονη μορφή είναι και η πλέον συνήθης, ενώ οι δύο άλλες συνιστούν το σκέλος των μη υπότονων υπονατρίαμιών. Ένα κλασικό άρθρο για το θέμα της υπότονης υπονατρίαμιας, των Androgué και Madias, ομαδοποιεί την παθογένειά της, με βάση την εξίσωση του Edelman που περιγράφεται παραπάνω, αφενός ανάλογα με τα χαμηλά, φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα του  $\text{Na}^+$ , του  $\text{K}^+$  και του ύδατος στον οργανισμό και αφετέρου ανάλογα με την -ογκαιμία των υπονατρίαμικών ασθενών, χαρακτηρίζοντας την υπότονη υπονατρίαμια ως υποογκαιμική, ευογκαιμική ή υπερογκαιμική.<sup>2</sup> Ας σημειωθεί ότι ο όρος αληθής υπονατρίαμια αφορά όλες τις παραπάνω περιπτώσεις υπότονης υπονατρίαμιας ή από αραίωση, σε αντιδιαστολή με εκείνον της μη υπότονης υπονατρίαμιας. Σ' αυτή τη δεύτερη κατηγορία, των μη υπότονων υπονατρίαμιών, ανήκουν η υπέρτονη υπονατρίαμια από κίνηση (translocation hyponatremia), όπως συμβαίνει στην εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία, η ισότονη υπονατρίαμια από κατακράτηση ισότονων υγρών που δεν περιέχουν  $\text{Na}^+$ , καθώς και η επίσης ισότονη ψευδοϋπονατρίαμια, όπως συμβαίνει σε παραπρωτεϊναιμίες ή σε υπερτριγλυκεριδαιμία. Όλες αυτές οι μη υπότονες μορφές υπονατρίαμιας σχετίζονται με μηχανισμούς πρόκλησης πέραν της σχέσης μεταξύ των ηλεκτρολυτών  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και του ύδατος, οι οποίοι δεν κρίνεται απαραίτητο να αναλυθούν περαιτέρω. Αυτό που ως αξίωμα ισχύει και θα πρέπει να μη λησμονείται είναι ότι τελικά η διατήρηση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στον ορό επιτυγχάνεται ως αποτέλεσμα αντιπαραβολής της πρόσληψης  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και ύδατος με τις αντίστοιχες απώλειες, με οποιαδήποτε διαταραχή σ' αυτή την ισορροπία να οδηγεί στην εκδήλωση αληθούς υπονατρίαμιας.<sup>2</sup>

Όλα τα παραπάνω αναφέρθηκαν με σκοπό να γίνει κατανοητό το πώς μπορεί να συνδέεται η διαταραχή της υπονατρίαμιας με την τονικότητα του ορού και ειδικότερα ποια μορφή υπονατρίαμιας, ως προς την τονικότητα, αλλά και την -ογκαιμία, συνδέεται με την ύπαρξη ΚΑ, όπως υπογραμμίζει και ο τίτλος της παρούσας ανασκόπησης. Φαίνεται ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πρόκειται για μία μορφή υπονατρίαμιας που χαρακτηρίζεται από μειωμένη τονικότητα στον ορό, με συνοδό αυξημένη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος στον οργανισμό ή με άλλα λόγια για μία υπότονη, υπερογκαιμική υπονατρίαμια.

### 3. Η καρδιακή ανεπάρκεια ως σύνδρομο και η ταξινόμησή της

Ο όρος ΚΑ αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από δομικές ή λειτουργικές διαταραχές που αφορούν, είτε την πλήρωση των κοιλιών (διαστολική φάση), είτε την εξώθηση του αίματος από τις κοιλίες (συστολική φάση).<sup>10</sup> Η κύρια συμπτωματολογία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΚΑ είναι η εύκολη κόπωση και η δύσπνοια, καθώς και η παρουσία συχνά εκσεσημασμένου οιδήματος που σχετίζεται με τη σύνδρομο κατακράτηση ύδατος και  $\text{Na}^+$ . Ως απότοκο αυτής της κατακράτησης, οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν, εκτός από το περιφερικό οίδημα, πνευμονική ή/και σπλαχνική συμφόρηση που εκδηλώνονται με εικόνα οξέως πνευμονικού οιδήματος ή συλλογές σε τρίτους χώρους, με τη μορφή υδροθώρακα ή ασκίτη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος συμφορητική ΚΑ, αλλά επειδή υπάρχουν και ασθενείς που παρότι έχουν ΚΑ, δεν εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα υπερυδάτωσης, δε θα πρέπει ο όρος αυτός να χρησιμοποιείται για όλο το εύρος των ασθενών με ΚΑ.<sup>10</sup>

Το σύνδρομο της ΚΑ έχει σταδιοποιηθεί με πολλούς τρόπους, όπως η ταξινόμηση του Αμερικανικού Κολλεγίου του Ιδρύματος Καρδιολογίας (American College of Cardiology Foundation) και της Αμερικανικής Ένωσης για την Καρδιά (American Heart Association) (ACCF/AHA stages of HF), καθώς και εκείνη της Νέας Υόρκης (New York Heart Association) (NYHA functional classification). Οι παραπάνω ταξινομήσεις εστιάζουν σε διαφορετικά κριτήρια: η πρώτη περιλαμβάνει, εκτός από τη συμπτωματολογία και τις δομικές μεταβολές που αφορούν την ανάπτυξη και εξέλιξη του συνδρόμου (A, B, C, D stages), ενώ η δεύτερη ασχολείται κυρίως με την ικανότητα άσκησης και τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών με ΚΑ (I, II, III, IV stages).<sup>10</sup> Εκτός από τις παραπάνω κλινικές κατά βάση ταξινομήσεις, υπάρχει και αυτή που στηρίζεται στον «παράγοντα-κλειδί» της λειτουργίας της καρδιακής αντλίας, αυτόν του EF. Η παράμετρος αυτή θεωρείται σημαντική γιατί διαφοροποιεί την πρόγνωση και τη θεραπεία των ασθενών. Έτσι, έχει επιλέγει να γίνεται αναφορά πλέον σε δύο μορφές, την ΚΑ με διατηρημένο και την ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (preserved and reduced EF). Και επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις ΚΑ συνυπάρχουν διαταραχές, τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας, η χρήση της παραμέτρου του EF θεωρείται πιο αξιόπιστη, συ-

γκριτικά με την παλαιότερη χρήση του όρου μειωμένη ή διατηρημένη συστολική λειτουργία.<sup>10</sup>

## 4. Ομοίωση νατρίου και ύδατος στην καρδιακή ανεπάρκεια

### 4.1. Ένα αριθμητικό παράδειγμα

Η άρρηκτη σχέση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για την εκδήλωση του καρδιονεφρικού συνδρόμου, είτε σε οξύ, είτε σε χρόνια επίπεδο. Η απλοϊκή φράση: «όταν πάσχει η καρδιά πάσχουν οι νεφροί και το αντίθετο» αντικατοπτρίζει πλήρως αυτή τη σχέση. Στα πλαίσια αυτά, η παρουσία ΚΑ, αναλόγως της βαρύτητάς της, καθώς και η παθοφυσιολογία της πυροδοτούν έναν πολύπλοκο μηχανισμό, διαμέσου πολλών ορμονικών και άλλων οδών, που οδηγεί στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας και τις επακόλουθες συνέπειες για τους ασθενείς. Για την εκδήλωση της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής, εκτός από την παθοφυσιολογία του συνδρόμου της ΚΑ, υπεύθυνοι είναι και οι θεραπευτικοί χειρισμοί που δυστυχώς αναπόφευκτα μπορούν να προάγουν το πρόβλημα. Το «παράδοξο» φαινόμενο της εκδήλωσης υπονατριαιμίας, παρότι το  $\text{Na}^+$  κατακρατείται, οφείλεται σε πολλές αιτίες που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στα πρώιμα στάδια ΚΑ, η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς προκαλεί την έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου (ΕΞΧ) και την εκδήλωση περιφερικών οιδημάτων, χωρίς όμως να προκαλεί την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Αντίθετα σε όψιμα στάδια ΚΑ, η παραπάνω κατακράτηση θα οδηγήσει τελικά στην εμφάνιση υπονατριαιμίας, γιατί πλέον οι νεφροί των πασχόντων ασθενών έχουν χάσει μία βασική ικανότητά τους, αυτή της δυνατότητας αποβολής ελευθέρου ύδατος. Ο ρόλος της αυξημένης AVP στην όψιμη ΚΑ πιθανά επιβάλλει αυτή τη δυσπραγία στην αποβολή ελευθέρου ύδατος, η οποία σε συνδυασμό με άλλες δύο παραμέτρους, τη χορήγηση ισχυρών διουρητικών και τον περιορισμό στο αλάτι της τροφής, έχουν ως αναπόφευκτο αποτέλεσμα την πρόκληση της υπονατριαιμίας.<sup>3</sup>

Σ' αυτό το σημείο θα γίνει αναφορά σε ένα παράδειγμα με αριθμούς για να γίνει πιο εύκολα κατανοητή η έννοια του ελευθέρου ύδατος και το πώς η διαταραχή στην αποβολή του, στα πλαίσια ΚΑ σοβαρού βαθμού, μπορεί

να προκαλέσει υπονατριαιμία.

Η αρχή γίνεται από την εξίσωση του Edelman:  $sNa^+ = [(Na_e^+) + (K_e^+)] / TBW$ . Αρχικά, αν «λυθεί» ως προς το σκέλος του TBW, τότε θα προκύψει ότι:

$$TBW = [(Na_e^+) + (K_e^+)] / sNa^+$$

Αν στη συνέχεια, στη θέση του αθροίσματος των ανταλλάξιμων ενεργών αποθεμάτων ( $Na_e^+$ ) και ( $K_e^+$ ), τίθεται η συνολική ημερήσια πρόσληψη των δύο ηλεκτρολυτών, τότε αντί του TBW, θα υπολογιστεί εκείνη η απαραίτητη ποσότητα νερού που απαιτείται για τη φυσιολογική αραίωση της καθημερινής πρόσληψης  $Na^+$  και  $K^+$ , ώστε να εξασφαλίζεται η ισότονη εξισορρόπησή τους. Αυτή η ποσότητα ονομάζεται «ισότονο ισοδύναμο σε ύδωρ» (Isotonic Component, IC). Ας υποτεθεί ότι ένα υγιές άτομο καθημερινά προσλαμβάνει 140 mEq  $Na^+$  και 70 mEq  $K^+$  με την τροφή του, καθώς και 2 L νερού. Αν αθροιστεί το συνολικό ποσό των ηλεκτρολυτών (140+70 mEq) θα προκύψει το άθροισμα των 210 mEq  $Na^+$  και  $K^+$ . Η φυσιολογική, ισότονη ως προς το πλάσμα, συγκέντρωση του  $Na^+$  στον ορό είναι 140 mEq/L. Διαιρώντας την συνολικά προσλαμβανόμενη ποσότητα των ηλεκτρολυτών με την επιμέρους συγκέντρωση του  $Na^+$ , αυτό που θα προκύψει θα εκφράζει την ποσότητα του νερού, η οποία ισότονα εξισορροπεί την παραπάνω πρόσληψη. Μ' άλλα λόγια, «πόσες φορές χωράει» η συγκέντρωση του  $Na^+$  στον ορό στο συνολικό ποσό ηλεκτρολυτών ή αλλιώς εφόσον τα 140 mEq  $Na^+$  διαλύονται σε 1 L ύδατος, τα 210 mEq ηλεκτρολυτών ποσά L ύδατος θα χρειαστούν για να βρίσκονται ισότονα διαλυμένα στο πλάσμα; Η απάντηση είναι 1,5 L ύδατος, τα οποία εκφράζουν το ισότονο ισοδύναμο σε ύδωρ, απαραίτητο για τη φυσιολογική αραίωση της αρχικής πρόσληψης ηλεκτρολυτών. Αν τώρα, αφαιρεθούν τα 1,5 από τα αρχικά 2 L νερού, που ελήφθησαν από το υγιές άτομο, θα προκύψει άλλο 0,5 L που δεν είναι τίποτα άλλο παρά το ελεύθερο ύδωρ (Electrolyte Free Water, EFW), το οποίο δεν χρειάζεται πλέον ο οργανισμός και θα επιφορτίσει τους νεφρούς να το αποβάλλουν. Στόχος είναι να επιτευχθεί ισορροπία και η αποβολή ελευθέρου ύδατος, κυρίως με τα ούρα, να αντιρροπεί την από του στόματος πρόσληψη, έτσι ώστε να μην παραμένει ύδωρ που «δεν χρειάζεται» μέσα στον οργανισμό.

Τι συμβαίνει όμως στην ΚΑ; Σ' αυτή την περίπτωση, όπως ήδη αναφέρθηκε, λόγω της αυξημένης κατακράτησης  $Na^+$  και ύδατος διαμέσου δι-



αφόρων νευροενδοκρινικών μηχανισμών, το ισότονο ισοδύναμο σε ύδωρ παρουσιάζεται αυξημένο. Αυτό μεταφράζεται σε έκπτωση του ΕΞΧ και σε εμφάνιση οίδημάτων. Σε αρχικά στάδια ΚΑ, οι νεφροί μπορούν ακόμη να αντιρροπήσουν αυτή την ανεπιθύμητη κατακράτηση και να αποβάλλουν το ελεύθερο ύδωρ, μη επιτρέποντας την εγκατάσταση υπονατριαιμίας. Όταν όμως η ΚΑ φτάσει σε προχωρημένα στάδια, η παραπάνω αντιρρόπηση παύει να υφίσταται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Συνήθως σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ΚΑ υπάρχει ιατρική οδηγία να μην προσλαμβάνουν αλάτι με την τροφή, οδηγώντας έτσι σε μείωση του συνόλου των προσλαμβανομένων ηλεκτρολυτών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την περαιτέρω δραστική αύξηση του ελευθέρου ύδατος. Συνεχίζοντας το παράδειγμα με τους αριθμούς, ας υποθεθεί ότι ένας ασθενής με σοβαρού βαθμού ΚΑ λαμβάνει από του στόματος το 1/3 των 210, δηλαδή 70 mEq  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , ενώ συνεχίζει να πίνει 2 L νερού. Σ' αυτή την περίπτωση το ισότονο ισοδύναμο σε ύδωρ, με βάση τη διαίρεση, είναι 0,5 L, ενώ αντίθετα, το ελεύθερο ύδωρ είναι τριπλάσιο του φυσιολογικού, δηλαδή 1,5 L (οι πράξεις φαίνονται στην αγκύλη:  $[70:140=0,5$  και  $2-0,5=1,5]$ ). Αυτό μεταφράζεται στο ότι ένας τέτοιος ασθενής θα πρέπει να αυξήσει την κάθαρση ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς του κατά τρεις φορές, ώστε να μην επηρεαστεί η τιμή του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Η αδυναμία αποβολής του πλεονάζοντος ύδατος θα προκαλέσει την εμφάνιση υπονατριαιμίας από αραιώση.<sup>3</sup> Είναι εύλογο ότι το πρόβλημα διογκώνεται όταν οι ασθενείς αυτοί καταναλώνουν επιπρόσθετα, εξαιτίας του αυξημένου αισθήματος της δίψας, μεγάλες ποσότητες νερού παρά τις οδηγίες των θεραπόντων γιατρών, με αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις τις ακραία χαμηλές τιμές  $\text{Na}^+$  στον ορό τους.

## 4.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

*(πώς οι νεφρώνες, υγιείς ή μη, γίνονται αποδέκτες των προβλημάτων που προκύπτουν από την πάσχουσα καρδιακή αντλία;)*

### 4.2.1. Γενικά στοιχεία

Η παρουσία ΚΑ αποτελεί «εύφορο έδαφος» για την ανάπτυξη σημαντικών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως αυτές του  $\text{Na}^+$ , του  $\text{K}^+$  και του

μαγνησίου ( $Mg^{2+}$ ) στον ορό, των οποίων, τόσο η παθοφυσιολογική, όσο και η θεραπευτική προσέγγιση είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Οι αιτίες που οδηγούν στην εκδήλωση υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ΚΑ συνιστούν ένα πολυδαίδαλο πλαίσιο, μέσα στο οποίο εμπλέκονται πολλές οδοί που αφορούν, τόσο τη νευρική, την ορμονική και τη νεφρική απάντηση απέναντι στην ίδια την παθοφυσιολογία της ΚΑ και τις αιμοδυναμικές μεταβολές που αυτή προκαλεί, όσο και τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή της. Η ηλικία των ασθενών επίσης φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση, αφού οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα τη διαταραχή. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η βαρύτητα της ΚΑ καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη συχνότητα, αλλά και τη σοβαρότητα της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Οι νεφροί εύλογα αποτελούν το όργανο εκείνο που θα δεχτεί όλο τον φόρτο που προκύπτει από την «καταπονημένη» λειτουργία της καρδιακής αντλίας, με άμεσο αντίκτυπο, τόσο στον GFR, όσο και στη σωληναριακή λειτουργία. Εκτός όμως από τους νεφρούς, μία σειρά άλλων παραμέτρων συμμετέχουν στην πρόκληση της διαταραχής αυτής, όπως είναι οι τασεοϋποδοχείς στο αγγειακό δέντρο, το ΣΝΣ, το ΣΡΑΑ, AVP, τα νατριουρητικά πεπτιδία κ.ά. Στη συνέχεια θα γίνει μία πιο αναλυτική περιγραφή για το τι ίσως συμβαίνει μέσα στον «κυκλώνα» των αιμοδυναμικών, κατά κύριο λόγο, μεταβολών που παρατηρούνται σε παρουσία ΚΑ σοβαρού βαθμού στον οργανισμό.

#### **4.2.2. Αρτηριακή υποάρδευση και υψηλές αγγειακές περιφερικές αντιστάσεις**

Το σκέλος της αρτηριακής υποάρδευσης ή υποπλήρωσης (arterial underfilling), λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, χαρακτηρίζει την ΚΑ σοβαρού βαθμού, είτε με μειωμένο, είτε με διατηρημένο EF. Εύλογα, σε περιπτώσεις αρτηριακής υποάρδευσης ο οργανισμός αντιδρά με αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, που στόχο έχει τη διατήρηση επαρκούς διήθησης των ζωτικών οργάνων, ως αντισταθμιστική απάντηση απέναντι σε μία καρδιακή αντλία που προοδευτικά εκπίπτει. Αυτή η αύξηση επιτυγχάνεται μέσω νευροχυμικών οδών που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση, τόσο του ΣΝΣ, όσο και του ΣΡΡΑ, με ό,τι άλλο αυτό συνεπάγεται, ενώ τα όργανα που συμμετέχουν είναι η ίδια η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και το περιφερικό αγγειακό δίκτυο. Ο ρόλος του ενδοθηλίου έχει

αποδειχτεί κριτικός σ' όλη την προσπάθεια του οργανισμού να ανατάξει τον επηρεασμένο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος.<sup>11</sup>

Επομένως, οι αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, εκτός των άλλων κλασικών αιτίων (αρτηριακή σκληρία, αυξημένη γλοιότητα αίματος κ.ά) αποτελούν ένα βασικό χαρακτηριστικό της προχωρημένης ΚΑ. Ένα πρώτο βήμα, το οποίο οδηγεί στην αύξησή τους είναι η μειωμένη διάταση (stretching) των τασεούποδοχέων υψηλής και χαμηλής πίεσης στην αρτηριακή και φλεβική κυκλοφορία αντίστοιχα. Η διέγερση αυτών των τασεούποδοχέων λόγω της «καρδιογενούς υπογκαιμίας», σε συνδυασμό και με τη διέγερση των χυμο-υποδοχέων (chemoreceptors), εξαίτιας μεταβολών στη μερική πίεση των αερίων ( $O_2$  και  $CO_2$ ), καθώς και στο pH του αίματος, προάγουν τελικά, διαμέσου καρδιαγγειακών κέντρων του εγκέφαλου, τον αυξημένο τόνο του ΣΝΣ. Αυτό, άμεσα προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, ενώ έμμεσα διεγείρει το ΣΡΑΑ. Το τελευταίο επιπρόσθετα, διαμέσου της αγγειοτενσίνης-II, προκαλεί επίσης αγγειοσύσπαση, αύξηση του αιματικού όγκου διαμέσου της παραγωγής αλδοστερόνης που κατακρατεί  $Na^+$  και ύδωρ και τέλος έκλυση της AVP και μείωση της διούρησης. Εδώ, ας σημειωθεί ότι η αγγειοτενσίνη-II επιπλέον διεγείρει το κέντρο της δίψας στον εγκέφαλο, γεγονός που ωθεί τους ασθενείς να καταναλώνουν μεγαλύτερες από τις επιτρεπόμενες ποσότητες νερού.<sup>12</sup>

#### 4.2.3. Ο ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης

Η περιφερική αγγειοσύσπαση λόγω διέγερσης του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ, όπως περιγράφηκε παραπάνω, αφορά και τη σπλαγχνική κυκλοφορία και ειδικότερα αυτή των νεφρών. Η επηρεασμένη νεφρική αιματική ροή (νεφρική αγγειοσύσπαση) έχει άμεσο αντίκτυπο, τόσο στη σπειραματική, όσο και στη σωληναριακή λειτουργία, προκαλώντας αφενός μείωση του GFR και αφετέρου αύξηση της επαναρόφησης  $Na^+$  και ύδατος στο επίπεδο του εγγύς σωληναρίου, όπως επιτάσσει η «αντίληψη» του μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου από τους νεφρούς. Σ'αυτή την προσπάθεια των νεφρών να διασώσουν αιμοδυναμικά τον οργανισμό, συμβάλλει κατά πολύ και η AVP, που όπως καταδεικνύει και το όνομά της, αφενός προκαλεί αντιδιούρηση και αφετέρου δρα ως μία αγγειοσυσπαστική ορμόνη διαμέσου διαφορετικών υποδοχέων που χρησιμοποιεί. Όπως είναι γνωστό, το πρώτο και βασικό ερέθισμα για την έκλυση της AVP, από την οπίσθια

υπόφυση προς την αιματική κυκλοφορία είναι η υπερτονικότητα του ορού. Σε υγιή άτομα με φυσιολογική ενυδάτωση, τα επίπεδά της είναι ιδιαίτερα χαμηλά (1 pg/ml), εξαιτίας του ότι μεταβολίζεται και απεκκρίνεται ταχέως από το ήπαρ και τους νεφρούς. Ίσως αυτός να είναι ένας ακόμη από τους λόγους αύξησής της σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσπραγία, όπως εκείνοι με ΚΑ σοβαρού βαθμού.<sup>13</sup> Στη διαδικασία της αντιδιούρησης, η οποία αφορά το αθροιστικό σωληνάριο, λόγο έχουν οι V2-υποδοχείς (Vasopressin-2 receptors). Αυτοί συνδεδεμένοι με την συγκεκριμένη ορμόνη αυξάνουν την έκφραση της ειδικής πρωτεΐνης, που ονομάζεται ακουαπορίνη-2 (aquaporin-2), στην αυλική επιφάνεια των αθροιστικών σωληναρίων, τα οποία σε κάθε άλλη περίπτωση δεν είναι διαπερατά στο ύδωρ. Η ακουαπορίνη-2 αποτελεί έναν διάυλο ύδατος που φέρει 6 μεμβρανικές μονάδες και επιτρέπει την επαναρρόφηση του ύδατος στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων.<sup>12</sup> Η έκφραση του γονιδίου της ακουαπορίνης-2 φαίνεται ότι αυξάνεται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από κατακράτηση ύδατος, όπως είναι η ΚΑ ή η κύηση.

Η υπερτονικότητα του νεφρικού μυελού, διαμέσου επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  καθώς και ουρίας σε άλλα τμήματα του νεφρώνα, όπως το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle ή τα μυελικά τμήματα των αθροιστικών σωληναρίων, χωρίς το ύδωρ να ακολουθεί την ίδια διαδρομή, συνιστά ένα ακόμη σημαντικό έναυσμα για τη δράση της AVP. Στην εγκατάσταση και διατήρηση αυτής της υπερτονικότητας φαίνεται ότι η AVP έχει επίσης λόγο, αυτή τη φορά διαμέσου των υποδοχέων της V1 (Vasopressin-1 receptors) που εκφράζονται, εκτός από τα αθροιστικά σωληνάκια, στο ήπαρ και στα ευθέα αγγεία του μυελού. Η ενεργοποίησή τους προάγει την ηπατική παραγωγή της ουρίας, την αυξημένη επαναρρόφησης της στα μυελικά τμήματα των αθροιστικών σωληναρίων, καθώς και τη μειωμένη αιματική ροή στα μυελικά ευθέα αγγεία, λόγω αγγειοσύσπασης.<sup>13</sup> Η τελευταία δράση έχει σημασία γιατί, όπως είναι γνωστό, το «ξέπλυμα» του μυελού (wash out), όταν η ροή στα ευθέα αγγεία είναι αυξημένη, ανταγωνίζεται την ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί και μία όχι τόσο γνωστή δράση της AVP, πάλι μέσω των V1-υποδοχέων, που είναι η σύνθεση προσταγλανδινών στα αθροιστικά σωληνάκια. Αυτές προάγουν την αποβολή ύδατος, ακυρώνοντας την ίδια τη δράση της AVP για κατακράτηση ύδατος. Αυτό έχει τη σημασία του, για την απαγορευτική χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε ασθενείς με ΚΑ,

αφού τέτοιου είδους σκευάσματα αυξάνουν την κατακράτηση ύδατος, αφενός επιδεινώνοντας το οίδημα και αφετέρου προδιαθέτοντας σε εμφάνιση υπονατριαιμίας. Από την άλλη πλευρά η συγκεκριμένη δράση της AVP θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί ορισμένοι ασθενείς με ΚΑ, μπορούν ακόμη να αποβάλλουν αραιά ούρα, όπως συχνά είναι επιθυμητό, παρά τα υψηλά επίπεδα της AVP.<sup>13</sup>

Όλα τα παραπάνω αφορούν την κλασική δράση της AVP απέναντι στο ερέθισμα της υπερτονικότητας. Αυτή η δράση εν μέρει αφορά και την οντότητα της ΚΑ, όμως θα πρέπει να γίνει σαφές ότι τα αυξημένα επίπεδα της AVP στην ΚΑ οφείλονται κατά κύριο λόγο στο άλλο ερέθισμα, αυτό της μη ωσμωτικής έκλυσής της, ακριβώς για τους λόγους που αναφέρθηκαν προηγουμένως, οι οποίοι συνολικά περιγράφονται με τη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου. Φαίνεται όμως, ότι σε περιπτώσεις κινητοποίησης μηχανισμών για τη διατήρηση της ευογκαιμίας (διέγερση τασεοϋποδοχέων, ενεργοποίηση του ΣΝΣ και ΣΡΑΑ κ.ά), όπως συμβαίνει και στην ΚΑ, η ωσμωτική διέγερση της AVP παρουσιάζει χαμηλότερο ουδό ή αλλιώς μεγαλύτερη ευαισθησία σε κάποιο ωσμωτικό φορτίο, συγκριτικά με τις φυσιολογικές συνθήκες. Ως προς το ποιος είναι ο βαθμός μείωσης του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου που απαιτείται για να εκλυθεί η ορμόνη, μελέτες έχουν δείξει ότι όταν ο όγκος αυτός μειώνεται ισότονα σε ποσοστά 20-30%, με συνοδό κινητοποίηση των αντισταθμιστικών μηχανισμών, παρατηρείται εκθετική αύξηση των επιπέδων της ορμόνης, στα πλαίσια της μη ωσμωτικής έκλυσής της, συγκριτικά με τη γραμμική αύξηση όταν το ερέθισμα είναι ωσμωτικό. Ουσιαστικά, τα επίπεδα αυτά είναι πολύ πιο αυξημένα από εκείνα που χρειάζονται για να επιτευχθεί η μέγιστη αντιδιούρηση και επιπρόσθετα σ' αυτά τα επίπεδα, που φτάνουν τα 50-100 pg/ml, η δράση της AVP είναι κατά βάση αγγειοσυσπαστική και διενεργείται διαμέσου των V1-υποδοχέων, επηρεάζοντας σαφώς την αιμοδυναμική εικόνα των ασθενών με ΚΑ σοβαρού βαθμού.<sup>13</sup> Επίσης, στους ίδιους ασθενείς, όταν εμφανίζουν και υπονατριαιμία, έχει παρατηρηθεί ότι τα υψηλά επίπεδα της AVP δεν καταστέλλονται ακόμη και με οξεία χορήγηση κάποιου υπότονου φορτίου ύδατος, γεγονός που αφενός υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο της AVP στην εγκατάσταση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ΚΑ και αφετέρου υποδηλώνει ότι όντως η υπονατριαιμία μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δείκτης της κινητοποίησης νευροχυμικών αντισταθμιστικών μηχανισμών που συγχρόνως αντανακλά τη βαρύτητα της υποκείμενης διαταραχής και συ-

γκεκριμένα τη σοβαρότητα της ΚΑ.<sup>12</sup>

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η θέση της AVP στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας σε έδαφος ΚΑ, αποτελεί ίσως την πλέον σημαντική οδό πρόκλησής της, σε συνδυασμό και με άλλες παραμέτρους που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

#### **4.2.4. Ο ρόλος της νατριούρησης στην καρδιακή ανεπάρκεια: Είναι εφικτή και πώς;**

Το Na<sup>+</sup>, μαζί με το ύδωρ, αποτελούν τους δύο πυλώνες που καθορίζουν την ωσμωτικότητα, αλλά και την τονικότητα του ΕΞΧ. Είναι γνωστό πως όπου πάει το Na<sup>+</sup> ακολουθεί και το ύδωρ, με αυτή την αλληλένδετη σχέση τους να ρυθμίζεται κατά βάση από τη λειτουργία των νεφρών. Επομένως, οι νεφροί ασθενών με ΚΑ σοβαρού βαθμού, που παρουσιάζουν συμφορηση όγκου (όπως περιγράφει και ο παλαιότερος όρος της συμφορητικής ΚΑ), θα πρέπει να επιστρατεύονται για να αντιμετωπίσουν τη διαταραγμένη ομοιόσταση Na<sup>+</sup> και ύδατος. Αυτό όμως συχνά δεν είναι εφικτό, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και νεφρική νόσος, με αποτέλεσμα τελικά οι νεφροί αντί να προστατεύουν, να συμβάλλουν στην εμφάνιση μειζόνων διαταραχών, όπως η υπονατριαιμία και η υπερυδάτωση που τη συνοδεύει.<sup>14</sup> Τα παραπάνω υπογραμμίζουν ότι, τόσο η προσπάθεια διατήρησης του GFR, όσο και η επίτευξη, με φαρμακευτικά μέσα ικανοποιητικής νατριούρησης, θα πρέπει να αποτελούν σημαντικούς θεραπευτικούς στόχους για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια να φανεί ποιος είναι ο νεφρικός χειρισμός του Na<sup>+</sup> σε ασθενείς με ΚΑ, αρχίζοντας από το επίπεδο του σπειράματος και συνεχίζοντας με τα υπόλοιπα τμήματα του νεφρώνα, με τη λογική ότι η υπονατριαιμία της ΚΑ σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με προβλήματα που αφορούν αυτό τον χειρισμό.

##### **4.2.4.1. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης και νάτριο**

Εφόσον το Na<sup>+</sup> διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, για να ακολουθήσει στη συνέχεια την πορεία του στα υπόλοιπα τμήματα του νεφρώνα, είναι επόμενο πως η νατριούρηση οποιουδήποτε βαθμού, θα καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον υπάρχοντα GFR. Ο υγιής νεφρός έχει ασπίδες προστασίας για τη διατήρηση σε φυσιολογικά επίπεδα, τόσο των RBF/RPF,

όσο και της καθαρής νεφρικής πίεσης υπερδιήθησης (net ultrafiltration pressure) και κατά συνέπεια του GFR. Αυτό επιτυγχάνεται, είτε διαμέσου μεταβολών στο μέγεθος του κλάσματος διήθησης (Filtration Fraction, FF), είτε διαμέσου μηχανισμών όπως αυτοί της νεφρικής αυτορρύθμισης (myogenic renal autoregulation), της σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης (Tubulo Glomerular Feedback, TGF) και της σπειραματοσωληναρικής ισορροπίας (Glomerulo Tubular Balance, GTB).

Τα δεδομένα όμως δεν είναι τα ίδια, όταν γίνεται αναφορά σε ασθενείς με ΚΑ, ιδίως όταν αυτή είναι σοβαρού βαθμού. Πολλοί είναι οι λόγοι που οδηγούν σε μείωση του GFR σ' αυτούς τους ασθενείς. Αρχικά, πρόκειται για ομάδα ασθενών που είναι πιθανό να εμφανίζουν ήδη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και κατά συνέπεια να έχουν επηρεασμένες τιμές GFR. Μία δεύτερη αιτία είναι ότι η επιθετική αποσυμφορητική-διουρητική αγωγή, που συνήθως συνταγογραφείται, μπορεί να οδηγήσει διαμέσου ενδαγγειακής υποπλήρωσης και υποάρδευσης σε σημαντική πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Κάτι τέτοιο όμως παύει να μπορεί να αντιμετωπιστεί με τον μηχανισμό νεφρικής αυτορρύθμισης, με αποτέλεσμα σημαντική μείωση των RBF/RPF και κατ' επέκταση του GFR. Επίσης, η αντισταθμιστική ενεργοποίηση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ, όπως ήδη αναφέρθηκε πολλές φορές, με τη συνοδό αγγειοσύσπαση των δύο αρτηριολίων (προσαγωγού και απαγωγού), συχνά ετεροβαρώς, μειώνουν επίσης τις RBF/RPF. Τέλος, η φλεβική στάση-συμφόρηση που παρουσιάζουν ασθενείς με ΚΑ, συχνά αναφέρεται και ως φλεβική υπέρταση, αποτελεί έναν ακόμη σοβαρό λόγο μείωσης των RBF/RPF που δεν θα πρέπει να υποτιμάται ως αίτιο μείωσης του GFR και συναντάται πολύ συχνά στην καθ' ημέρα πράξη. Για παράδειγμα, διαπιστώνεται ότι σε ολιγοανουρικούς ασθενείς με έντονη στάση στη φλεβική κυκλοφορία, εκδηλούμενη με εκσεσημασμένο οίδημα και συλλογές, όταν επιτευχθεί κάποιου βαθμού κινητοποίηση των υγρών, είτε φαρμακευτικά, είτε ακόμη και με εξωνεφρική κάθαρση, παρατηρείται στη συνέχεια σημαντική βελτίωση της διούρησης, που οφείλεται σε μείωση της προηγούμενης φλεβικής στάσης. Εδώ, θα πρέπει να γίνει αναφορά και πάλι, ότι όπως συμβαίνει φυσιολογικά, έτσι και σε περιπτώσεις ΚΑ, η πολυπαραγοντική πτώση των RBF/RPF οδηγεί σε αύξηση του FF (μέχρι και 60%), με στόχο τη διατήρηση του μειούμενου GFR, χωρίς παρόλα αυτά, πιθανά στο πλαίσιο και άλλων εγκατεστημένων βλαβών, να επιτυγχάνεται τελικά πλήρως το επιθυμητό αποτέλεσμα.<sup>14</sup>

Όλα τα παραπάνω είναι ενδεικτικά της σοβαρής επίδρασης των αιμοδυναμικών μεταβολών που χαρακτηρίζουν την ΚΑ, πάνω στον GFR που συνιστά το πλέον κριτικό μέγεθος της νεφρικής λειτουργίας.

#### 4.2.4.2. Νεφρικό σωληνάριο και νάτριο σε διάφορα επίπεδα (ένα πολυδαίδαλο σύστημα)

Ξεκινώντας από την αρχή του σωληναρίου, να υπενθυμιστεί ότι σε φυσιολογικές συνθήκες το  $\text{Na}^+$  και το ύδωρ μετά το σπείραμα θα ακολουθήσουν την οδό της επαναρρόφησης σε πολύ υψηλά ποσοστά που φτάνουν το 92% της διηθούμενης ποσότητας, σε τμήματα του νεφρώνα πριν το επίπεδο της πυκνής κηλίδας (macula densa). Πιο συγκεκριμένα, το 67% επαναρροφάται στο εγγύς, το 25% στην αγκύλη του Henle, με το υπόλοιπο περίπου 8% να πρέπει να επαναρροφηθεί στον άπω νεφρώνα, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό της τάξης του 1% θα αποβληθεί τελικά με τα ούρα. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε παρουσία συμφορητικής ΚΑ, η παραπάνω επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος στο επίπεδο του εγγύς σωληναρίου μεγεθύνεται, σε ποσοστά που αγγίζουν το 85% της διηθούμενης ποσότητας, δημιουργώντας ουσιαστικά μία κατάσταση «νατριο-φαγίας» από τη βασικοπλάγια πλευρά του νεφρικού σωληναρίου προς το διάμεσο χώρο και το αίμα.<sup>14</sup> Οι λόγοι γι' αυτό είναι και πάλι πολλοί και σχετίζονται αφενός με την παρουσία της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPάσης και άλλων μεταφορέων  $\text{Na}^+$  και αφετέρου με τον νόμο του Starling που διέπει τη νεφρική μικροκυκλοφορία. Να υπενθυμιστεί ότι ο νόμος αυτός αφορά τη μετακίνηση υγρού κατά μήκος ενός τριχοειδούς και εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ δύο μεγεθών, της υδροστατικής και της κολλοειδωσμητικής ή ογκωτικής κλίσης πίεσης κατά μήκος του τριχοειδούς, με βάση το αλγεβρικό άθροισμα των μεγεθών αυτών. Έτσι, η παρουσία ΚΑ οδηγεί στις παρακάτω μεταβολές:

- αύξηση της κολλοειδωσμητικής πίεσης μέσα στον αυλό των περισωληναριακών τριχοειδών εξαιτίας του αυξημένου FF, όπως περιγράφηκε παραπάνω, αφού όσο περισσότερο πλάσμα διηθείται προς τον χώρο της κάψας του Bowman, τόσο πιο συμπυκνωμένο θα είναι εκείνο που παραμένει ενδαγγειακά στην πορεία του προς τα τριχοειδή αυτά,
- αύξηση της υδροστατικής πίεσης στα περισωληναρικά τριχοειδή και στο διάμεσο χώρο, λόγω ύπαρξης φλεβικής συμφόρησης και
- μείωση της κολλοειδωσμητικής πίεσης του διαμέσου χώρου εξαιτί-



ας αύξησης της λεμφικής ροής που ουσιαστικά «ξεπλένει» τις πρωτεΐνες του χώρου αυτού.

Τελικά σε συνθήκες ΚΑ, η συνισταμένη των παραπάνω δυνάμεων, σε συνδυασμό με την συνεχή δράση της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης, αλλά και των άλλων μεταφορέων  $\text{Na}^+$ , οδηγούν σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τον αυλό του εγγύς σωληναρίου προς το αίμα.<sup>14</sup> Η παρατήρηση αυτή αποκτά μεγαλύτερο ενδιαφέρον με το δεδομένο ότι στην ΚΑ η ύπαρξη μειωμένου GFR έχει ήδη μειώσει τα επίπεδα του διηθούμενου από το σπείραμα  $\text{Na}^+$  και έτσι η τελική προσφορά  $\text{Na}^+$  και ύδατος στα άπω τμήματα του νεφρώνα βαίνει μειούμενη. Αυτό θα πρέπει να τονιστεί, αφού ο ρόλος της χαμηλής ροής του σωληναριακού διηθήματος και του  $\text{Na}^+$  σ' αυτά τα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, που είναι υπεύθυνα για την αραίωση των ούρων (diluting or distal tubular segments), είναι καθοριστικής σημασίας για την εγκατάσταση υπονατριαιμίας.<sup>13,14</sup>

Έτσι, μετά τον σημαντικό ρόλο που έχει η AVP στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας στην ΚΑ, όπως περιγράφηκε στην αντίστοιχη παράγραφο, φαίνεται ότι το επόμενο γεγονός-κλειδί, που συμβάλλει στην εμφάνιση της διαταραχής είναι η ανεπαρκής σωληναριακή ροή διαμέσου των άπω τμημάτων του νεφρικού σωληναρίου, όπου επιτυγχάνεται φυσιολογικά η αραίωση των ούρων.<sup>13</sup> Στο σημείο αυτό ας σημειωθεί ότι με τον όρο άπω σωληνάριο περιγράφεται ανατομικά εκείνη η περιοχή του νεφρώνα που ακολουθεί μετά την πυκνή κηλίδα και εκτείνεται ως τη συμβολή της με το αθροιστικό σωληνάριο. Περιλαμβάνει δύο τμήματα: το άπω εσπειραμένο (Distal Convoluted Tubule, DCT) και το συνδετικό (Connecting Tubule, CNT) σωληνάριο, με το πρώτο να χωρίζεται επιπλέον σε δύο τμήματα: το DCT1 και το DCT2 που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ευαισθησία τους στην επίδραση της αλδοστερόνης.<sup>15</sup> Τα τμήματα αυτά, αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της ομοίστασης όχι μόνο του  $\text{Na}^+$ , αλλά και του  $\text{K}^+$  και των άλλων δισθενών ιόντων, ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) και  $\text{Mg}^{2+}$ . Εδώ, επιτυγχάνεται η αποβολή ελευθέρου ύδατος, αφού το  $\text{Na}^+$  και το συνοδό ανιόν του το χλώριο ( $\text{Cl}^-$ ) επαναρροφώνται συνεχώς προς το διάμεσο χώρο. Αυτό γίνεται, είτε διαμέσου του ευαίσθητου στις θειαζίδες συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  (thiazide-sensitive  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter, NCC), είτε διαμέσου των ευαίσθητων στην αλδοστερόνη επιθηλιακών διαύλων  $\text{Na}^+$  (aldosterone-sensitive epithelial sodium channels, ENaCs). Προϋπόθεση για την παραπάνω επαναρρόφηση είναι η μικρή διαπερατότητα των τμημάτων αυτών

στο ύδωρ, με απώτερο σκοπό τη δημιουργία αραιών ούρων.<sup>15</sup> Επομένως, όσο περισσότερο  $\text{Na}^+$  παραμένει μέσα στο σωληναριακό αυλό, χωρίς να επαναρροφάται από τους παραπάνω μεταφορείς και διαύλους, τόσο λιγότερο ελεύθερο ύδωρ μπορεί να αποβληθεί. Αυτό παρατηρείται όταν η ροή του διηθήματος στο άπω τμήμα του σωληναρίου είναι χαμηλή, όπως συμβαίνει στην ΚΑ. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η χορήγηση ωσμωτικών διουρητικών, όπως είναι το διάλυμα μαννιτόλης 5%, σε ασθενείς με ΚΑ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της «άπω» παροχής (increased distal delivery) και κατά συνέπεια σε καλύτερη κάθαρση ελευθέρου ύδατος και διόρθωση της υπάρχουσας υπονατριαιμίας. Αυτό έχει παρατηρηθεί, τόσο σε υπονατριαιμικούς ασθενείς με συμφορητική ΚΑ, όσο και σε κίρρωτικούς, αν και φαίνεται ότι ένα μέρος από τη διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οφείλεται και στο ότι το χορηγούμενο διάλυμα μαννιτόλης, εκτός από την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί, αυξάνει και τον ενδαγγειακό όγκο, αίροντας έτσι το ερέθισμα για τη μη ωσμωτική έκλυση της AVP, συνεπεία της αρτηριακής υποάρδευσης.<sup>16</sup>

Ας εξεταστεί σ'αυτό το σημείο ένα «ακραίο» ίσως αριθμητικό παράδειγμα που δείχνει σε φυσιολογικές συνθήκες πόσο δύσκολα μπορεί να αναπυχθεί υπονατριαιμία, ενώ αντίθετα σε συνθήκες ΚΑ και ΧΝΝ, πόσο εύκολα μπορεί να συμβεί κάτι τέτοιο, από την κατανάλωση νερού. Όπως ήδη αναφέρθηκε, μέχρι το σημείο της πυκνής κηλίδας το 90-92% του σωληναριακού διηθήματος, από τα 180 L που παράγονται ημερησίως, έχει ήδη επαναρροφηθεί. Απομένει το 8-10% ή αλλιώς περίπου τα 18 L, το μεγαλύτερο μέρος των οποίων θα επαναρροφηθεί στη συνέχεια στα άπω τμήματα του νεφρώνα, με βάση τις ανάγκες του οργανισμού, ενώ το υπόλοιπο θα αποβληθεί ως ούρα. Η επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , ήδη από το επίπεδο του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και τα μηδενικά επίπεδα της AVP, μπορούν να οδηγήσουν τελικά σε πλήρη αραίωση των ούρων. Επομένως, ένα υγιές άτομο με φυσιολογική τιμή GFR στα 120-125 ml/min μπορεί θεωρητικά να αποβάλλει, με πλήρη καταστολή της AVP, τελείως υπότονα ούρα, έτσι ώστε ακόμη και αν καταναλώσει μέχρι 18 L νερού την ημέρα να μην παρουσιάσει υπονατριαιμία. Αντίθετα, όταν πρόκειται για ασθενή με ΚΑ και επηρεασμένη τιμή GFR (λ.χ. 30 ml/min) τότε το υπερδιήθημα που θα παραχθεί δεν θα είναι 180, αλλά μόλις 43,2 L ημερησίως. Από την άλλη πλευρά, η αυξημένη επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, θα οδηγήσει σε χαμηλότερη προσφορά διηθήματος

στον άπω νεφρώνα που θα είναι περίπου 5%. Ξεκινώντας από τα 43,2 και όχι από τα 180 L, αυτό το χαμηλό ποσοστό αντιστοιχεί σε μόλις 2,16 L. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα AVP και η συνοδός χαμηλή ροή στα ευθέα αγγεία του μυελού, διαμέσου αύξησης την τονικότητας του μυελού, ευνοούν τη συνεχή επαναρρόφηση ύδατος, περιορίζοντας την αποβολή καθαρού ύδατος σε λιγότερο από 1 L. Αυτό το απλοϊκό ίσως παράδειγμα δείχνει, έστω και θεωρητικά, το ποσό εύκολα μπορεί να εγκατασταθεί υπονατριαιμία σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ και συνοδό επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ακόμη και με λήψη όχι ιδιαίτερα σημαντικής ποσότητας νερού ή άλλων υπότονων υγρών.<sup>13</sup>

Και εφόσον γίνεται αναφορά στο νεφρικό σωληνάριο, θα πρέπει να εξηγηθεί πως στο νεφρικό χειρισμό του Na<sup>+</sup> βασικό ρόλο κατέχουν και τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, τα οποία αποτελούν μέρος της παρασπειραματικής συσκευής. Η τελευταία, όπως είναι γνωστό συνιστά έναν λεπτό κυτταρικό μηχανισμό, προστατευτικό για την ομοιοστασία του Na<sup>+</sup> και του ύδατος και κατ' επέκταση τη διατήρηση της ευογκαιμίας. Αποτελείται από 3 δομές:

- τη σωληναριακή που αφορά τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, μία ομάδα 15-20 κυττάρων στο τέλος του φλοιικού τμήματος του ανιό-ντος σκέλους, λίγο πριν τη μετάπτωση του στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, που η κορυφαία (apical) επιφάνειά τους «βλέπει» προς τον σωληναριακό αυλό και η βασική έρχεται σε επαφή με το προσαγωγό αρτηριόλιο και το μεσάγγειο, η πυκνή κηλίδα ουσιαστικά «αισθάνεται» τις μεταβολές κυρίως στο φορτίο του Cl<sup>-</sup> μέσα στον αυλό του σωληναρίου, αφού το Cl<sup>-</sup> είναι εκείνο που τελικά παραμένει μέσα στον αυλό,
- το τμήμα του εξωσπειραματικού μεσαγγείου και
- την αγγειακή δομή που περιλαμβάνει τα εξειδικευμένα κύτταρα του προσαγωγού αρτηριολίου που είναι επιφορτισμένα να παράγουν ρενίνη όταν αντιλαμβάνονται μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της -ογκαιμίας του οργανισμού.

Δύο είναι οι βασικές λειτουργίες της παρασπειραματικής συσκευής:

- η σωληναριοσπειραματική ανατροφοδότηση ή TGF, που συνιστά την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου, μέσω της έκλυσης αδενοσίνης, όπως αυτή επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα NaCl στον άπω νεφρώνα, μειώνοντας την ανεπιθύμητη υπερδιήθηση και την πιθανή απώλεια άλατος και

- η έκλυση της ρενίνης και η κινητοποίηση του ΣΡΑΑ, καθώς επίσης του ΣΝΣ και της AVP, όταν τα παραπάνω επίπεδα είναι χαμηλά και κατά συνέπεια ο οργανισμός αντιλαμβάνεται ότι θα πρέπει να κινητοποιήσει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς αγγειοσύσπασης για να αντιμετωπίσει την επερχόμενη υπογκαιμία.<sup>17</sup>

Τι συμβαίνει όμως στην ΚΑ στο επίπεδο της παρασπειραματικής συσκευής; Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αυξημένη εγγύς επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος οδηγεί τελικά σε μείωση του προσφερόμενου  $\text{NaCl}$  στον άπω νεφρώνα, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάρου  $\text{Cl}^-$  τα οποία γίνονται αντιληπτά από την πυκνή κηλίδα. Έτσι, σ' αυτή την περίπτωση η πυκνή κηλίδα θα πράξει με δύο αντικρουόμενους τρόπους:

- θα οδηγήσει σε αύξηση της δραστηριότητας της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) και της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της προσταγλανδίνης  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) και του NO, τα οποία θα προκαλέσουν αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό αρτηρίδιο, με στόχο την αύξηση της RBF/RPF και
- θα θεωρήσει λανθασμένα τη μείωση του φορτίου του  $\text{Cl}^-$  ως μία απειλή για την -ογκαιμία του οργανισμού, λαμβάνοντας στην ουσία ένα ψεύτικο μήνυμα, αφού στην πραγματικότητα, η υφιστάμενη συμφορητική ΚΑ χαρακτηρίζεται από υπερυδάτωση.

Η κινητοποίηση των αγγειοσυστατικών μηχανισμών οδηγεί σ' έναν φαύλο κύκλο, που τελικά επιδεινώνει την υπάρχουσα συμφόρηση. Αν εδώ προστεθεί και η παράμετρος της θεραπείας, που συνήθως συνίσταται σε μεγάλες δόσεις διουρητικών, κυρίως της αγκύλης του Henle, το τελικό αποτέλεσμα μεγεθύνεται περαιτέρω, αφού η χρήση των διουρητικών κινητοποιεί επιπλέον τους παραπάνω μηχανισμούς.<sup>14</sup>

Εκτός όμως από τα παραπάνω, θα πρέπει να γίνει και μία μικρή αναφορά στο σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων και στο τι συμβαίνει μ' αυτά στην ΚΑ. Υπάρχουν πολλά είδη από αυτά, όπως το κοιλιακό (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), το εγκεφαλικό (Brain Natriuretic Peptide, BNP) ή αλλιώς Α και Β τύπου, τα οποία παράγονται από τα κύτταρα του μυοκαρδίου, όταν αυξάνεται σ' αυτά η τοιχωματική τάση. Εκτός από αυτά που είναι και τα πιο διαδεδομένα, υπάρχουν και άλλοι τύποι όπως C, D, urodilatin κ.ά. Ο βασικός ρόλος αυτού του συστήματος είναι η μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ , ώστε να υπάρχει αρνητικό ισοζύγιο σε περιπτώσεις υπερυδάτωσης. Στους νεφρούς τα πεπτίδια αυτά αυξάνουν

την RBF/RPF, προκαλούν χάλαση των μεσαγγειακών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια διήθησης και βέβαια μειώνουν την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  στα νεφρικά σωληνάκια. Φαίνεται ότι οι υποδοχείς τους εκφράζονται κυρίως στα άπω τμήματα του νεφρώνα. Εκείνο που θα πρέπει να σημειωθεί, χωρίς να γίνει μεγαλύτερη ανάλυση για το θέμα, είναι ότι στη συμφορητική ΚΑ υπάρχει αντίσταση στη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, αφού αυτά δεν μπορούν να επιτύχουν την επιθυμητή νατριούρηση. Οι λόγοι γι' αυτή τη δυσχέρεια είναι πολλοί και πιθανά οφείλονται σε ενδογενείς νεφρικές μεταβολές που σχετίζονται με επαγωγή ή αναστολή υπεύθυνων ενζύμων, που τελικά οδηγούν σε ακύρωση της δράσης των πεπτιδίων αυτών.<sup>14</sup>

#### **4.2.4.3. Ο ρόλος των διουρητικών στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση της συμφορητικής ΚΑ είναι η αγωγή με διουρητικά. Οι δόσεις που συνταγογραφούνται είναι συχνά πολύ μεγάλες, φτάνοντας τα 125-500 mg φουροσεμίδης ημερησίως. Σε σχετικό με την ΚΑ registry έχει καταγράψει η χρήση διουρητικών της αγκύλης σε ποσοστά 70-88%. Τα διουρητικά σκευάσματα έχουν στόχο την επίτευξη μέγιστης νατριούρησης, με το κόστος όμως πολλών επιπλοκών: μεταβολικών, ηλεκτρολυτικών, σχετικών με την -ογκαιμία κ.ά. Έτσι, εφόσον γίνεται αναφορά στην υπονατριαιμία της ΚΑ, δεν θα πρέπει να λησμονείται και το σκέλος της απώλειας του  $\text{Na}^+$  στα ούρα με τη συμβολή των διουρητικών. Επομένως, εκτός από την υπονατριαιμία λόγω αραίωσης, υπάρχει και εκείνη λόγω απώλειας (depletional), των οποίων η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει σαφώς. Αν σ' αυτές τις νεφρικές απώλειες προστεθούν και εκείνες από τον αυστηρό περιορισμό του άλατος στη διατροφή των ασθενών, είναι δυνατό να προκύψει τεράστιο έλλειμμα στο συνολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού.<sup>13</sup>

Για το ποια κατηγορία διουρητικών προκαλεί συχνότερα την εμφάνιση υπονατριαιμίας ισχύουν τα παρακάτω. Τα διουρητικά της αγκύλης, όπως είναι γνωστό, δρουν διαμέσου αναστολής του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, με αυτή την αναστολή να μειώνει σημαντικά τη φυσιολογική υπερτονικότητα του διαμέσου ιστού. Το αποτέλεσμα είναι να παραβλάπτεται ο βασικός μηχανισμός συμπύκνωσης των ούρων που είναι η διατήρηση αυξημένης τονικότητας στο νεφρικό μие-

λό, η οποία προάγει την επαναρρόφηση του ύδατος. Αντίθετα, τα διουρητικά της αγκύλης δεν παραβιάζουν καθόλου την διαδικασία μεταφοράς του  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα, που κυρίως ρυθμίζει την αποβολή του ελεύθερου ύδατος, επιτρέποντας στην ουσία η τελευταία να συνεχίζει να γίνεται απρόσκοπτα. Επομένως, θεωρητικά η συγκεκριμένη κατηγορία διουρητικών μάλλον προστατεύει από την εμφάνιση υπονατριαιμίας, «ξεπλένοντας» το νεφρικό μυελό και επιτρέποντας την αποβολή ιδιαίτερα αραιών ούρων. Από την άλλη πλευρά τα θειαζιδικά διουρητικά, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών-αλδοστερόνης, καθώς και η αμιλορίδη αποτελούν επίσης πολύ κοινές θεραπευτικές επιλογές, με την κατηγορία εκείνων έναντι των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών-αλδοστερόνης να βρίσκεται στην κορυφή της θεραπευτικής φάρετρας για την αντιμετώπιση της ΚΑ. Τα συγκεκριμένα διουρητικά δρουν στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μπλοκάροντας την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  διαμέσου των  $\text{NCC}$  και  $\text{ENaCs}$ . Επειδή η δράση τους αφορά το τμήμα εκείνο που είναι υπεύθυνο για την αραιώση των ούρων, διαταράσσουν τη φυσιολογική διαδικασία οδηγώντας σε αποβολή λιγότερο υπότονων ούρων, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας. Εδώ, ας σημειωθεί ότι και τα διουρητικά της αγκύλης, όταν φτάσουν να χορηγούνται σε πολύ μεγάλες δόσεις, μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπονατριαιμία διαμέσω (εκδήλωσης) υπογκαιμίας και κινητοποίησης των μηχανισμών που αναφέρθηκαν εκτενώς σε προηγούμενες παραγράφους. Τέλος, δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι τα διουρητικά αυτά στο σύνολό τους προκαλούν και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αφορούν επίσης σημαντικούς ηλεκτρολύτες όπως το  $\text{K}^+$  και το  $\text{Mg}^{2+}$ . Είναι γνωστό ότι, τόσο τα διουρητικά της αγκύλης, όσο και τα θειαζιδικά οδηγούν σε μεγάλες απώλειες των παραπάνω ηλεκτρολυτών. Έτσι, η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία που προκύπτουν, συμβάλλουν επίσης στην εγκατάσταση υπονατριαιμίας, αφού η πρώτη προάγει την είσοδο του  $\text{Na}^+$  μέσα στο κύτταρο (λόγω του ελλείμματος του  $\text{K}^+$ ), ενώ η δεύτερη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στη λειτουργία της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης, μη επιτρέποντας στο  $\text{Na}^+$  να μετακινηθεί έξω από το κύτταρο.<sup>13</sup> Εξαιρούνται βέβαια, ως προς τα επίπεδα του  $\text{K}^+$ , οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών-αλδοστερόνης και η αμιλορίδη που ανήκουν στα καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Πάντως τα επίπεδα τόσο του  $\text{K}^+$  όσο και του  $\text{Mg}^{2+}$  θα πρέπει να διατηρούνται σε ασφαλή όρια, για να μην επιδεινώνεται επιπλέον η ήδη υπάρχουσα υπονατριαιμία.

## 5. Η σημασία της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η παρούσα ανασκόπηση, σχετικά με το θέμα της υπονατριαιμίας στην ΚΑ σοβαρού βαθμού, καταδεικνύει ότι το πρόβλημα αυτό είναι πολυδιάστατο, με πολλές αιτίες και κατά συνέπεια με πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις που συχνά διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Οι θεράποντες γιατροί που ανήκουν κυρίως στις ειδικότητες της καρδιολογίας και της νεφρολογίας, αλλά και της παθολογίας, θα πρέπει να αναγνωρίζουν πρώιμα τη διαταραχή, να μην την υποεκτιμούν και κυρίως να προσπαθούν να καταλάβουν την παθοφυσιολογική οδό που ευθύνεται για την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας κάθε φορά, ώστε να επιλέγουν τη σωστή θεραπευτική αγωγή, φαρμακευτική ή μη. Εξάλλου, πολλές μελέτες συνηγορούν για το πόσο σημαντική μπορεί να αποβεί η παράμετρος της υπονατριαιμίας στη βραχυπρόθεσμη, αλλά και μακροπρόθεσμη έκβαση ασθενών με ΚΑ.

Η θεραπεία της υπονατριαιμίας στην ΚΑ ακολουθεί σε γενικές γραμμές τις κατευθυντήριες οδηγίες που υπάρχουν για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας που οφείλεται και σε άλλες αιτίες, όσο αφορά την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής ή την ανάγκη άμεσης διόρθωσης των επιπέδων του  $\text{Na}^+$ . Η εκτενής αναφορά σε θεραπευτικά σχήματα δεν αποτελεί μέρος του θέματος, για το λόγο αυτό θα γίνει μία απλή αναφορά στις επιλογές που υπάρχουν, οι οποίες θα πρέπει να στηρίζονται πάντοτε στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει εξαρχής να προσπαθήσει να διαφοροδι-αγνώσει, στο θεραπευτικό πλάνο που έχει για τον υπονατριαιμικό ασθενή με ΚΑ, αν πρόκειται για υπότονη υπονατριαιμία από αραίωση ή για υπότονη υπονατριαιμία που σχετίζεται με ένδεια  $\text{Na}^+$ . Στην πρώτη περίπτωση το κύριο πρόβλημα είναι η μειωμένη αποβολή ελευθέρου ύδατος, το οποίο μεταφράζεται ως προσπάθεια να επιτευχθεί η παραγωγή όσο το δυνατόν πιο υπότονων ούρων, ενώ η δεύτερη περίπτωση αφενός χρήζει αναπλήρωσης του ελλείμματος  $\text{Na}^+$ , που μπορεί να οφείλεται στη χρήση διουρητικών, σε απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή σε τρίτους χώρους και αφετέρου συνήθως συνοδεύεται από κλινικο-εργαστηριακά σημεία υπογκαιμίας. Πρόκειται στην ουσία από την μία πλευρά για μία μορφή υπότονης υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας (1<sup>η</sup> περίπτωση) και από την άλλη για μία μορφή υπότονης υπογκαιμικής υπονατριαιμίας (2<sup>η</sup> περίπτωση). Συνεχίζοντας στον παραπάνω διαχωρισμό, αν κάποιος, στην

πρώτη περίπτωση, χορηγήσει θεραπευτικά ισότονο διάλυμα NaCl, εξαιτίας της αδυναμίας αποβολής ελευθέρου ύδατος, δεν θα επιτύχει διόρθωση των επιπέδων Na<sup>+</sup> αλλά αντίθετα μπορεί να οδηγήσει, είτε σε επιδείνωση της υπάρχουσας υπονατριαιμίας, είτε ακόμη και σε κυκλοφορική υπερφόρτωση, αναλόγως της βαρύτητας της ΚΑ. Αντίθετα, στη δεύτερη περίπτωση η χορήγηση του ισότονου διαλύματος NaCl θα καλύψει το έλλειμμα, τόσο του Na<sup>+</sup>, όσο και του όγκου, θα διορθώσει την επηρεασμένη διούρηση, με τελικό αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της τιμής του Na<sup>+</sup> στον ορό. Η παρατήρηση αυτή, αν και αναφέρεται σε κάτι πολύ απλό, αλλά συχνό στην καθημερινή πράξη, υπογραμμίζει τις ιδιαιτερότητες στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας που συνοδεύει την ΚΑ σοβαρού βαθμού.

Ωστόσο, η θεραπευτική φαρέτρα για όλες αυτές τις περιπτώσεις παραμένει μεγάλη. Εκτείνεται από την απλή οδηγία του περιορισμού της πρόσληψης νερού και υπότονων υγρών, συνήθως στα 800-1.000 ml την ημέρα, που όσο εύκολη ακούγεται, τόσο δύσκολη είναι στην πραγματοποίησή της, αφού αυτοί οι ασθενείς έχουν έντονο το αίσθημα της δίψας, ως τα νεότερα σκευάσματα των ανταγωνιστών της AVP ή βαπτανών που αποτελούν ισχυρά υδατοδιουρητικά, ξεπερνώντας μ' αυτό τον τρόπο τον σκόπελο στην κάθαρση ελευθέρου ύδατος.<sup>18</sup> Η μεγάλη ποικιλία διουρητικών σκευασμάτων δίνει στους θεράποντες γιατρούς τη δυνατότητα πολλών επιλογών, πάντοτε όμως με γνώμονα το ποιο από αυτά τα σκευάσματα αφενός προκαλεί ικανοποιητική διούρηση, αλλά αφετέρου δημιουργεί τις λιγότερες πιθανότητες ανάπτυξης υπονατριαιμίας, κάτι που όπως αναφέρθηκε είναι πολύ εύκολο να συμβεί. Νεότερα διουρητικά της αγκύλης, όπως η βουμετανίδη και η τορσεμίδη, φαίνεται ότι λόγω καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας, βελτιώνουν την απάντηση σε ασθενείς με ΚΑ, συνιστώντας καλύτερες θεραπευτικές επιλογές συγκριτικά με την κλασική φουροσεμίδη. Οι συνδυασμοί διουρητικών που δρουν σ' όλο το μήκος του σωληναρίου, από τον εγγύς έως τον άπω νεφρώνα, επίσης αποτελούν θεραπευτική επιλογή, λαμβάνοντας όμως πάντοτε υπόψη τις δυνητικές παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις με την υπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Επίσης, η συγχορήγηση διουρητικών με υπέρτονα διαλύματα NaCl αποτελεί μία ακόμη θεραπευτική επιλογή, αφού σε αρκετές μελέτες, που αφορούν κυρίως ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ, φαίνεται να βελτιώνει, τόσο τη διούρηση, όσο και τις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών.<sup>19</sup> Παρόλα αυτά από άλλους ερευνητές ένας τέτοιος συνδυασμός συνεχίζει να είναι



αμφιλεγόμενος. Η χορήγηση των βαπτανών, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί μία από τις νεότερες και ισχυρότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ. Οι βαπτάνες μπορεί να χορηγηθούν, είτε παρεντερικά, όπως η conivaptan, είτε από το στόματος, όπως οι tolvaptan, satavaptan και lixivaptan. Η πρώτη ανταγωνίζεται και τους δύο υποδοχείς της AVP (V2 και V1), ενώ οι υπόλοιπες 3 μόνο τον V2-υποδοχέα. Η στενή παρακολούθηση της -ογκαιμίας των ασθενών, καθώς και το δυσάρεστο αίσθημα της δίψας συνιστούν σημαντικά προβλήματα που προκύπτουν από τις συγκεκριμένες θεραπείες. Τέλος, οποιαδήποτε προσπάθεια βελτίωσης της υπάρχουσας αρτηριακής υποάρδευσης και του μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου, όπως η χορήγηση ινότροπων ή αγγειοδιασταλτικών σκευασμάτων με στόχο την αύξηση της συσταλτικότητας του καρδιακού μυ και τη μείωση του μεταφορτίου, μεταφράζονται σε προσπάθεια αναστολής της μη ωσμωτικής έκλυσης της AVP, που αποτελεί τον «νούμερο 1» κίνδυνο για την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας. Η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης αποτελεί επίσης μία δυναμική θεραπεία, όταν οι υπόλοιπες φαρμακευτικές επιλογές έχουν αποτύχει.

Συμπερασματικά, η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας στην ΚΑ συνιστά ένα «διπλό πρόβλημα». Αυτό αφορά την κατανόηση πολύπλοκων μηχανισμών που στο μεγαλύτερο κομμάτι τους σχετίζονται με την αλληλεπίδραση καρδιάς και νεφρών, καθώς και την προσεκτική επιλογή της θεραπείας, ώστε αφενός να επιτευχθεί το επιθυμητό αντισυμφορητικό αποτέλεσμα και αφετέρου να διορθωθούν ομαλά τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό, απομακρύνοντας τον κίνδυνο περαιτέρω επιπλοκών που θα επιδεινώσουν περισσότερο την ήδη επιβαρυσμένη κατάσταση των ασθενών αυτών.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Adrogué HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-1589.
2. Adrogué HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(7): 1140-1148
3. Adrogué HJ. Hyponatremia in heart failure. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017; 13(1): 40.
4. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in

patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28(8): 980-988.

5. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290(19): 2581-2587.

6. Krumholz HM, Chen YT, Bradford WD, et al. Variations in and correlates of length of stay in academic hospitals among patients with heart failure resulting from systolic dysfunction. *Am J Manag Care* 1999; 5(6): 715-723.

7. Kazory A. Hyponatremia in heart failure: revisiting pathophysiology and therapeutic strategies. *Clin Cardiol* 2010; 33 (6): 322-329.

8. Μαυροματίδης Κ. Περί ωσμωπικής πίεσης 2013; renalkomotini.gr

9. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality and hypotonicity. *Arch Intern Med* 1999; 159(4): 333-336.

10. No authors listed. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1495-1539.

11. Ledoux J, Gee DM, Leblanc N. Increased peripheral resistance in heart failure: new evidence suggests an alteration in vascular smooth muscle function. *Br J Pharmacol* 2003; 139(7):1245-1248.

12. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013; 5(9): 317-328.

13. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(5): 480-492.

14. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: "are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?" *Eur J Heart Fail* 2014; 16(2): 133-142.

15. Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(12): 2147-2163.

16. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(8): 577-585.

17. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(7): 1093-1096.

18. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EV-

EREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. JAMA 2007; 297(12): 1319-1331.

19. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. Int J Cardiol 2013; 167(1): 34-40.

## **Ερωτήσεις**

**1. Ποια από τις παρακάτω φράσεις χαρακτηρίζει την οντότητα της καρδιακής ανεπάρκειας;**

- α) Αυξημένη νατριούρηση;
- β) Καθ' υπεροχήν κατακράτηση ύδατος σε σχέση με εκείνη του  $\text{Na}^+$ ;
- γ) Αυξημένη κάθαρση ελευθέρου ύδατος;
- δ) Καθ' υπεροχήν κατακράτηση  $\text{Na}^+$  σε σχέση με εκείνη του ύδατος;

**2. Η κυριότερη αιτία που οδηγεί σε υπονατρίαμια τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι:**

- α) Η μη ωσμωτική έκλυση της αντιδιουρητικής ορμόνης;
- β) Η αυξημένη ενεργότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος;
- γ) Το ωσμωτικό ερέθισμα για την έκλυση της αντιδιουρητικής ορμόνης;
- δ) Η χαμηλή πρόσληψη άλατος με την τροφή;

**3. Ποιο από τα παρακάτω δε χαρακτηρίζει τις σπειραματικές μεταβολές στην καρδιακή ανεπάρκεια;**

- α) Η μείωση της νεφρικής ροής αίματος ή πλάσματος;
- β) Η αύξηση του κλάσματος διήθησης;
- γ) Η αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης;
- δ) Η αγγειοσύσπασση του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριολίου;

**4. Τι από τα παρακάτω δεν παίζει καθοριστικό ρόλο στην εγκατάσταση της υπονατρίαμιας στην καρδιακή ανεπάρκεια;**

- α) Η δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών-αλδοστερόνης;
- β) Η αυξημένη επαναρόφηση του  $\text{Na}^+$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;

γ) Η δράση των διουρητικών της αγκύλης;

δ) Η χαμηλή ροή του σωληναριακού διηθήματος στον άπω νεφρώνα;

**5. Το είδος της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι:**

α) Αληθής ή υπότονη με περίσσεια νατρίου (υπερογκαιμική);

β) Αληθής ή υπότονη με ένδεια νατρίου (υποογκαιμική);

γ) Ψευδής υπονατριαιμία;

δ) Το α και το β;

**Απαντήσεις**

1. β

2. α

3. γ

4. γ

5. γ

## Περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών (κυρίως σε ηλικιωμένους). Ποια είναι προτιμότερη: η υπερογκαιμία ή η ευογκαιμία;

**Χρήστος Πλέρος,**  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα  
Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο»

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπερογκαιμία ή ευογκαιμία; Τι είναι προτιμότερο;
3. Ευογκαιμία μία άσκηση ισορροπίας
4. Τι είδους υγρά θα χορηγήσουμε;
5. Πόσα υγρά θα χορηγήσουμε;
6. Κατευθυντήριες οδηγίες
7. Συμπεράσματα
8. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η υπερογκαιμία και η υπογκαιμία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα
- Ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης του διεγχειρητικού ισοζυγίου υγρών είναι η «στοχευμένη» χορήγηση μετά από volume challenge με 100-250 ml κρυσταλλοειδούς ή κολλοειδούς διαλύματος
- Τα κολλοειδή διαλύματα HES πρέπει να αποφεύγονται σε σηπτικούς ασθενείς καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο ONB
- Τα κολλοειδή διαλύματα έχουν αποτύχει να αναδειχθούν ως καλύτερα σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή σε μεγάλες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς ΜΕΘ
- Θετικό συνολικό περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών >2,5 kg σχετίζεται με χειρότερη μετεγχειρητική πρόγνωση
- Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για το περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών δεν υπάρχουν, αν και μία συντηρητική χορήγηση με ταυτόχρονη αποφυγή της υπογκαιμίας και χωρίς την αυστηρή επιδίωξη του απόλυτου ισοζυγίου, φαίνεται να προκρίνεται ως η βέλτιστη προσέγγιση

## 1. Εισαγωγή

Η συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευόμενων ασθενών μιας υγειονομικής δομής λαμβάνει υγρά διαλύματα ενδοφλεβίως, πολλές φορές εκ του περισσού. Κυριαρχεί η αντίληψη ότι «προλαμβάνουμε την αφυδάτωση και την υπογκαιμία χωρίς να διακινδυνεύουμε πολλά, αν ο ασθενής μας έχει φυσιολογική νεφρική και καρδιακή λειτουργία». Ο κίνδυνος αυτής της θεώρησης κατέστη σαφής σε πείραμα των Drummer και συν., όπου νεαροί υγιείς εθελοντές χρειάστηκαν περίπου 48 ώρες για να αποκαταστήσουν το ισοζύγιο των υγρών τους μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 22 ml/kgΣΒ «φυσιολογικού ορού»<sup>1,2</sup>. Η ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών του χειρουργικού ασθενούς αποτελεί μία ιδιαίτερη πρόκληση, δεδομένου ότι ο θεράπων γιατρός έχει τον απόλυτο έλεγχο των προσλαμβανόμενων υγρών λόγω της επιβεβλημένης νηστείας του ασθενή. Παρά την αποδεδειγμένη και σημαντική επιρροή στην έκβαση, το περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών παραμένει υποβαθμισμένο τμήμα της συνολικής φροντίδας του χειρουργικού ασθενούς. Πολύ συχνά η ευθύνη της συνταγογράφησης ενδοφλέβιων υγρών μετακυλιέται σε νεαρούς πρωτοετείς ειδικευόμενους χειρουργούς, από τους οποίους λιγότεροι από τους μισούς γνωρίζουν την περιεκτικότητα του «φυσιολογικού ορού» σε χλωριούχο νάτριο, όπως φάνηκε σε μελέτη των Powell και συν<sup>3</sup>.

Η περιεγχειρητική περίοδος απαρτίζεται από 3 στάδια: το προεγχειρητικό, το διεγχειρητικό και το μετεγχειρητικό. Περιλαμβάνει πολλαπλές νοσηλευτικές και ιατρικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, καθώς και εμπλοκή διαφορετικών ιατρικών ειδικοτήτων σε πολύπλοκα περιστατικά (αναισθησιολόγος, χειρουργός, εντατικολόγος, νεφρολόγος κ.ά), με συνέπεια το τελικό αποτέλεσμα να είναι πολυπαραγοντικής προέλευσης. Ως εκ τούτου, η μελέτη μιας παραμέτρου της περιεγχειρητικής περιόδου αποτελεί δύσκολο εγχείρημα, καθώς προϋποθέτει τη σταθερότητα πολυάριθμων μεταβλητών για το χρονικό διάστημα της μελέτης ή εναλλακτικά τη διεξαγωγή μελετών μεγάλης κλίμακας. Επιπλέον οι διάφοροι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων διέπονται από ξεχωριστή παθοφυσιολογία και περιεγχειρητικό κίνδυνο επιπλοκών. Αυτοί είναι οι βασικοί λόγοι της έλλειψης σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για το ισοζύγιο υγρών του χειρουργικού ασθενούς και της πληθώρας μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα στο συγκεκριμένο ζήτημα.

## 2. Υπερογκαιμία ή ευογκαιμία; Τι είναι προτιμότερο;

Η πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση της υπογκαιμίας διασφαλίζει επαρκή ιστική αιμάτωση και αποτελεί βασική προϋπόθεση σωστής επούλωσης του χειρουργικού τραύματος και επιτυχούς συνολικής έκβασης. Παλαιότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα, με γνώμονα την πρόληψη της υπογκαιμίας, συνιστούσαν αθρόα περιεγχειρητική χορήγηση υγρών και βασίζονταν στις εξής παραδοχές:

- οι άδηλες απώλειες υγρών διαμέσου της διαπνοής των βλεννογόνων αυξάνονται δραματικά λόγω απώλειας του φραγμού του δέρματος στο χειρουργικό ασθενή,
- οι συνεχιζόμενες απώλειες υγρών κατά την προεγχειρητική περίοδο νηστείας πρέπει να αναπληρώνονται γενναιόδωρα,
- οι απώλειες προς τον «τρίτο χώρο» πρέπει να αποκαθίστανται και
- η παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας διασφαλίζει την πρόληψη των επιπλοκών της υπερογκαιμίας, καθώς οι νεφροί μπορούν εύκολα να διαχειριστούν την περίσσεια ύδατος και ωσμωτικά δραστικών ουσιών<sup>4</sup>.

Οι παραπάνω παραδοχές έχουν καταρριφθεί από καλά σχεδιασμένες πειραματικές και κλινικές μελέτες. Το φαινόμενο της διαπνοής σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ανοιχτής κοιλίας, με μέγιστη έκθεση εντέρου στον ατμοσφαιρικό αέρα έχει υπολογιστεί ότι αυξάνει τις απώλειες υγρών σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο κατά μόλις 0,5 ml/kgΣΒ/ώρα<sup>5</sup>. Οι Jacob και συν. χρησιμοποίησαν απευθείας μετρήσεις όγκου πλάσματος και ερυθρών αιμοσφαιρίων και απέδειξαν ότι ο όγκος αίματος παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητος μετά από νηστεία 10 ωρών σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή και νεφρική λειτουργία<sup>6</sup>. Η έννοια του «τρίτου χώρου» επινοήθηκε για να περιγράψει ένα τμήμα του εξωκυττάριου διαμερίσματος που δημιουργείται κατά την περιεγχειρητική περίοδο, λόγω μετακίνησης υγρού από τον ενδαγγειακό χώρο προς τον διάμεσο ιστό, κινητοποιείται δύσκολα όσο διαρκεί το μετεγχειρητικό stress και ουσιαστικά δεν συμμετέχει στην ομοίωση των υγρών του οργανισμού, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ανάγκη για υποκατάσταση με εξωγενή χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως. Αν και ενδιαφέρουσα ως θεωρία, η ύπαρξη του «τρίτου χώρου» δεν έχει αποδειχτεί πειραματικά παρά τις πολυάριθμες απόπειρες και πιθανότατα απλά δεν υπάρχει. Πρόκειται μάλλον για θεωρητικό μέγεθος που επινοήθηκε για να περιγράψει την ανεξήγητη σε εμάς ανακατανομή

υγρών εντός των υδατικών διαμερισμάτων του οργανισμού ως συνέπεια της χειρουργικής επέμβασης.

Τόσο στο περιβάλλον της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όσο και κατά την περιεγχειρητική περίοδο έχει αποδειχτεί ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από την αύξηση του σωματικού βάρους, σχετίζεται άμεσα με περισσότερες επιπλοκές και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Αδιευκρίνιστο παραμένει βέβαια αν η υπερυδάτωση αποτελεί αιτία ή συνέπεια της κακής έκβασης, δεδομένου ότι αποτελεί κοινή πρακτική η αθρόα χορήγηση υγρών ως ύστατο θεραπευτικό μέσο σε ασθενείς που παραμένουν αιμοδυναμικά ασταθείς, παρά τις φιλότιμες προσπάθειες του θεράποντα γιατρού<sup>4</sup>. Σε μία ενδιαφέρουσα ανασκόπηση 13 υγιών ασθενών που κατέληξαν μετεγχειρητικά από πνευμονικό οίδημα, ο Arieff συμπεραίνει ότι η κλασική αντικειμενική εξέταση ενός ασθενή κατά τη μετεγχειρητική περίοδο απέτυχε να προβλέψει και να διαγνώσει τη θανατηφόρα επιπλοκή της υπερογκαιμίας<sup>7</sup>. Επιπλέον κίνδυνοι σχετιζόμενοι με την μετεγχειρητική υπερογκαιμία αποτελούν οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες, το οίδημα εντερικών αναστομών με κίνδυνο ρήξης, η παράταση του μετεγχειρητικού ειλεού, ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης και σήψης, το σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος και η πρόκληση υπερχλωραιμικής οξέωσης<sup>8,9</sup>.

Η επιδίωξη της ευογκαιμίας ή αλλιώς νορμογκαιμίας, προκύπτει αβίαστα ως μονόδρομος, ο οποίος όμως συχνά αποδεικνύεται δύσβατος. Μία βασική δυσκολία σ' αυτό το εγχείρημα αποτελεί η αδυναμία να ποσοτικοποιηθεί σε πραγματικές συνθήκες ο ενδαγγειακός όγκος ενός ασθενή. Ακόμη και στις μέρες μας δεν υπάρχει σαφής ορισμός για την ευογκαιμία στη Διεθνή βιβλιογραφία<sup>10</sup>. Η χορήγηση υγρών στην κλινική πράξη καθοδηγείται από έμμεσους δείκτες με αρκετά μεγάλα περιθώρια σφάλματος και η ισορροπία μεταξύ υπογκαιμίας και υπερογκαιμίας αποδεικνύεται αρκετές φορές πολύ δύσκολη.

### **3. Ευογκαιμία μία άσκηση ισορροπίας**

Με στόχο την ευογκαιμία ο κλινικός γιατρός καλείται να αναγνωρίζει έγκαιρα τα σημάδια της υπογκαιμίας και της υπερογκαιμίας (Πιν. 1) και να προλαμβάνει τις επιπλοκές τους. Η διάγνωση της υπογκαιμίας και της υπερογκαιμίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ειδικά σε πολύπλοκες



χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με αυξημένη συννοσηρότητα, είναι μία δύσκολη δοκιμασία για το θεράποντα γιατρό. Το χειρουργικό stress θέτει τον οργανισμό σε κατάσταση ελαχιστοποίησης των απωλειών NaCl και ύδατος με την απελευθέρωση κατεχολαμινών, αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA). Η ολιγουρία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (<0,5 ml/kgΣΒ/ώρα) θεωρείται από μόνη της ανεπαρκής για τη διάγνωση υπογκαιμίας, και δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται με άμεση αύξηση της χορήγησης υγρών, αλλά με στενή παρακολούθηση και σύντομη επανεκτίμηση του ασθενή συνολικά<sup>11</sup>. Ποιες είναι λοιπόν οι παράμετροι που πρέπει να παρακολουθούνται, ώστε να χορηγούνται υγρά όταν πράγματι χρειάζονται, αποφεύγοντας τη μετάβαση σε υπερογκαιμική κατάσταση;

Δύο κλινικές έρευνες μελέτησαν την αξία της αντικειμενικής εξέτασης στην πρόβλεψη της θετικής ανταπόκρισης βαριά πασχόντων ασθενών στη χορήγηση υγρών. Και στις δύο η αξία της αντικειμενικής εξέτασης ως μεθόδου εκτίμησης της ανάγκης για υγρά αποδείχτηκε εξαιρετικά χαμηλή με πολλές ψευδώς θετικές και αρνητικές εκτιμήσεις<sup>12,13</sup>. Αυτό βέβαια δε σημαίνει ότι πρέπει να καταργηθεί, αλλά να αντιμετωπίζονται τα κλινικά ευρήματα και τη πρώτη κλινική εντύπωση με αρκετή επιφυλακτικότητα. Άλλωστε στα περισσότερα νοσοκομεία του κόσμου η κλινική εξέταση αποτελεί το μοναδικό διαθέσιμο μέσο εκτίμησης του όγκου ενός ασθενή, ο οποίος νοσηλεύεται μετεγχειρητικά εκτός ΜΕΘ. Χαμηλής διαγνωστικής αξίας προς αυτή την κατεύθυνση θεωρείται και η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ). Ωστόσο ασθενείς με ΚΦΠ<8 mmHg θεωρείται μετρίως πιθανό να ωφεληθούν από τη χορήγηση υγρών, με μία ειδικότητα της τάξης του 72% και δύο φορές πιθανότερο από ασθενείς με ΚΦΠ>8 mmHg<sup>11</sup>.

Υπογκαιμία	Υπερογκαιμία
Υπόταση	Δύσπνοια
Ταχυκαρδία	Ορθόπνοια
Ορθοστατική υπόταση	Οίδημα κάτω άκρων - Οσφύος
Ολιγουρία	Διάταση έξω σφαγίτιδας
Μειωμένη σπαργή δέρματος	Τρίζοντες
Ξηρότητα βλεννογόνων	Πλευριτική συλλογή
Ξηρότητα μασχαλαίου βόθρου	Ασκίτης
Χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης>3 sec	Ακτινολογικά ευρήματα θώρακα
Αίσθημα δίψας	
Ζάλη	

**Πίνακας 1:** Κλινικά ευρήματα υπογκαιμίας και υπερογκαιμίας

Το διεγχειρητικό στάδιο της περιεγχειρητικής περιόδου είναι ίσως το καλύτερα μελετημένο όσο αφορά το ισοζύγιο υγρών, κάτι το αναμενόμενο δεδομένου του αυστηρού χρονικού πλαισίου μιας χειρουργικής επέμβασης και της υλικοτεχνικής υποστήριξης που προσφέρει ο αναισθησιολογικός εξοπλισμός. Στις χειρουργικές αίθουσες και στις ΜΕΘ επικρατεί πλέον η «στοχευμένη» (goal directed) χορήγηση υγρών, όπου μετριέται ουσιαστικά η ανταπόκριση του ασθενούς στη χορήγηση συγκεκριμένης ποσότητας υγρών (volume challenge) και το αποτέλεσμα καθορίζει την περαιτέρω αντιμετώπιση. Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία προσφέρει πληθώρα πληροφοριών και βοηθά στη λήψη σωστών κλινικών αποφάσεων προς αυτή την κατεύθυνση. Οι διαστάσεις των κοιλιών, ο όγκος παλμού, η διάμετρος και η ενδοτικότητα της κάτω κοίλης φλέβας, είναι ορισμένες από τις παραμέτρους που καθοδηγούν τη χορήγηση υγρών σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες βελτιώνουν τη συνολική έκβαση. Η ακρίβεια των υπερηχογραφικών μετρήσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του χειριστή, μία παράμετρος που πρέπει να συνυπολογίζεται στη λήψη αποφάσεων<sup>14</sup>. Η συνεχής διοισοφάγειος Doppler υπερηχογραφία υπολογίζει την αιματική ροή στην κατιούσα θωρακική αορτή και χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικά δεδομένα (ύψος, βάρος, φύλο ασθενή) εκτιμά τον όγκο παλμού και τις μεταβολές του κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Οι μεταβολές του όγκου παλμού αποτελούν έναν από τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης της ανταπόκρισης ενός ασθενούς στη χορήγηση υγρών<sup>15</sup>.

Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκαν και κατασκευάστηκαν αισθητήρες προσαρμοζόμενοι σε περιφερική αρτηριακή γραμμή, οι οποίοι σε συνδυασμό με κατάλληλα προγράμματα λογισμικού, δίνουν τη δυνατότητα απευθείας μέτρησης όγκου παλμού, καρδιακής παροχής και δείκτη παροχής οξυγόνου και πιθανότατα στο μέλλον να υποκαταστήσουν πλήρως τη Doppler υπερηχοκαρδιογραφία στην εφαρμογή της «στοχευμένης» χορήγησης υγρών. Κατ' αυτό τον τρόπο γίνεται υπολογισμός των διακυμάνσεων του όγκου παλμού (ΔΟΟ) και της πίεσης σφυγμού (ΔΠΣ), δύο παραμέτρων που συσχετίζονται ικανοποιητικά με την ανάγκη χορήγησης υγρών σε διασωληνωμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με αυτόματη εκούσια αναπνοή δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για τη χρήση τους, καθώς οι έως τώρα μελέτες είναι μόλις δύο σε αριθμό και περιορισμένης κλίμακας, ενώ παρουσία αρρυθμιών τα δεδομένα που παρέχονται από τις συγκεκριμένες συσκευές θεωρούνται αναξιόπιστα<sup>11</sup>.

#### 4. Τι είδους υγρά θα χορηγήσουμε;

Αφού αποφασιστεί να ενυδατωθεί ένας ασθενής πρέπει στη συνέχεια να γίνεται επιλογή μεταξύ διαφόρων τύπων ενδοφλεβίων διαλυμάτων (Πιν. 2). Ορισμένες φορές η επιλογή είναι προφανής, όπως για παράδειγμα η χορήγηση «φυσιολογικού ορού» (N/S 0,9%) σε ασθενή με υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση από απώλεια γαστρικού υγρού (έμετοι, ρινογαστρικός καθετήρας). Τα τελευταία 20 έτη, ιδιαίτερα μετά τη δυναμική είσοδο των κολλοειδών διαλυμάτων, διεξήχθη ένας άτυπος «πόλεμος» μεταξύ κολλοειδών και κρυσταλλοειδών, καθώς και μεταξύ «φυσιολογικού ορού» και «ισορροπημένων» κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, με πλήθος μελετών και άρθρων στη Διεθνή βιβλιογραφία. Ιδιαίτερα τα κολλοειδή είχαν δημιουργήσει μεγάλες προσδοκίες, λόγω του θεωρητικού πλεονεκτήματος της αποτελεσματικότερης έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου σε σχέση με τα κρυσταλλοειδή.

Μελέτη «σταθμό» στο συγκεκριμένο ζήτημα αποτέλεσε η μελέτη SAFE, όπου συγκρίθηκαν ο «φυσιολογικός ορός» με διάλυμα αλβουμίνης 4% ως διαλύματα ανάνηψης σε 6.997 ασθενείς ΜΕΘ. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα (πρωτεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως η διάρκεια νοσηλείας, η ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και η ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης<sup>16</sup>. Η ίδια ομάδα ερευνητών, με βάση το πρότυπο της SAFE, σχεδίασε τη μελέτη CHEST για τη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ «φυσιολογικού ορού» και hydroxyethyl starch (HES) και δεν διαπίστωσε ανωτερότητα του κολλοειδούς διαλύματος σε ένα δείγμα 7.000 ασθενών ΜΕΘ. Μάλιστα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα ποσοστά οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) και ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης με το HES να ενοχοποιείται ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας<sup>17</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν προηγηθεί σε μελέτες μικρότερης κλίμακας<sup>18,19,20</sup>, με τη μελέτη CHEST να δίνει τη χαριστική βολή «εξορίζοντας» δια παντός τα διαλύματα HES από το χώρο της ΜΕΘ. Στον απόηχο των παραπάνω μελετών τα κολλοειδή χάνουν διαρκώς έδαφος και στο χώρο του χειρουργείου. Δύο μεγάλες μελέτες σχετικά με τη χρήση HES στη χειρουργική κοιλίας (μελέτη Phoenix) και το τραύμα (μελέτη Tethys) αναμένεται να δώσουν νέα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου κολλοειδούς σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ. Με βάση τις έως τώρα με-

λέτες και μετα-αναλύσεις δεν προκύπτει ανωτερότητα των κολλοειδών σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για τους χειρουργικούς ασθενείς, ενώ η κλινική εμπειρία από τη χρήση διαλυμάτων αλβουμίνης και gelatin στο χειρουργείο είναι περιορισμένη<sup>21</sup>.

Τύπος υγρού*	Νάτριο mmol/L	Κάλιο mmol/L	Χλώριο mmol/L	Ωσμωτικότητα mOsm/L	Μοριακό βάρος kD	Διάρκεια έκπτυξης ενδαγγειακού όγκου (ώρες)**
Πλάσμα	136-145	3.5-5.0	98-105	280-300	-	-
5% Dextrose	0	0	0	278	-	-
N/S 0,9%	154	0	154	308	-	0.2
Ringer's Lactate	130	4	109	273	-	0.2
Hartmann's	131	5	111	275	-	0.2
Gelatine 4%	145	0	145	290	30	1-2
5% Albumin	150	0	150	300	68	2-4
20% Albumin	130-160	0	130-160	260-320	68	2-4
HES 6% 130/0,4	154	0	154	308	130	4-8
HES 10% 200/0,5	154	0	154	308	200	6-12
HES 6% 450/0.6	154	0	154	308	450	24-36

**Πίνακας 2:** Τυπική σύσταση συνήθως χορηγούμενων ενδοφλεβίων διαλυμάτων (από: *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients-GIFTASUP*)

\* Οι ιδιότητες των υγρών ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με τον κατασκευαστή.

\*\* Πρόκειται για τιμές κατ' εκτίμηση. Το κλινικό αποτέλεσμα εξαρτάται πάντοτε και από άλλες παραμέτρους σχετιζόμενες με το μεταβολισμό και την τριχοειδική διαπερατότητα του κάθε ασθενή εξατομικευμένα

Η μάχη μεταξύ των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων δεν έχει αναδείξει ακόμη ξεκάθαρο νικητή, με τον «φυσιολογικό ορό» να χάνει ωστόσο διαρκώς έδαφος, ιδιαίτερα μετά την αναβίωση της θεωρίας του Stewart για την οξεοβασική ισορροπία<sup>22</sup>. Η αθρόα χορήγηση N/S 0,9% μπορεί να προκαλέσει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση σε βαριά πάσχοντες με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η υπερχλωραιμία έχει συσχετιστεί με σύσπαση του

προσαγωγού αρτηριδίου, μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ONB<sup>23</sup>. Η συσχέτιση αυτή παραμένει ακόμη σε θεωρητικό επίπεδο καθώς δεν υπάρχουν πειραματικές αποδείξεις σε επίπεδο φυσιολογίας, ενώ κλινικές μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση δεν έχουν αναδείξει διαφορές μεταξύ «φυσιολογικού ορού» και λοιπών κρυσταλλοειδών ως προς την επίπτωση της ONB. Η σημαντικότερη απόπειρα διερεύνησης του συγκεκριμένου θέματος έγινε από τους Young και συν., οι οποίοι διεξήγαγαν τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη σε 2.278 ασθενείς ΜΕΘ χωρίς να εντοπίσουν διαφορές μεταξύ «φυσιολογικού ορού» και ενός «ισορροπημένου» κρυσταλλοειδούς διαλύματος (Plasma-Lyte 148) ως προς τη θνητότητα και τον κίνδυνο ανάπτυξης ONB ή την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι ερευνητές κατέληξαν στην ανάγκη διενέργειας μεγάλης κλίμακας προοπτικών τυχαίοποιημένων μελετών για τη διαλεύκανση του θέματος, τονίζοντας παράλληλα τη σημασία αποφυγής ιατρογενούς υπερχλωραιμικής οξέωσης από την υπερβολική χορήγηση «φυσιολογικού ορού»<sup>24</sup>.

## 5. Πόσα υγρά θα χορηγήσουμε;

Το ερώτημα σχετικά με την ποσότητα προκύπτει λόγω της αδυναμίας των γιατρών αφενός να υπολογίσουν ακριβώς τις απώλειες υγρών και την ακριβή σύσταση τους και αφετέρου να αναπληρώσουν με κατάλληλα διαλύματα ίδιας χημικής σύνθεσης και ίδιου όγκου το υδατικό διαμέρισμα από το οποίο προήλθαν. Στο χειρουργικό ασθενή, όσο αυτός παραμένει νήσις, η μόνη οδός χορήγησης υγρών είναι η ενδοφλέβια, ενώ τα διαλύματα που χορηγούνται απέχουν πολύ από την φυσιολογική σύσταση του πλάσματος και των λοιπών μορφών του εξωκυττάριου υγρού. Οι ανάγκες ενός φυσιολογικού ανθρώπινου οργανισμού σε υγρά και ηλεκτρολύτες είναι γνωστές και αποτελούν τη βάση για τη συνταγογράφηση ενδοφλέβιων υγρών, με τον θεράποντα γιατρό να καλείται να εκτιμήσει τις επιπλέον ανάγκες που προκύπτουν λόγω απωλειών σχετιζόμενων με τη νόσο του ασθενή και τη χειρουργική επέμβαση. Ειδικότερα στον χειρουργικό ασθενή αντιμετωπίζεται συχνά το πρόβλημα της ανακατανομής υγρών από τον ενδοαγγειακό χώρο προς το διάμεσο ιστό. Ελκυστική θεωρία για την ερμηνεία του φαινομένου αποτελεί η διατάραξη της δομής του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, λόγω της έκκρισης κυτοκινών ως απάντηση στο χειρουργικό stress<sup>4</sup>.

Η προσέγγιση της «στοχευμένης» χορήγησης υγρών φαντάζει αρκετά ελκυστική, ειδικά για το διεγχειρητικό στάδιο και τους ασθενείς των ΜΕΘ, όπου υπάρχει και η ανάλογη υλικοτεχνική υποδομή. Στα υπόλοιπα στάδια της περιεγχειρητικής περιόδου, εκτός από ανεφάρμοστη θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και περιπτή. Είναι σαφές ότι δεν γίνεται όλοι οι χειρουργημένοι ασθενείς που νοσηλεύονται εκτός ΜΕΘ να φέρουν αρτηριακή γραμμή και monitor δίπλα στο κρεβάτι τους. Επιπλέον δεν είναι αποδεδειγμένο ότι η «στοχευμένη» χορήγηση επιτυγχάνει το στόχο, που δεν είναι άλλος από την ευογκαιμία. Η τακτική της εφάπαξ χορήγησης μικρών όγκων για όσο διάστημα επιτυγχάνεται αύξηση του όγκου παλμού κατά το επιθυμητό ποσοστό (>10%) μπορεί κάλλιστα να οδηγήσει σε υπερυδάτωση ενός ασθενή, αρκεί να σκεφτεί κανείς ότι οι περισσότεροι υγιείς άνθρωποι θα ανταποκριθούν «επιτυχώς» σ' ένα φορτίο 250 ml N/S 0,9%. Ωστόσο είναι πια σαφές ότι ενδοφλέβια υγρά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν επιτυχώς σε volume challenge<sup>25</sup>. Ο όγκος υγρών που χορηγείται προκειμένου να εκτιμηθεί η ανάγκη περαιτέρω χορήγησης είναι συνήθως 250 ml, αν και παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να προκύπτουν και με 100 ml<sup>26</sup>. Ικανοποιητική αύξηση προφορτίου επιτυγχάνεται και με τοποθέτηση του ασθενή σε ανάρροπη θέση (head tilt), κίνηση που φαίνεται να αντιστοιχεί με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 500 ml<sup>27</sup>.

Σκόπιμη κρίνεται η σταθερή χορήγηση υγρών σε νησικό ασθενή με την «στοχευμένη» χορήγηση να επιστρατεύεται επί συγκεκριμένων κλινικών ενδείξεων υπογκαιμίας. Ο ρυθμός χορήγησης και κατά συνέπεια το συνολικό φορτίο υγρών που θα λάβει ένας χειρουργικός ασθενής αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας και συνεχιζόμενης έρευνας. Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει περιεγχειρητικά σχήματα «περιορισμένης» και «γενναιόδωρης» χορήγησης υγρών ως προς τη συνολική έκβαση και ως προς επιμέρους καταληκτικά σημεία, όπως διάρκεια νοσηλείας, επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος, ρήξη αναστομώνσεων, μετεγχειρητική ναυτία, χρόνος επανασίτισης κ.ά<sup>28-32</sup>. Ένα σημαντικό πρόβλημα για την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων από τις έως τώρα κλινικές μελέτες είναι οι διαφορές τους ως προς την ορολογία και τη μεθοδολογία. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ένα σχήμα «περιορισμένης» χορήγησης μιας μελέτης συχνά ταυτίζεται με σχήμα «γενναιόδωρης» χορήγησης μιας άλλης<sup>10</sup>, ενώ αρκετές μελέτες δεν καταγράφουν δεδομένα για το μετεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών εστιάζοντας

στο διεγχειρητικό στάδιο<sup>33</sup>. Οι μεταβολές του σωματικού βάρους που αντικατοπτρίζουν απόλυτα το περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών δεν υιοθετούνται καθολικά από τους ερευνητές, ενώ σπανίως υπάρχει καταγραφή για την εφαρμογή ή μη πρωτοκόλλου προετοιμασίας εντέρου προεγχειρητικά, αρκετά δημοφιλούς πρακτικής παλαιότερα με σημαντικές προεγχειρητικές απώλειες υγρών<sup>10</sup>. Παρά τις μεθοδολογικές ασυμφωνίες οι περισσότεροι ερευνητές συμπεραίνουν ότι μία «συντηρητική» χορήγηση υγρών με στενή παρακολούθηση για πρόληψη της υπογκαιμίας προκρίνεται ως η βέλτιστη τακτική διαχείρισης του περιεγχειρητικού ισοζυγίου υγρών.

Πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη των Myles και συν. αναμένεται να θολώσει και πάλι το τοπίο, καθώς η «περιορισμένη» χορήγηση υγρών, συγκρινόμενη με μία πιο «γενναιοδωρη» προσέγγιση, φάνηκε να μην υπερτερεί αναφορικά με την τελική έκβαση και να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ONB και ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Ο στόχος στην ομάδα της «περιορισμένης» χορήγησης ήταν η επίτευξη απόλυτης ισορροπίας μεταξύ χορηγούμενων υγρών και απωλειών, ενώ η «γενναιοδωρη» χορήγηση κατέληξε σε θετικό ισοζύγιο υγρών, το οποίο όμως δεν ξεπέρασε τα 2,5 kg<sup>34</sup>. Η Brandstrup σχολιάζοντας τη μελέτη ως συντάκτης του τεύχους, αναφέρεται στις διαφορές παρελθόντος και παρόντος σχετικά με την εφαρμογή της «γενναιοδωρης» χορήγησης και τονίζει επίσης μεθοδολογικές διαφορές με τις προηγηθείσες μελέτες. Δεν παραλείπει βέβαια να αναγνωρίσει ως πολύ δυνατό σημείο το μεγάλο μέγεθος της συγκεκριμένης μελέτης, που συμπεριέλαβε 3.000 ασθενείς και να καυτηριάσει παράλληλα ως σημαντική αδυναμία το γεγονός ότι η μετεγχειρητική oligουρία δεν αντιμετωπίστηκε ως πιθανή ένδειξη υπογκαιμίας και δεν συνδέθηκε με κάποια συγκεκριμένη διαγνωστική ή θεραπευτική ενέργεια στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου<sup>35</sup>.

## 6. Κατευθυντήριες οδηγίες

Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για το περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών δεν υφίστανται ακόμη. Οι περισσότερες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας καταλήγουν σε συστάσεις για εξατομικευμένα σχήματα περιεγχειρητικής χορήγησης υγρών<sup>36,37</sup>, κάτι που κατά τη γνώμη του γράφοντος είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί στην πράξη λόγω μεγάλων απαιτήσεων σε χρόνο και εργατικό δυναμικό. Σύμφωνα με την άποψη των Holte και Kehlet, η

εκπόνηση σαφών και λεπτομερών κατευθυντήριων οδηγιών θα πρέπει να γίνει ξεχωριστά για κάθε τύπο χειρουργικής επέμβασης<sup>33</sup>. Αξιόλογες απόπειρες σύνταξης αδρών συστάσεων για το συνολικό χειρισμό του ασθενή κατά την περιεγχειρητική περίοδο έγιναν από τις ιατρικές κοινότητες της Μεγάλης Βρετανίας<sup>3</sup> και τη Διεθνή κοινότητα χειρουργικής παχέος εντέρου, στα πλαίσια των ομάδων ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)<sup>38</sup>. Ορισμένες βασικές αρχές των δύο αυτών ανασκοπήσεων παρατίθενται παρακάτω:

- τα «ισορροπημένα» κρυσταλλοειδή διαλύματα προτιμώνται έναντι του «φυσιολογικού ορού» ως διαλύματα ανάνηψης, εκτός από περιπτώσεις όπου συνυπάρχει υποχλωραιμία,
- οι βασικές ημερήσιες ανάγκες ενός ασθενή περιλαμβάνουν 50-100 mmol Na<sup>+</sup>, 40-80 mmol K<sup>+</sup> και 1,5-2,5 L ύδατος σε χορήγηση εντερική, παρεντερική ή από του στόματος (p.o.). Πρόσθετες ποσότητες πρέπει να χορηγούνται μόνο εφόσον υπάρχουν ελλείμματα ή συνεχιζόμενες απώλειες,
- συνιστάται η προεγχειρητική p.o. χορήγηση υγρών έως και δύο ώρες πριν την έναρξη της αναισθησίας,
- η εκκενωτική προετοιμασία του εντέρου πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον κάτι τέτοιο είναι εφικτό, καθότι μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές στη διαχείριση του ισοζυγίου υγρών,
- η διεγχειρητική υπογκαιμία είναι προτιμότερο να διαγιγνώσκεται με βάση τεχνικές μέτρησης ροής (ΔΟΟ, ΔΠΣ), όταν διατίθεται κατάλληλος εξοπλισμός, παρά με κλινικά κριτήρια,
- όταν η διάγνωση της υπογκαιμίας δεν είναι βέβαιη και η ΚΦΠ δεν είναι αυξημένη, πρέπει να χορηγούνται 200 ml κολλοειδούς ή κρυσταλλοειδούς διαλύματος και να παρακολουθείται η μεταβολή του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, όταν υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός. Ειδάλλως πρέπει να εκτιμώνται οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, των σφύξεων, της τριχοειδικής επαναπλήρωσης και της ΚΦΠ πριν τη χορήγηση και 15 min αργότερα,
- σε ευογκαιμικούς, αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς συνιστάται η επαναφορά της p.o. χορήγησης υγρών το συντομότερο δυνατό μετά το χειρουργείο,
- κολλοειδή διαλύματα HES πρέπει να αποφεύγονται σε σηπτικούς ασθενείς, λόγω αυξημένου κινδύνου ONB και



- η διεγχειρητική και μετεγχειρητική «περιορισμένη» χορήγηση υγρών σε χειρουργικές επεμβάσεις παχέος εντέρου είναι ασφαλής, αρκεί να αποφεύγεται η υπογκαιμία.

## 7. Συμπεράσματα

Το περιεγχειρητικό ισοζύγιο υγρών, αν και υποτιμημένο πιθανότατα στην καθημερινή κλινική πράξη, αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον θεράποντα γιατρό και επιδρά καθοριστικά στην τελική έκβαση του χειρουργικού ασθενούς. Από τις έως τώρα μελέτες και τις ποικίλες κλινικές προσεγγίσεις καθίσταται σαφές ότι πρόκειται για μία δύσκολη άσκηση ισορροπίας μεταξύ υπογκαιμίας και υπερογκαιμίας. Με βάση τα τελευταία δεδομένα της μελέτης των Myles και συν., ίσως ένα μετρίως «γενναιόδωρο» σχήμα χορήγησης υγρών είναι προτιμότερο από μία «σκληρή» συντηρητική προσέγγιση «απόλυτης» ισορροπίας, αρκεί το συνολικό θετικό ισοζύγιο να μην υπερβαίνει τα 2-2,5 kg. Η έκδοση σαφών και αναλυτικών κατευθυντήριων οδηγιών ίσως καταστεί εφικτή στο μέλλον, δεδομένης της ταχείας εξέλιξης της επιστήμης της Βιοϊατρικής στην παρακολούθηση των ζωτικών παραμέτρων του ασθενή με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Drummer C, Heer M, Baisch F, et al. Diuresis and natriuresis following isotonic saline infusion in healthy young volunteers before, during, and after HDT. *Acta Physiol Scand Suppl* 1992; 604: 101-111.
2. Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262(5 Pt 2): F744-F754.
3. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTAS-UP).
4. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109(4): 723-740.
5. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand* 1977; 143(5):

279-284.

6. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(4): 522-529.

7. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999; 115(5): 1371-1377.

8. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005; 101(2): 601-605.

9. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003; 138(6): 637-642

10. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy-a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(7): 843-851.

11. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA* 2016; 316(12): 1298-1309.

12. Hanson J, Lam SW, Alam S, et al. The reliability of the physical examination to guide fluid therapy in adults with severe falciparum malaria: an observational study. *Malar J* 2013; 12: 348.

13. Saugel B, Kirsche SV, Hapfelmeier A, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care* 2013; 28(4): 537.e1-537.e9.

14. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 40-56.

15. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a meta-analysis and review. *J Am Coll Surg* 2008; 207(6): 935-941.

16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2247-2256.

17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367(20):

1901-1911.

18. Schortgen F, Lacherade LC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357(9260): 911-916.

19. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-139.

20. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124-134.

21. Hahn RG. Changing practices of fluid therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61(6): 576-579.

22. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61(12): 1444-1461.

23. Morgan TJ. The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19(4): 299-307.

24. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(16): 1701-1710.

25. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(4): 289-296.

26. Biais M, de Courson H, Lanchon R, et al. Mini-fluid challenge of 100ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology* 2017; 127(3): 450-456.

27. Nixon JV, Murray RG, Leonard PD, et al. Effect of large variations in preload on left ventricular performance characteristics in normal subjects. *Circulation* 1982; 65: 698-703.

28. Moller AM, Pedersen T, Svenden P-E, et al. Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: The impact of excess fluid balance. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 57-62.

29. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1812-1818.

30. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison

of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multi-center trial. *Ann Surg* 2003; 238(5): 641-648.

31. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006; 93(12): 1469-1474.

32. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care* 2011; 15(5): R226.

33. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202(6): 971-989.

34. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2263-2274.

35. Brandstrup B. Finding the right balance. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2335-2336.

36. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med (Lond)* 2015; 4: 3.

37. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary approaches to perioperative IV fluid therapy. *World J Surg* 2017; 41(10): 2457-2463.

38. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144(10): 961-969.

## Ερωτήσεις

**1. Πότε πρέπει να διακόπτεται η από του στόματος χορήγηση υγρών;**

- α) 8 ώρες πριν το χειρουργείο;
- β) 6 ώρες πριν το χειρουργείο;
- γ) 4 ώρες πριν το χειρουργείο;
- δ) 2 ώρες πριν το χειρουργείο;

**2. Σε προγραμματισμένη χολοκυστεκτομή ενός ασθενή 70 ετών πόσα υγρά χορηγείτε ενδοφλεβίως προεγχειρητικά;**

- α) Καθόλου;
- β) 500 ml;
- γ) 1000 ml;
- δ) 1500 ml;
- ε) 2000 ml;

**3. Ποιο από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα θα επιλέγατε για το 1<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό 24ωρο μετά από προγραμματισμένη ανεπίπλεκη κολεκτομή σε ασθενή 70 ετών (η χορήγηση της απαιτούμενης ποσότητας KCl δεν έχει συμπεριληφθεί και θεωρείται δεδομένη);**

- α) 3000 ml R/L;
- β) 2000 ml R/L + 1000 ml D/W 5%;
- γ) 1000 ml R/L + 2000 ml D/W 5%;
- δ) 3000 ml D/W 5%;

**4. Όταν δεν είστε βέβαιοι για την αναγκαιότητα χορήγησης υγρών, πόσο N/S 0,9% χορηγείτε δοκιμαστικά (“volume challenge”);**

- α) 250 ml;
- β) 500 ml;
- γ) 1000 ml;
- δ) 2000 ml;

**5. Ποιος από τους παρακάτω δείκτες υπογκαιμίας θεωρείται πιο αξιόπιστος κατά το διεγχειρητικό στάδιο;**

α) Μειωμένη σπαργή δέρματος

β) Συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg;

γ) Ολιγουρία με παραγωγή ούρων 0,4 ml/kgΣΒ/ώρα;

δ) Ταχυκαρδία με 98 σφύξεις/min;

ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

1. δ

2. α

3. γ

4. α

5. ε

**Στρογγυλό τραπέζι III: Υπονατριαιμία**  
**Προεδρείο: Ι. Πνευματικός - Ν. Αφεντάκης**

Διαφορική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με υπονατριαιμία και η  
σημασία της  
**Ε. Ντουούση**

Υπερογκαιμική υπονατριαιμία (αίτια, μηχανισμοί, διάγνωση)  
**Κ. Κατωπόδης**

Υπογκαιμική υπονατριαιμία (αίτια, μηχανισμοί, διάγνωση)  
**Δ. Μπαχαράκη**

Θεραπεία της υπονατριαιμίας  
**Ν. Καπλάνης**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος

## Διαφορική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με υπονατριαιμία και η σημασία της

**Ευαγγελία Ντουνούση,**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,  
Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων  
**Παρασκευή Παυλάκου,**  
Ειδικεύομενη Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ταξινόμηση - Αίτια - Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση υπονατριαιμίας
  - 2.1. Ψευδοϋπονατριαιμία
  - 2.2. Μη υπότονη υπονατριαιμία
  - 2.3. Υπότονη υπονατριαιμία
    - 2.3.1. Ευογκαιμικές καταστάσεις
      - 2.3.1.1. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
      - 2.3.1.2. Ανεπάρκεια γλυκορτικοειδών
      - 2.3.1.3. Υποθυρεοειδισμός
    - 2.3.2. Υπογκαιμικές καταστάσεις
      - 2.3.2.1. Εξωνεφρικές απώλειες
      - 2.3.2.2. Νεφρικές απώλειες
    - 2.3.3. Υπερογκαιμικές καταστάσεις
      - 2.3.3.1. Νεφρική ανεπάρκεια
      - 2.3.3.2. Καρδιακή ανεπάρκεια
      - 2.3.3.3. Κίρρωση ήπατος
  - 2.4. Υπονατριαιμία στον χειρουργικό ασθενή
3. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία έχει επιπτώσεις στη νοσηρότητα, τη θνητότητα, στο χρόνο και το κόστος νοσηλείας των ασθενών
- Τη χρονική περίοδο 2004-2014, δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες και κείμενα κοινής συναίνεσης ειδικών για την υπονατριαιμία από 10 οργανισμούς
- Η ταξινόμηση της υπονατριαιμίας γίνεται με βάση τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού, τον χρόνο εγκατάστασης της διαταραχής, τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, την τονικότη-



τα του πλάσματος και την κατάσταση όγκου

- Η ψευδοϋπονατριαιμία, είναι μη-υπότονη και συμβαίνει κυρίως στην υπερτρι-γλυκεριδαιμία ή στην υπερπρωτεϊναιμία

- Υπέρτονη υπονατριαιμία μπορεί να συμβεί στην υπεργλυκαιμία και στη χορήγηση μαννιτόλης, γλυκίνης, σουκρόζης, μαλτόζης

- Η υπότονη υπονατριαιμία αποτελεί το 95% των περιπτώσεων και έχει πολλαπλά αίτια

- Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος για τη διαγνωστική προσέγγιση της υπονατριαιμίας περιλαμβάνει, την ωσμωτική πίεση (ΩΠ) πλάσματος και ούρων, το  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  των ούρων, τους ηλεκτρολύτες, την ουρία, την κρεατινίνη, τις πρωτεΐνες, τα τριγλυκερίδια και το ουρικό οξύ του ορού, την κορτιζόλη και TSH του ορού και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης

- Υπότονη υπονατριαιμία με ΩΠ ούρων  $<100 \text{ mOsm/L H}_2\text{O}$  μπορεί να συμβεί στην πρωτοπαθή πολιδιδυμία, ποτομανία, υποσιτισμό, σύνδρομο επαναποποθέτησης του ωσμωστάτη

- Υπότονη υπονατριαιμία, με ΩΠ ούρων  $<100 \text{ mOsm/L H}_2\text{O}$ , υπογκαιμία και  $\text{Na}^+$  ούρων  $<30 \text{ mEq/L}$  μπορεί να διαγνωστεί στις καταστάσεις με εξωνεφρική απώλεια υγρών

- Υπότονη υπονατριαιμία, με ΩΠ ούρων  $<100 \text{ mOsm/L H}_2\text{O}$ , υπογκαιμία και  $\text{Na}^+$  ούρων  $>30 \text{ mEq/L}$  μπορεί να συμβεί στις καταστάσεις με νεφρική απώλεια υγρών

- Οι θειαζίδες μπορούν να προκαλέσουν υπότονη υπογκαιμική ή ευογκαιμική υπονατριαιμία με  $\text{Na}^+$  ούρων  $>30 \text{ mEq/L}$  στην αρχική φάση της θεραπείας

- Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH), φάρμακα, η ανεπάρκεια γλυκορτικοειδών και ο υποθυρεοειδισμός προκαλούν ευογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία με  $\text{Na}^+$  ούρων  $>30 \text{ mEq/L}$

- Η καρδιακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια προκαλούν υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία

- Ο χειρουργικός ασθενής μετεγχειρητικά μπορεί να εμφανίσει πιο συχνά υπότονη υπονατριαιμία με διαφορετική κατάσταση όγκου, ανάλογα με την συνυπάρχουσα νοσηρότητα, την διεγχειρητική πορεία και τη σύσταση των εξωγενώς χορηγούμενων υγρών

## 1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία, η οποία ορίζεται ως η συγκέντρωση νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ , αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Συχνά εξελίσσεται σε χρόνια διαταραχή, η οποία ανιχνεύεται σε ποσοστό 7-11% των ασθενών των εξωτερικών ιατρείων, ενώ η υπονατριαιμία που οφείλεται σε πολλαπλά αίτια σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Αν και η κακή έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται στο υποκείμενο νόσημα, αυτή καθ' εαυτή η υπονατριαιμία σχετίζεται με κακή έκβαση, ανεξάρτητα από τη συννοσηρότητα. Επίσης, προοδευτικά γίνεται εμφανές ότι

ακόμη και οι ασθενείς με ήπια υπονατριαιμία, η οποία ιστορικά θεωρούνταν «αθώα», συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα, συγκριτικά με ομάδες ασθενών με  $\text{Na}^+$  ορού εντός των φυσιολογικών ορίων.

Νεότερα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση της υπονατριαιμίας και την αυξημένη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα καθώς και την παράταση του χρόνου νοσηλείας σε διάφορες ομάδες ασθενών δημοσιεύονται με ολοένα μεγαλύτερη συχνότητα. Η επίπτωση της υπονατριαιμίας στη χρονική διάρκεια καθώς και στο συνολικό κόστος νοσηλείας αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Σε μία μετα-ανάλυση 757.763 ασθενών με υπονατριαιμία, ο χρόνος νοσηλείας τους ήταν σημαντικά μεγαλύτερος συγκριτικά με ασθενείς χωρίς υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Επίσης οι ασθενείς με υπονατριαιμία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο (μέσο διάστημα παρακολούθησης 72 ημέρες). Αναφορικά με το κόστος νοσηλείας, αυτό φάνηκε να αυξάνει κατά 3.000 δολάρια ΗΠΑ στους ασθενείς με υπονατριαιμία και σε ετήσια βάση το κόστος θεραπείας ασθενών με υπονατριαιμία είναι συγκρίσιμο με το αντίστοιχο αυτών με των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (\$10.636 έναντι \$13.700). Παρόμοια είναι και τα στοιχεία που προέρχονται από το Ισπανικό Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Καθώς ο όγκος των δεδομένων αυξάνει, η ανάγκη για αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας γίνεται εμφανής. Όπως είναι αναμενόμενο, οι κλινικοί γιατροί ανατρέχουν στις συστάσεις των ειδικών στον συγκεκριμένο τομέα, ώστε να κατευθυνθούν στη διάγνωση και στην ενδεδειγμένη θεραπεία. Από το 2004 έως το 2014, δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες και κείμενα κοινής συναίνεσης ειδικών για την υπονατριαιμία από 10 οργανισμούς, κάτι που δηλώνει το αυξημένο ενδιαφέρον για τη διάγνωση και τη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας. Πιο συγκεκριμένα, 8 από τις 10 δημοσιεύσεις προήλθαν από οργανισμούς σε εθνικό επίπεδο (Ολλανδία, Ην. Βασίλειο, Β. Ιρλανδία, Ισπανία, Ην. Πολιτείες, Αυστραλία) και δύο από Διεθνείς ομάδες εργασίας. Έξι ομάδες εργάστηκαν με βάση τη συστηματική ανασκόπηση των στοιχείων, μόλις δύο χρησιμοποίησαν κλίμακα ταξινόμησης των συστάσεών τους και μία αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς. Οι τρεις ομάδες συμπεριέλαβαν μόνο τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ οι υπόλοιπες 7 κάλυψαν και τη διάγνωση της υπονατριαιμίας.

## 2. Ταξινόμηση-Αίτια-Διάγνωση-Διαφορική διάγνωση υπονατριαιμίας

Η διαταραχή της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  ορού συνήθως σημαίνει και διαταραχή του ισοζυγίου του ύδατος. Στις κατευθυντήριες οδηγίες για την υπονατριαιμία από το European Renal Best Practice (ERBP), αυτή διακρίνεται με βάση τα *επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού* σε ήπια ( $\text{Na}^+=130-135 \text{ mEq/L}$ ), μέτρια ( $\text{Na}^+=125-129 \text{ mEq/L}$ ) και σοβαρή ( $\text{Na}^+<125 \text{ mEq/L}$ ) και σύμφωνα με τον *χρόνο εγκατάστασης* σε οξεία ή χρόνια (< ή > από 48 ώρες αντίστοιχα). Επίσης, η υπονατριαιμία με βάση την *τονικότητα του πλάσματος* διακρίνεται σε μη υπότονη (ισότονη και υπέρτονη) και υπότονη, η οποία αφορά και το 95% σχεδόν των περιπτώσεων, καθώς και σε υπογκαιμική, ευογκαιμική και υπερογκαιμική ανάλογα με την *κατάσταση όγκου του οργανισμού*.

Η πολυφωνία που επικρατεί ως προς τα διαγνωστικά κριτήρια, τον χρόνο και τον τρόπο της θεραπευτικής παρέμβασης της υπονατριαιμίας, εξηγείται εν μέρει από τα πολυάριθμα αίτια που οδηγούν σε υπονατριαιμία. Η διάγνωση της υπονατριαιμίας τίθεται από την χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, μετά τον αποκλεισμό της ψευδοϋπονατριαιμίας.

### 2.1. Ψευδοϋπονατριαιμία

Η αύξηση της μη υδατικής-άνυδρης φάσης του πλάσματος, όπως συμβαίνει στην υπερτριγλυκεριδαιμία ή στην υπέρπρωτεϊναιμία, οδηγεί ψευδώς στη μέτρηση χαμηλής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, όταν οι τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται βασίζονται στην αραίωση του πλάσματος. Στις περιπτώσεις αυτές η ωσμωτική πίεση ( $\Omega\text{Π}$ ) του πλάσματος είναι φυσιολογική, ενώ υπάρχει αυξημένο ωσμωτικό χάσμα ( $>5-10 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ) ( $\Omega\text{σμωτικό χάσμα}=\text{Μετρούμενη } \Omega\text{Π}-\text{Υπολογιζόμενη } \Omega\text{Π}$ ). Στις περιπτώσεις της υπερλιπιδαιμίας ή υπερπρωτεϊναιμίας τα  $\text{mEq}$  μείωσης  $\text{Na}^+$  του ορού υπολογίζονται από τους παρακάτω τύπους:

$$\text{mEq μείωσης } \text{Na}^+ \text{ ορού}=\text{Ολικά λιπίδια (mg/dl)}\times 0,002$$

$$\text{mEq μείωσης } \text{Na}^+ \text{ ορού}=(\text{Λευκώματα ορού}-8)\times 0,25$$

## 2.2. Μη υπότονη υπονατριαιμία

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει ισότονη ή υπέρτονη υπονατριαιμία. Σε σταθερή κατάσταση η γλυκόζη μπορεί να διαπεράσει όλων των ειδών τις κυτταρικές μεμβράνες σχεδόν ελεύθερα, μία ιδιότητα που την καθιστά μη-δραστικό ωσμώλιο, αλλά σε καταστάσεις στις οποίες η συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος αυξάνεται σε πολύ υψηλά επίπεδα και συνυπάρχει διαταραχή της κυτταρικής επαναπρόσληψης (λ.χ. ανεπάρκεια ινσουλίνης), μετατρέπεται σε δραστικό ωσμώλιο που προσομοιάζει τη δράση της μαννιτόλης. Ο αυστηρός ορισμός του ορίου των τιμών της γλυκόζης πέραν των οποίων μετατρέπεται σε δραστικό ωσμώλιο, δεν είναι δυνατό να οριστεί καθώς εξαρτάται από το βαθμό διαταραχής της ελεύθερης κίνησης προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Αυτή η κατάσταση αποτελεί σημαντικό ζήτημα όταν η παρουσία υπεργλυκαιμίας συνοδεύεται από υπονατριαιμία, η οποία θα διορθωθεί παράλληλα με τη μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Υπάρχουν διάφοροι τύποι για την εκτίμηση των δραστικών ωσμωλίων, τα οποία προστίθενται στην κυκλοφορία σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας και προτείνεται η «διόρθωση» των τιμών του  $\text{Na}^+$  (λ.χ. αύξηση  $\text{Na}^+$  κατά 1,6-2,4 mEq/L για κάθε 100 mg/dl αύξησης των τιμών γλυκόζης πάνω από το 100). Ωστόσο, τέτοιου είδους υπολογισμοί απαιτούν μεγάλο αριθμό προϋποθέσεων, είναι εφαρμόσιμοι μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική σωματική κατανομή και είναι σε μεγάλο βαθμό ανακριβείς για νοσηλευόμενους ασθενείς.

Παρόλο που τα οργανικά μόρια όπως η ουρία (ή η αιθανόλη) συμβάλλουν στη συνολική ωσμωτικότητα, η ικανότητά τους να διέρχονται ελεύθερα από το σύνολο των κυτταρικών μεμβρανών καθιστά τη συμβολή τους στη διαμόρφωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος «αναποτελεσματική» και δεν επηρεάζουν τις διαμεμβρανικές μεταφορές. Για το λόγο αυτό η συνολική δεν ισούται με την «δραστική» ωσμωτικότητα του πλάσματος. Αντίθετα, ωσμωτικά δραστικές ουσίες όπως η μαννιτόλη (η οποία δεν διέρχεται των κυτταρικών μεμβρανών) μπορεί να προκαλέσει υπέρτονη υπονατριαιμία, προκαλώντας την μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν υπέρτονη υπονατριαιμία είναι η γλυκίνη (σε ουρολογικές και γυναικολογικές επεμβάσεις), η σουκρόζη και η μαλτόζη.

Οι παραπάνω καταστάσεις, ψευδοϋπονατριαιμίας και μη-υπότονης

υπονατριαιμίας, αφορούν την μειονότητα των περιπτώσεων υπονατριαιμίας αφού, όπως αναφέρθηκε, η υπότονη υπονατριαιμία συναντάται σε ποσοστό 95%.

### 2.3. Υπότονη υπονατριαιμία

Τα αίτια της υπότονης υπονατριαιμίας ανάλογα με την κατάσταση του όγκου του ασθενή αναγράφονται στον Πίνακα 1.

Υπογκαϊμία		Υπερογκαϊμία		Ευογκαϊμία
Νάτριο ούρων <30 mEq/L Εξωνεφρική απώλεια	Νάτριο ούρων >30 mEq/L Νεφρική απώλεια	Νάτριο ούρων <30 mEq/L	Νάτριο ούρων >30 mEq/L	Νάτριο ούρων >30 mEq/L
<b>Διάρροια</b>	Ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών	Νεφρωσικό σύνδρομο	Νεφρική ανεπάρκεια	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
<b>Έμετοι</b>	Διουρητικά	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια		Φάρμακα
<b>Εγκαύματα</b>	Νεφροπάθεια με απώλεια άλατος	Κίρρωση ήπατος		Πόνος
<b>Παγκρεατίτιδα</b>	Σύνδρομο απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας			Ναυτία
<b>Τραύμα</b>	Απώλεια διπτανθρακικών με τα ούρα			Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
				Υποθυρεοειδισμός

**Πίνακας 1:** Αίτια υπότονης υπονατριαιμίας

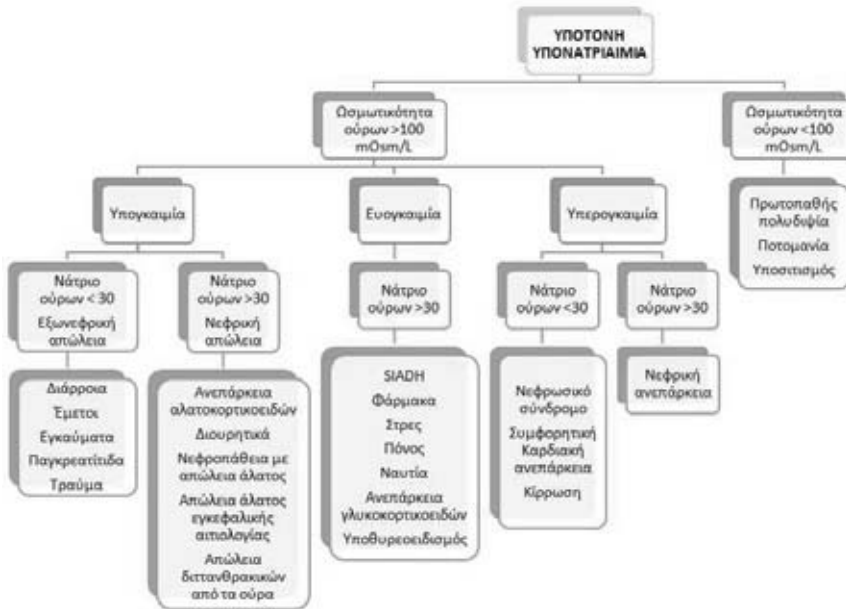
Η υποκείμενη αιτία της υπονατριαιμίας είναι, συνήθως, εμφανής μετά από ενδελεχή λήψη ιστορικού του ασθενή, τη φυσική εξέταση και διενέργεια ειδικών εξετάσεων στο αίμα και στα ούρα, κυρίως ΩΠ πλάσματος και ούρων και  $\text{Na}^+$  σε τυχαίο δείγμα ούρων (Πίν. 2, Εικ. 1). Η μέτρηση της βαζοπρεσίνης δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Το ατομικό ιστορικό του ασθενή θα πρέπει να εστιάζεται στην παρουσία συνυπαρχουσών νόσων, στη λήψη φαρμάκων και σε άλλες θεραπείες ή επεμβάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας. Επιπλέον, μία ενδελεχής κλινική εξέταση πρέπει να παρέχει εκτίμηση της κατάστασης όγκου του ασθενή. Η μείωση του εξωκυττάριου όγκου χαρακτηρίζεται από ορθοστατικές αλλα-

γές στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, μεγάλες διακυμάνσεις της πίεσης σφυγμού, χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση, καθώς και μειωμένη σπαργή δέρματος και ξηρότητα γλώσσας και βλεννογόνων. Αντίθετα, η διαστολή του εξωκυττάριου όγκου χαρακτηρίζεται από αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, πλευριτικές συλλογές, ασκίτη και περιφερικό οίδημα.

Ωσμωτική πίεση πλάσματος και ούρων
Na <sup>+</sup> ούρων και κλασματική απέκκριση Na <sup>+</sup> (FENa <sup>+</sup> ), Cl <sup>-</sup> ούρων
Γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, πρωτεΐνες, τριγλυκερίδια, ουρικό οξύ, K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ορού
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Κορτιζόλη και TSH ορού
Αέρια αίματος

**Πίνακας 2:** Εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας

Υπάρχουν καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται υπονατριαιμία παρά τη φυσιολογική αποβολή H<sub>2</sub>O και την επαρκώς κατασταλαμένη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), όπως στην πρωτοπαθή πολυδιψία, στην ποτομανία (αλκοολικοί, κυρίως πότες μπύρας) και στο σύνδρομο επανατοποθέτησης του ωσμωστάτη (reset osmostat). Στην πρωτοπαθή πολυδιψία παρατηρείται ένα μη φυσιολογικό ερέθισμα δίψας που οδηγεί σε αύξηση της λήψης νερού. Αυτό παρατηρείται συνήθως σε ψυχιατρικούς ασθενείς ή σπανιότερα, σε διηθητικές νόσους του υποθάλαμου, που διαταράσσουν το φυσιολογικό αίσθημα της δίψας. Η υπερβολική λήψη H<sub>2</sub>O υπερβαίνει την ικανότητα απέκκρισης των νεφρών παρά την ύπαρξη αραιωμένων ούρων στο μέγιστο βαθμό (U<sub>osm</sub><100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Το σύνδρομο επανατοποθέτησης του ωσμωστάτη είναι μία παραλλαγή του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) που χαρακτηρίζεται από επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη, δηλαδή οι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογικές απαντήσεις στις αλλαγές της ΩΠ, αλλά ο ουδός για την απελευθέρωση της ADH είναι μειωμένος. Έτσι, λοιπόν, το Na<sup>+</sup> στο πλάσμα είναι χαμηλό αλλά σταθερό (συνήθως, μεταξύ 125 και 130 mEq/L) και παρατηρείται σε υπογκαιμικές καταστάσεις, στην κύηση, στην ψύχωση και στην υποθρεψία.



**Εικόνα 1:** Αλγόριθμος διάγνωσης και ταξινόμησης της υπονατρίαμιας

Στη συνέχεια του κειμένου θα γίνει προσπάθεια παρουσίασης της διαφορικής διάγνωσης της υπότονης υπονατρίαμιας μεταξύ των παθολογικών καταστάσεων με αυξημένη ΩΠ ούρων ( $>100 \text{ mOsm/L H}_2\text{O}$ ) και με βάση την ταξινόμησή της ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενή. Είναι γεγονός ότι μεγάλος αριθμός διαφορετικών ιατρικών ειδικοτήτων καλούνται να αντιμετωπίσουν ενήλικες ασθενείς με υπονατρίαμια. Ενδεικτικά, πέρα από τον Παθολόγο, τον Χειρουργό και το Νεφρολόγο, οι γιατροί των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), οι Ενδοκρινολόγοι, οι γιατροί με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη Γηριατρική και οι Ογκολόγοι καλούνται συχνά να αντιμετωπίσουν περιστατικά ασθενών με υπονατρίαμια. Θα αναφερθούν οι σημαντικότερες παθολογικές καταστάσεις σε σχέση με την εμφάνιση της υπονατρίαμιας, καθώς η πλήρης περιγραφή και διαγνωστική προσέγγιση της κάθε μιας από αυτές ξεφεύγει από τους σκοπούς του παρόντος κειμένου.

### 2.3.1. Ευογκαιμικές καταστάσεις

#### 2.3.1.1. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Το SIADH, είναι η συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας υπεύθυνο σχεδόν για το 50% των χρόνιων υπονατριαιμιών και τα αίτιά του είναι πολλαπλά (Πίν. 3).

Νεοπλάσματα	Νευρολογικοί νόσοι	Φάρμακα
Ca πνευμόνων, παγκρέατος, κύστεως, προστάτη	Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα	Βαζοπρεσσίνη
Λευχαιμία, λέμφωμα	Όγκοι εγκεφάλου Υπαραχνοειδής αιμορραγία	Ωκυτοκίνη
Σάρκωμα, θύμωμα, Μεσοθηλίωμα	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	Χλωροπροπαμίδη
	Δυσλειτουργία υπόφυσης	Καρβαμαζεπίνη
	Σύνδρομο Gullain-Barre	Θειαζίδες
Νοσήματα πνευμόνων	Διάφορα	Αναστολείς MAO
Πνευμονία, Φυματίωση Αναπνευστική ανεπάρκεια	Μετεγχειρητική περίοδος	Αναστολείς υποδοχέων σεροτονίνης
Πνευμοθώρακας	Τραύμα, πόνος, stress	Αντικαταθλιπτικά
	Οξεία ψύχωση	Κυκλοφωσφαμίδη
	AIDS	Νικοτίνη, MDMA (έκσταση)

**Πίνακας 3: Αίτια SIADH**

Η έκκριση ADH προκύπτει με δύο τρόπους παρά την χαμηλή ΩΠ, λόγω απορρύθμισης των κυττάρων που την εκκρίνουν (νεοπλάσματα) και σε περιπτώσεις όπου οι ογκοϋποδοχείς αντιλαμβάνονται τη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου (υπογκαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια).

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του SIADH σε ασθενή με υπονατριαιμία είναι απαραίτητο να πληρούνται κάποια κριτήρια:

- ευογκαιμία,
- φυσιολογική νεφρική λειτουργία,
- απουσία υποθυρεοειδισμού ή/και φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας,
- χαμηλή ΩΠ πλάσματος (<270 mOsm/L H<sub>2</sub>O),
- αυξημένη ΩΠ ούρων (>100 mOsm/L H<sub>2</sub>O) και
- αυξημένο Na<sup>+</sup> ούρων (>30 mEq/L).



Επίσης, η δοκιμασία φόρτισης με  $H_2O$  είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του SIADH. Παθολογική δοκιμασία στους ασθενείς με SIADH σημαίνει αδυναμία αποβολής >80% του  $H_2O$  που χορηγείται με ρυθμό 20 ml/kgΣΒ σε διάστημα τεσσάρων ωρών ή/και αδυναμία επίτευξης ΩΠ ούρων (<100 mOsm/L  $H_2O$ ). Στους υπόλοιπους ασθενείς με υπονατριαιμία, η χορήγηση  $H_2O$  καταστέλλει τελείως την παραγωγή ADH, με αποτέλεσμα την παραγωγή αραιωμένων ουρών (ΩΠ ούρων <100 mOsm/L  $H_2O$ ). Η χαρακτηριστική υπερυδάτωση στο SIADH προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα την απώλεια μεγάλων ποσοτήτων  $Na^+$  στα ούρα. Η συγκέντρωση του  $Na^+$ , του ουρικού οξέος και της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι χαμηλές, ενώ η συγκέντρωση του  $K^+$  συνήθως φυσιολογική.

**Λοιμώξεις: Πνευμονία και μηνιγγίτιδα** Η συσχέτιση της υπονατριαιμίας και της πνευμονίας είναι γνωστή, αλλά ο μηχανισμός πρόκλησης SIADH δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Από τα διάφορα αίτια, η legionella pn. σχετίζεται συχνότερα με υπονατριαιμία συγκριτικά με άλλους τύπους πνευμονίας της κοινότητας.

Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή της μικροβιακής μηνιγγίτιδας και μπορεί να εκδηλωθεί ως αποτέλεσμα SIADH, αλλά και στα πλαίσια του συνδρόμου απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας ή χορήγησης υπότονων υγρών, στα πλαίσια διαταραγμένης απέκκρισης ύδατος από τους νεφρούς, καθώς και σε ασθενείς με χαμηλό δραστικό όγκο. Τα παθογόνα που προκαλούν υπονατριαιμία με μεγαλύτερη συχνότητα είναι η *Listeria meningitis*, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και ο στρεπτόκοκκος ομάδας A.

**Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις** Έχειδειχτεί ότι η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή μετά από μία τραυματική κάκωση του εγκεφάλου. Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς για την εκδήλωση υπονατριαιμίας είναι η SIADH, ο υπούποφουσισμός και το σύνδρομο απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας. Σε μία αναδρομική μελέτη 298 ασθενών με τραυματική κάκωση εγκεφάλου, 50 ασθενείς (16,8%) παρουσίασαν υπονατριαιμία κατά τη νοσηλεία τους. Αυτή ήταν συχνή σε ασθενείς με θλάση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, οξύ και χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα και οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε άποιο διαβήτη.

**Δυσλειτουργία υπόφυσης** Οι όγκοι της υπόφυσης μπορεί να προκαλέσουν εκσεσημασμένη έκκριση βαζοπρεσσίνης (AVP), η οποία οδηγεί σε

SIADH παρά τη φυσιολογική λειτουργία της πρόσθιας υπόφυσης. Αν και τα περιστατικά που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι λίγα, δεν παρουσιάζουν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος και των επινεφριδίων. Η υπονατριαιμία, η οποία παρουσιάζεται σε ασθενείς με υποϋποφυσισμό σπανίως είναι βαριά και συνήθως μιμείται τα εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια του SIADH. Ωστόσο, οι εργαστηριακές εξετάσεις θα αποκαλύψουν υποϋποφυσισμό. Η υπονατριαιμία συνήθως διορθώνεται πλήρως μετά την αναπλήρωση κορτικοειδών και θυροξίνης. Τέτοια μορφή υποϋποφυσισμού μπορεί να σχετίζεται με πρωτοπαθή όγκο της υπόφυσης ή άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με νεοπλασίες, όπως το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Ph +) στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Οι μεταστάσεις μπορούν επίσης να επάγουν μία κατάσταση υποϋποφυσισμού και συνεπώς SIADH. Υπάρχουν δημοσιευμένα περιστατικά σχετικά, που περιλαμβάνουν απομακρυσμένες μεταστάσεις από αδενοκυστικό καρκίνωμα της παρωτίδας και μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίες εκδηλώνονται με έλλειμμα οπτικών πεδίων, υπονατριαιμία και πανυποϋποφυσισμό.

**Κρανιοφαρυγγίωμα** Από τους όγκους του εγκεφάλου, τα κρανιοφαρυγγιώματα, κατά τη μετεγχειρητική φάση, επάγουν ένα κλασικό τριφασικό μοτίβο ενδογενούς έκκρισης AVP:

- μία αρχική φάση συμπτωματικού άπιοιου διαβήτη, η οποία παρουσιάζεται 24 ώρες μετά το χειρουργείο,
- μία φάση απρόσφορης έκκρισης AVP, η οποία προκαλεί την υπονατριαιμία και
- μία φάση επαναφοράς του άπιοιου διαβήτη, η οποία παρατηρείται έως και 2 εβδομάδες μετά.

Τέτοια συμβάματα μπορεί να επιπλακούν περαιτέρω με απώλεια άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας και διαταραχές του αισθήματος δίψας. Να σημειωθεί ότι μία τριφασική απόκριση μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χειρουργική εκτομή ή υποφυσεκτομή, λόγω παθολογίας εντός ή κάτωθεν του τουρκικού επιπέδου και δεν αποτελεί αποκλειστική εκδήλωση του κρανιοφαρυγγιώματος, αν και στην τελευταία περίπτωση παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα ο άπιοις διαβήτης.

**Παρανεοπλασματική παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης** Σε μία μειοψηφία ασθενών με όγκο, αναπτύσσονται σημεία και συμπτώματα τα οποία δεν μπορούν να εξηγηθούν με βάση την ύπαρξη μιας μάζας (ή των

μεταστάσεων αυτής), ούτε από την παραγωγή μιας ορμόνης, η οποία φυσιολογικά σχετίζεται με τον τύπο του ιστού από τον οποίο προέρχεται ο όγκος. Αυτά τα σύνθετα συμπτώματα είναι γνωστά ως παρανεοπλασματικά σύνδρομα και μπορεί να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία μέσω έκτοπης παραγωγής ADH. Πλέον, η ανοσοδραστική AVP έχειδειχτεί ότι ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα ασθενών με βρογχογενή καρκίνο, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού. Ορισμένοι όγκοι μπορούν πράγματι να επάγουν την παραγωγή πολλαπλών ορμονών και την κλινική και εργαστηριακή εικόνα, τόσο των συνδρόμων έκτοπης έκκρισης αδρενοκορτικοτροπίνης, όσο και ADH. Η πλειονότητα των όγκων που προκαλούν τέτοια εικόνα αφορούν το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα σε ποσοστό που φτάνει το 70%.

**Φαρμακευτικής αιτιολογίας SIADH** Για τη διάγνωση του συνδρόμου σ' αυτή την περίπτωση σημείο κλειδί κατέχει το ιστορικό. Διάφορα φάρμακα προκαλούν υπονατριαιμία μέσω του SIADH (Πίν. 3).

Οι θειαζίδες δρουν στο φλοιό, στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και δεν εμπλέκονται στη λειτουργία του μυελού ή την κατακράτηση  $H_2O$  που προκαλείται από την ADH. Επιπλέον, *in vitro* δεδομένα δείχνουν ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την διαπερατότητα και την επαναρρόφηση του  $H_2O$  στα αθροιστικά σωληνάρια, αποτέλεσμα που είναι ανεξάρτητο από την ADH. Εκτός από την κατακράτηση  $H_2O$ , ο συνδυασμός αυξημένης απέκκρισης  $Na^+$  και  $K^+$  (λόγω του διουρητικού) και η ενισχυμένη επαναρρόφηση του  $H_2O$  (λόγω ADH) μπορεί να οδηγήσει στην αποβολή των ούρων με συγκέντρωση  $Na^+$  και  $K^+$  υψηλότερη από εκείνη του πλάσματος. Η απώλεια αυτών των ούρων μπορεί να προάγει άμεσα την ανάπτυξη υπονατριαιμίας ανεξάρτητα από το βαθμό πρόσληψης  $H_2O$ . Οι ασθενείς που εμφανίζουν υπονατριαιμία από θειαζίδες συνήθως έχουν τάση για αυξημένη πρόσληψη  $H_2O$  (πολυδιψία) και μειωμένη νεφρική ικανότητα αποβολής του. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπονατριαιμίας από θειαζίδες είναι η προχωρημένη ηλικία, το θήλυ φύλο, η μειωμένη μάζα σώματος και η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ουσιών που παρεμβαίνουν στην αποβολή  $H_2O$ .

Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χλωροπροπαμίδη, υπογλυκαιμικός παράγοντας χορηγούμενος από το στόμα, που ανήκει στην ομάδα των σουλφονουλουριών, μπορεί να αυξήσει την ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων, τόσο με την αύξηση της επαναρρόφησης  $NaCl$  στην αγκύλη

του Henle, όσο και αυξάνοντας την διαπερατότητα των αθροιστικών σωληναρίων στο H<sub>2</sub>O. Το τελευταίο μπορεί να μεσολαβείται από έναν αυξημένο αριθμό υποδοχέων ADH αθροιστικών σωληναρίων. Η καρβαμαζεπίνη (αντιεπιληπτικό) δρα επίσης τουλάχιστον εν μέρει αυξάνοντας την ευαισθησία στην ADH.

Από τα αντικαταθλιπτικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) είναι πιθανά τα φάρμακα που συχνότερα προκαλούν την απελευθέρωση ADH και SIADH, χωρίς ο μηχανισμός να είναι γνωστός. Η ακριβής επίπτωση και συχνότητα εμφάνισης είναι δύσκολο να προσδιοριστούν λόγω συνυπαρχόντων παραγόντων που περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων ουσιών και τα συνοδά νοσήματα. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας υπό αγωγή με SSRI αυξάνει με την ηλικία, το θήλυ φύλο, το ιστορικό υπονατριαιμίας κατά το παρελθόν και τη συγχρόνηση ουσιών που μπορεί να προκαλέσουν υπονατριαιμία. Στους περισσότερους ασθενείς τα επίπεδα Na<sup>+</sup> στον ορό αποκαθίστανται μετά από μερικές ημέρες έως εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας.

Αντινεοπλασματικοί παράγοντες όπως η βινκριστίνη, η βινπλαστίνη και η κυκλοφωσφαμίδη είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία. Ο μηχανισμός φαίνεται να πυροδοτείται λόγω κυτταροτοξικότητας, η οποία αφορά τους παρακοιλιακούς και παραορτικούς νευρώνες. Η ναυτία που συχνά προκαλούν μπορεί να επιδεινώσει τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας

### **2.3.1.2. Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών**

Οι ασθενείς με έλλειμμα γλυκοκορτικοειδών αναπτύσσουν υπονατριαιμία. Είναι σημαντικό η κατάσταση αυτή να διαχωρίζεται από την ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών και τη συνδυαστική ανεπάρκεια αλατο- γλυκο-κορτικοειδών. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών, ο εξωκυττάριος όγκος και ο δραστηκός αρτηριακός όγκος είναι μειωμένοι. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων και στην έκκριση AVP, καθώς και στη μείωση του αποδιδόμενου διηθήματος στα άπω τμήματα του νεφρώνα που ελέγχουν την αραίωση. Κατά την μεμονωμένη ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών οι ασθενείς είναι ευογκαιμικοί. Αν και υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης μεμονωμένης ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών σε νοσήματα των επινεφριδίων, οι περισσότερες από τις νόσους των επινεφριδίων προκαλούν απώλεια της λειτουργίας των αλατοκορτικοειδών και των γλυκοκορτι-

κοειδών. Έτσι η ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών όταν δεν συνυπάρχει ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών, συνήθως οφείλεται σε νόσους της υπόφυσης. Η βαριά υπονατριαιμία μπορεί να αποτελεί την αρχική εκδήλωση της παρουσίας μη διαγνωσμένου υποϋποφυσισμού.

Έχειδειχτεί από μελέτες ότι τα επίπεδα της AVP σε ασθενείς με ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών αυξάνονται κατά πολύ, ανεξάρτητα από την ωσμωτικότητα του πλάσματος και ότι η θεραπεία με υδροκορτιζόνη αποκαθιστά τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα AVP και στην ωσμωτικότητα του πλάσματος.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανώμαλη έκκριση AVP κατά την ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών έχουν αποτελέσει αντικείμενο προσοχής. Αρχικά θεωρήθηκε ότι το ερέθισμα για την έκκριση AVP προέρχονταν από αιμοδυναμικές διαταραχές. Τα γλυκοκορτικοειδή όπως είναι γνωστό έχουν θετική ινότροπη δράση. Το κύριο πρόβλημα με τη θεωρία αυτή είναι ότι θα ήταν αναμενόμενο οι ασθενείς με ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών να έχουν την κλινική εικόνα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν η αρνητική ινότροπος δράση είναι αρκετή ώστε να αυξήσει την απελευθέρωση AVP, θα ήταν επίσης αρκετή ώστε να οδηγήσει και σε άλλες εκδηλώσεις λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής. Ωστόσο, οι ασθενείς με ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών είναι ευογκαιμικοί.

Η AVP μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση αλατοκορτικοτροπίνης από την αδενούποφυση. Αυτή η δράση δεν είναι ανεξάρτητη από την παρουσία corticotrophin releasing factor (CRF), αλλά σε συνέργεια με αυτόν. Ο CRF συντίθεται στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και κατόπιν μεταφέρεται με νευράξονες, ώστε να απελευθερωθεί στην υποθάλαμο-υποφυσιακή κυκλοφορία. Αν και η AVP και ο CRF συντίθενται στους παρακοιλιακούς πυρήνες, οι νευρώνες που αναλαμβάνουν τη μεταφορά τους, ελέγχονται από διαφορετικά ερεθίσματα. Οι νευράξονες που διαμεσολαβούν την απελευθέρωση της AVP στη συστηματική κυκλοφορία απαντούν σε αλλαγές της ωσμωτικότητας του πλάσματος και του όγκου αίματος.

#### **2.3.1.3. Υποθυρεοειδισμός**

Υπονατριαιμία αναφέρεται σε έως και 10% των υποθυρεοειδικών ασθενών και συνήθως εκδηλώνεται με ήπια και σπάνια με σοβαρά συμπτώμα-

τα. Σε καταστάσεις υπερυδάτωσης οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό έχουν επηρεασμένη ικανότητα αποβολής ελευθέρου  $H_2O$  και δεν καταφέρνουν να πετύχουν τη μέγιστη αραιωτική ικανότητα των ούρων. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές διαφορετικές θεωρίες σχετικά με το μηχανισμό εμφάνισης. Ο επικρατέστερος μηχανισμός είναι διαμέσου των αυξημένων επιπέδων AVP, η οποία απελευθερώνεται μέσω ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής.

Σε βαρύτερες περιπτώσεις, όπως το μυξοίδημα, η συσσώρευση βλενοπολυσακχαρίδων στο διάμεσο ιστό οδηγεί στην κατακράτηση  $H_2O$  και σε μειωμένο δραστικό αρτηριακό όγκο, ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί στην διαμεσολαβούμενη από AVP κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία. Υπό αυτές τις συνθήκες η αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι χαμηλή λόγω ελαττωμένου ενδαγγειακού όγκου και καρδιαγγειακής κατάρριψης. Η υπόταση μπορεί να ανθίσταται στη χορήγηση βαζοπρεσίνης, εάν δεν συνοδεύεται από θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών. Η καρδιακή παροχή και ο όγκος παλμού είναι χαμηλά. Σταδιακά διαταράσσεται η αποβολή ύδατος ως αποτέλεσμα αύξησης της AVP μέσω τασεοϋποδοχέων παράλληλα με την ελαττωμένη απόδοση διηθήματος στον άπω νεφρώνα.

### **2.3.2. Υπογκαιμικές καταστάσεις**

Οι ασθενείς με υπονατριαιμία που εμφανίζονται με συμπτώματα και σημεία υπογκαιμίας έχουν, είτε εξωνεφρικές, είτε νεφρικές απώλειες υγρών.

#### **2.3.2.1. Εξωνεφρικές απώλειες**

Στους ασθενείς με εξωνεφρικές απώλειες υγρών το  $Na^+$  ούρων είναι  $<30$  mEq/L, όπως συμβαίνει στην απώλεια υγρών από το έντερο (λ.χ. διάρροια) ή μετακίνηση του υγρού στον «τρίτο χώρο» (λ.χ. παγκρεατίτιδα). Στην περίπτωση ασθενή με εμέτους και μεταβολική αλκάλωση μπορεί το  $Na^+$  των ούρων να είναι  $>30$  mEq/L, αλλά το  $Cl^-$  των ούρων είναι  $<25$  mEq/L). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν και υποκαλιαιμία, σε μεγάλη απώλεια υγρών ή/και αυξημένη τιμή ουρίας στον ορό, εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης.

#### **2.3.2.2. Νεφρικές απώλειες**

Στους ασθενείς με υπονατριαιμία και νεφρικές απώλειες  $\text{Na}^+$ , το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{Cl}^-$  των ούρων είναι  $>30\text{-}40\text{ mEq/L}$  και συνήθως συμβαίνει σ'αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά, θειαζιδικά στην πρόσφατη περίοδο μετά την έναρξη της θεραπείας και σε νεφροπάθεια με απώλεια άλατος. Άλλες σπανιότερες καταστάσεις με νεφρικές απώλειες είναι η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια και το σύνδρομο απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας.

**Πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison)** Κατά την πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η υπονατριαιμία εξηγείται εν μέρει από την απουσία έκκρισης αλατοκορτικοειδών, η οποία οδηγεί στην απώλεια  $\text{Na}^+$  στα ούρα. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών αυτή καθαυτή διαταράσσει την ικανότητα αποβολής του πλεονάζοντος όγκου. Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού αυξημένης έκκρισης AVP και μεταβολών στη νεφρική απάντηση και μπορεί να έχει καθυστερημένη έναρξη και να περιορίζει περαιτέρω την έκκριση  $\text{H}_2\text{O}$ . Σε πειραματικά μοντέλα μετά από επινεφριδεκτομή, αυξάνει η έκφραση του mRNA της AVP από τον υποθάλαμο και τα επίπεδα της AVP παραμένουν δυσανάλογα υψηλά, αλλά εντός των «φυσιολογικών» ορίων παρά την υποωσμωτικότητα. Τα ανώμαλα υψηλά επίπεδα AVP ομαλοποιούνται μετά τη χορήγηση υδροκορτιζόνης.

**Σύνδρομο απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας** Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στα πλαίσια νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος και συχνά αποδίδεται σε SIADH. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία παράλληλα με δυσανάλογα συμπυκνωμένα ούρα και ενδείξεις φυσιολογικού ή ελαφρά εκπυκνωμένου ενδαγγειακού όγκου. Σε αντίθεση, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών με ενδοκράνιες παθήσεις οι οποίοι αναπτύσσουν υπονατριαιμία με παρόμοια χαρακτηριστικά, αλλά διαφέρουν στο ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν κλινικά σημεία συστολής του εξωκυττάρου όγκου. Αυτής της μορφής η υπονατριαιμία προκαλείται από εκσεσημασμένη νεφρική απέκκριση  $\text{Na}^+$  που προκύπτει από μία διαδικασία η οποία διαμεσολαβείται από κεντρικούς μηχανισμούς και ονομάζεται απώλεια άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας. Η διάκριση αυτών των δύο διαταραχών είναι αξιοσημείωτης κλινικής σημασίας με δεδομένη την σαφώς διαφορετική αντιμετώπισή τους. Η στένωση ύδατος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στο SIADH, ενώ η αντιμετώ-

πιση της απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας εμπεριέχει επιθετική αναπλήρωση  $\text{Na}^+$  και όγκου.

Η πραγματική ύπαρξη του συνδρόμου απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας. Ερευνητές υποστηρίζουν ότι πρόκειται για SIADH, με την αναφερόμενη απώλεια άλατος να προκαλείται από κακή εκτίμηση του συνολικού όγκου. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, οι περισσότεροι από τους ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με απώλεια άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας, πιθανά απεκκρίνουν φυσιολογικά την περίσσεια άλατος, είτε λόγω μειωμένης φλεβικής χωρητικότητας, η οποία προκαλείται από αγγειόσπασμο μέσω κατεχολαμινών ή λόγω έκπτυξης όγκου με ενδοφλέβια υγρά. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία διατρέχουν κίνδυνο σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων, ο οποίος θεωρείται ότι πυροδοτείται από μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος. Συνεπώς, στους ασθενείς χορηγούνται μεγάλοι όγκοι ισότονου ορού  $\text{NaCl}$ . Εάν η έκπτυξη όγκου επάγονταν από τη χορήγηση ορού  $\text{NaCl}$ , η αυξημένη απέκκριση  $\text{Na}^+$  δεν θα αποτελούσε ένδειξη απώλειας άλατος.

Για να τεθεί η διάγνωση της απώλειας άλατος, απαιτούνται ενδείξεις απρόσφορης απώλειας άλατος και μειωμένου δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος. Στη βιβλιογραφία, η διάγνωση της απώλειας άλατος στηρίζεται σε πολλά κριτήρια ως προς την συστολή όγκου, όπως στον άμεσο προσδιορισμό του όγκου αίματος και πλάσματος, σε κλινικές ενδείξεις, στα επίπεδα AVP πλάσματος και νατριουρητικών πεπτιδίων και στην απάντηση στη θεραπεία.

### 2.3.3. Υπερογκαιμικές καταστάσεις

**Νεφρική ανεπάρκεια** Η σχετική ικανότητα αποβολής ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$  (αποβολή ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}/\text{GFR}$ ) δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική νόσο και διατηρείται συνήθως φυσιολογική συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στον ορό.

Αντίθετα, σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, η ελάχιστη  $\Omega\text{P}$  των ούρων ανέρχεται σε 200-250 mOsm/L  $\text{H}_2\text{O}$  παρά την κατάλληλη καταστολή της ADH. Η ωσμωτική διούρηση που προκαλείται από την αυξημένη αποβολή διαλυτών ουσιών ανά λειτουργούντα νεφρώνα θεωρείται υπεύθυνη για την αδυναμία αραιώσεως των ούρων.

Η μειωμένη ικανότητα αποβολής του ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$  στην προχωρη-



μένη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει στη κατακράτηση του προσλαμβανόμενου  $H_2O$  και στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας. Αν και η κατακράτηση  $H_2O$  θα μειώσει επίσης την ωσμωτικότητα του ορού, αυτό θα αντισταθμιστεί τουλάχιστον εν μέρει από την αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος (BUN). Ως αποτέλεσμα, η μετρούμενη ωσμωτικότητα του ορού μπορεί να είναι φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη. Ωστόσο, υπάρχει μία διαφορά μεταξύ της μετρούμενης και της πραγματικής ωσμωτικότητας του ορού. Παρόλο που η ουρία συμβάλλει στη συνολική ωσμωτικότητα, η ικανότητά της να διέρχεται ελεύθερα από το σύνολο των κυτταρικών μεμβρανών, καθιστά τη συμβολή της στη διαμόρφωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος «αναποτελεσματική» και δεν επηρεάζει τις διαμεμβρανικές μεταφορές. Για το λόγο αυτό η συνολική δεν ισούται με την «δραστική» ωσμωτικότητα του πλάσματος ( $\Delta\Omega\Gamma$ ). Έτσι, οι ασθενείς με υπονατριαιμία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν χαμηλή  $\Delta\Omega\Gamma$ , η οποία γίνεται εμφανής εάν η μετρούμενη  $\Delta\Omega\Gamma$  διορθωθεί για την επίδραση της ουρίας:

$$\text{Διορθωμένη } \Delta\Omega\Gamma = \text{Μετρούμενη } \Delta\Omega\Gamma - \text{Ουρία ορού}$$

**Καρδιακή ανεπάρκεια** Η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με χαμηλή πλήρωση του αρτηριακού δικτύου, η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση του νευρο-ορμονικού άξονα διαμέσου των τασεοϋποδοχέων του αορτικού τόξου. Αυτή η χαμηλή πλήρωση προκαλείται από χαμηλή καρδιακή παροχή στην καρδιακή ανεπάρκεια, με χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και στη μείωση των αγγειακών αντιστάσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παράλληλα με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί στην κατακράτηση άλατος, ενώ η αύξηση της AVP σχετίζεται με την κατακράτηση  $H_2O$  και την υπονατριαιμία.

Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή της αριστεράς καρδιακής ανεπάρκειας και πολλές μελέτες έδειξαν ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας. Ένας παρόμοιος συσχετισμός ανάμεσα στη μειωμένη επιβίωση και την υπονατριαιμία υπάρχει στους ασθενείς με προχωρημένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπονατριαιμία έχουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσων νευρο-ορμονών (κατεχολαμίνες, ρενίνη, αγγειοτεν-

σίνη-II, αλδοστερόνη και AVP), συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  και είναι πιο επιρρεπείς στην εκδήλωση προνεφρικής αζωθαιμίας.

**Κίρρωση ήπατος** Η ηπατική κίρρωση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο δραστικό αρτηριακό όγκο αίματος και ενεργοποίηση νευρο-ορμονικών μηχανισμών. Η μείωση του δραστικού όγκου επέρχεται από την αγγειοδιαστολή στη σπλαχνική κυκλοφορία και οδηγεί στη μη-ωσμωτική διέγερση της απελευθέρωσης AVP διαμέσου τασεούποδοχέων και στη μειωμένη ικανότητα απέκκρισης  $\text{H}_2\text{O}$  άνευ ηλεκτρολυτών. Η μειωμένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα, λόγω του ελαττωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της αυξημένης επαναρόφησης  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο, συμβάλλουν στην προδιάθεση των κίρρωτικών ασθενών στην υπονατριαιμία.

#### **2.4. Υπονατριαιμία στον χειρουργικό ασθενή**

Η συνηθέστερη διαταραχή στους χειρουργικούς ασθενείς είναι η υπότονη υπονατριαιμία. Η εκτίμηση της ενυδάτωσης του ασθενή και του ενδοαγγειακού όγκου είναι πολύ σημαντική σ' αυτή τη διαταραχή, αφού και οι τρεις καταστάσεις υπογκαιμία, ευογκαιμία ή υπερογκαιμία μπορούν κάτω από διαφορετικές συνθήκες να συμβούν. Στην υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου και διάμεσου χώρου και σύμπτυξη του όγκου του πλάσματος, με συνέπεια την έκκριση ADH. Συνήθη αίτια αυτής της διαταραχής αποτελούν η σήψη, η συστηματική αναφυλαξία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια). Οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να προϋπάρχουν (λ.χ. κίρρωση) ή να εμφανιστούν ως επιπλοκή στο χειρουργημένο ασθενή (λ.χ. οξεία νεφρική ανεπάρκεια), ενώ η βαρύτητα της διαταραχής μπορεί να επιδεινωθεί από τη σύγχρονη αυξημένη χορήγηση υπότονων διαλυμάτων.

Η ευογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία συνήθως οφείλεται στο SIADH που παρατηρείται στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση. Τα επίπεδα AVP διατηρούνται υψηλά για αρκετές ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, μέσω μηχανισμών διαμεσολαβούμενων από τασεούποδοχείς. Επίσης, ο μετεγχειρητικός πόνος, το στρες, η ναυτία και η χορήγηση μορφίνης μπορεί να επιτείνουν την έκκριση AVP. Η διάγνωση του επιβεβαιώνεται από την παρουσία αυξημένης ωσμωτικότητας

των ούρων (>100 mOsm/L H<sub>2</sub>O) και το υψηλό Na<sup>+</sup> ούρων (>30 mEq/L) και θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (υποκαλιαιμία). Η υπογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία αποτελεί την συνηθέστερη μορφή υπονατριαιμίας στους χειρουργημένους ασθενείς. Αυτοί παρουσιάζουν από ήπια έως σημαντική μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος, που οφείλεται στην παρατεταμένη προεγχειρητική νηστεία σε συνδυασμό με τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική απώλεια αίματος και υγρών στον τρίτο χώρο. Εάν η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στα ούρα είναι υψηλότερη από 30 mEq/L, τότε το έλλειμμα Na<sup>+</sup> οφείλεται σε νεφρικές απώλειες (εκσεσημασμένη διούρηση, νατριούρηση κεντρικής αιτιολογίας, νεφροπάθεια με απώλεια Na<sup>+</sup>). Εάν η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στα ούρα είναι μικρότερη από 30 mEq/L, τότε το έλλειμμα Na<sup>+</sup> οφείλεται σε εξωνεφρικές απώλειες [απώλεια αίματος, απώλειες από το γαστρεντερικό (διάρροια-έμετοι, ρινογαστρική παροχέτευση, ειλεός- παγκρεατίτιδα, απώλειες από το δέρμα, ραβδομύωση).

### 3. Βιβλιογραφία

1. Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I. Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(7): 1201-1207.
2. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical Practice Guideline Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1-39.
3. Nagler E V, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med* 2014; 12(1): 1-16.
4. Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. The economic burden of hyponatremia: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2016; 129(8): 823-835.
5. Friedman B, Cirulli J. Hyponatremia in critical care patients: Frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *J Crit Care* 2013; 28(2): 219.e1-219.e12.
6. Rafat C, Flamant M, Gaudry S, Vidal-Petiot E, Ricard JD, Dreyfuss D. Hyponatremia in the intensive care unit: How to avoid a Zugzwang situation? *Ann Intensive Care* 2015; 5(1): 1-27.

7. Palmer BF. Hyponatremia in the intensive care unit. *Semin Nephrol* 2009; 29(3): 257-270.
8. Dasta J, Waikar SS, Xie L, et al. Patterns of treatment and correction of hyponatremia in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2015; 30(5): 1072-1079.
9. Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, et al. Sodium correction practice and clinical outcomes in profound hyponatremia. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(10): 1348-1355.
10. Want P. *Oncologist* 2010; 15(Suppl 1): 11-12.
11. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, et al. Risk of hyponatraemia in cancer patients treated with targeted therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2016; 11(5): 1-12.
12. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res* 2007; 5(4): 228237.
13. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res* 1993; 53(1): 67-74.
14. Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A Metabolic Study of Patients with Lung Cancer and Hyponatremia of Malignancy. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3): 888-896.
15. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TCG, Jansen PAF. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(1): 165-173.
16. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric inpatient patients: Effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology* 2012; 58(5): 430-440.
17. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 2011; 286(12): 10864-108675.
18. Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K, Moritz ML. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3725-3731.
19. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(4): 366-374.

## Ερωτήσεις

### 1. Με βάση ποιες παραμέτρους γίνεται η ταξινόμηση της υπονατριαιμίας;

- α) Τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού;
- β) Τη χρονική διάρκεια εγκατάστασης της διαταραχής;
- γ) Την τονικότητα του πλάσματος;
- δ) Την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενή;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Για τη διαγνωστική προσέγγιση της υπονατριαιμίας ποιά/ές εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι απαραίτητο να ελεγχθούν ως ρουτίνα;

- α) Η ωσμωτική πίεση του πλάσματος;
- β) Η ωσμωτική πίεση των ούρων;
- γ) Το  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  των ούρων;
- δ) Η βαζοπρεσίνη του ορού;
- ε) Οι πρωτεΐνες του ορού;

### 3. Για τη διάγνωση του SIADH ποια κριτήρια πρέπει να πληρούνται;

- α) Χαμηλή ωσμωτική πίεση πλάσματος;
- β) Αυξημένη ωσμωτική πίεση ούρων;
- γ)  $\text{Na}^+$  ούρων  $> 30 \text{ mEq/L}$ ;
- δ) Ευογκαιμία;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

### 4. Ποια φάρμακα δεν συνδέονται με την εμφάνιση SIADH;

- α) Θειαζίδες;
- β) Διουρητικά της αγκύλης;
- γ) Χρωροπροπαμίδη;
- δ) Κυκλοφωσφαμίδη;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**5. Ποια από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις που προκαλεί υπονατριαιμία συνοδεύεται από αυξημένη ΩΠ ούρων, υπογκαιμία και νατριούρηση;**

- α) Απώλεια άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας;
- β) Ψυχογενής πολυδιψία;
- γ) Καρδιακή ανεπάρκεια;
- δ) Διαρροϊκό σύνδρομο;
- ε) Νεφρική ανεπάρκεια;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. δ
- 3. ε
- 4. β
- 5. α

# Υπερογκαιμική υπονατρία

## Αίτια-Μηχανισμοί-Διάγνωση

**Κων/ντίνος Π. Κατωπόδης,**

Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικού Τμήματος, Γ. Ν. Άρτας

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αίτια υπερογκαιμικής υπονατριάς
3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπερογκαιμικής υπονατριάς
  - 3.1. Ομάδα Α
    - 3.1.1. Καρδιακή ανεπάρκεια
    - 3.1.2. Κίρρωση ήπατος
    - 3.1.3. Νεφρωσικό σύνδρομο
  - 3.2. Ομάδα Β
    - 3.2.1. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (νόσος)
    - 3.2.2. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (νόσος)
4. Διάγνωση υπερογκαιμικής υπονατριάς
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Οι οίδηματικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από: 1) υπερογκαιμία, 2) χαμηλή ωσμωτική πίεση πλάσματος και υψηλή, σε σχέση με αυτή του πλάσματος των ούρων. Οι κυριότερες υπερογκαιμικές καταστάσεις είναι: α) η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση του ήπατος, το νεφρωσικό σύνδρομο και β) η οξεία (ολιγουρική) και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

- Στην καρδιακή ανεπάρκεια, ο δραστικός ενδαγγειακός όγκος είναι μειωμένος (υπογκαιμία) παρά την ολική υπερωδάτωση του οργανισμού. Στην προσπάθεια αποκατάστασής του διεγείρονται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, μέσω τασεούποδοχέων που στη συνέχεια οδηγούν σε: α) αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) [αυξημένη παραγωγή νορεπινεφρίνης (NE)], β) αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑΣ) και τέλος, γ) σε αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) [πεπτιδίο αργινίνης-βαζοπρεσσίνης, (AVP)].

- Στην κίρρωση του ήπατος (κατάσταση υπερογκαιμίας με μειωμένο δραστικό ενδαγγειακό όγκο), η συστηματική αγγειοδιαστολή, η οποία προκαλείται μέσω της ενδοτοξιναιμίας και η αυξημένη δραστηριότητα ωσμωτικών (ADH) και μη ωσμωτικών παραγόντων [ΡΑΑΣ, ΣΝΣ, ADH], αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς δημιουργίας και εγκατάστασης της υπονατριάς

- Στις δύο προηγούμενες υπερογκαιμικές καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος), η νεφρική βλάβη αναπτύσσεται σε δεύτερο χρόνο, στο νεφρωσι-

κό σύνδρομο όμως, υπάρχει πρωτογενής (μονοπαραγοντική ή πολυπαραγοντική) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι λοιπόν, η υπονατριαιμία στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της διαταραχής στην απέκκριση/επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{H}_2\text{O}$ , παρά τον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο. Για την παθογένεια της υπονατριαιμίας έχουν προταθεί δύο θεωρίες της υποπλήρωσης (πρωτοπαθής διαταραχή η υπογκαιμία) και της υπερπλήρωσης (πρωτοπαθής διαταραχή η αυξημένη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ )

- Στις νεφρικές νόσους η υπονατριαιμία οφείλεται κυρίως στη μεγαλύτερη πρόσληψη  $\text{H}_2\text{O}$  σε σχέση με αυτή του  $\text{Na}^+$  (μειωμένη κάθαρση ελεύθερου ιόντων  $\text{H}_2\text{O}$ , υπονατριαιμία από αραίωση)

- Η διάγνωση της υπονατριαιμίας, θα πρέπει να γίνεται, εκτός από το ιστορικό και την φυσική εξέταση, με βάσει τους δείκτες που εμπλέκονται στην ομοιοσταση του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{H}_2\text{O}$ . Οι δείκτες αυτοί είναι: α) ο εξωκυττάριος όγκος, β) η ωσμωτική πίεση του πλάσματος, γ) η ωσμωτική πίεση των ούρων και 4) η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων

## 1. Εισαγωγή

Το κυριότερο κατιόν του εξωκυτταρίου διαμερίσματος των υγρών του οργανισμού, είναι τα νάτριο ( $\text{Na}^+$ ). Ρυθμίζει κατά κύριο λόγο την ωσμωτικότητα (*osmolality*) και κατ' επέκταση την ωσμωτική πίεση του πλάσματος ( $\text{Posm}$ ). Οι κυριότερες διαλυτές, στο υδατικό τμήμα του πλάσματος, ουσίες που συμμετέχουν και καθορίζουν την  $\text{Posm}$  είναι το  $\text{Na}^+$ , το  $\text{K}^+$ , η ουρία και η γλυκόζη. Η  $\text{Posm}$  διατηρείται σχετικά σταθερή (285-295 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ), διαμέσου του μηχανισμού της δίψας, της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και του μηχανισμού αραίωσης/συμπύκνωσης των ούρων και υπολογίζεται από την εξίσωση<sup>1</sup>:

$$\text{Posm} = 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + [\text{Γλυκόζη}] / 18 + [\text{Ουρία}] / 6$$

( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$  σε mmol/L και γλυκόζη/ουρία σε mg/dl)

Μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ουσιών που προαναφέρθηκαν, χαρακτηρίζουν τις υπερωσμωτικές ή υποωσμωτικές διαταραχές του οργανισμού. Επειδή το  $\text{Na}^+$  συμμετέχει με το μεγαλύτερο ποσοστό στη διαμόρφωση της  $\text{Posm}$  γι' αυτό, οι συχνότερες κλινικές διαταραχές υποωσμωτικότητας ή υπερωσμωτικότητας του οργανισμού, αναφέρονται σε μεταβολές της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του πλάσματος και οι οποίες σχετίζονται με το ολικό ύδωρ του οργανισμού. Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα  $\{[\text{Na}^+]_p\}$  υπολογίζεται από τη σχέση μεταξύ του ολικού ύδατος ( $\text{H}_2\text{O}$ )



του οργανισμού (TBW) και από τις ανταλλάξιμες ολικές ποσότητες του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$  του. Υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση<sup>2</sup>:

$$[\text{Na}^+]_p = [\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e] / [\text{TBW}]$$

( $\text{Na}^+_e$  και  $\text{K}^+_e$  το ολικό ανταλλάξιμο  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  του οργανισμού)<sup>3</sup>  
(ολικό ανταλλάξιμο  $\text{Na}^+$  περίπου 5.000 mmol, ολικό ανταλλάξιμο  $\text{K}^+$  περίπου 3.000 mmol)

Η  $\text{Posm}$  διαφέρει από την τονικότητα του πλάσματος (*tonicity or osmolality*), αφού η τελευταία καθορίζεται από διαλυτές, στο υδατικό τμήμα του πλάσματος ουσίες οι οποίες δεν έχουν τη δυνατότητα της ελεύθερης μετακίνησης μεταξύ ενδο- και εξω-κυττάρου διαμερίσματος. Η τονικότητα του πλάσματος καθορίζεται από τις συγκεντρώσεις του  $\text{Na}^+$ , του  $\text{K}^+$  και της γλυκόζης. Υπολογίζεται από την εξίσωση<sup>4</sup>:

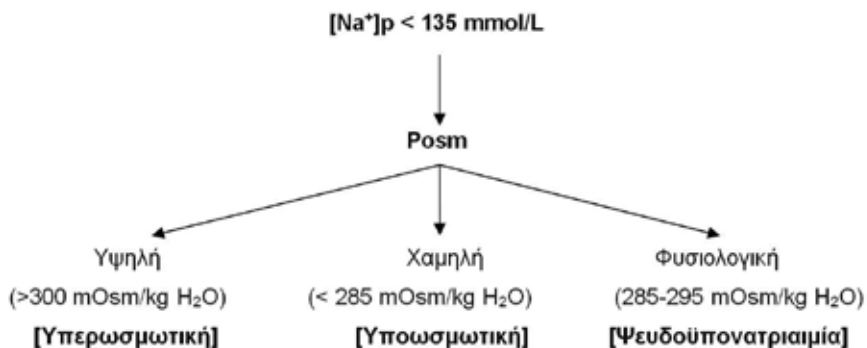
$$\text{Τονικότητα}_{\text{πλάσματος}} = 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + [\text{Γλυκόζη}] / 18$$

( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$  σε mmol/L και γλυκόζη σε mg/dl)

Ρήξη της ισορροπίας μεταξύ του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{H}_2\text{O}$ , προκαλεί διαταραχές του  $\text{Na}^+$  (*δυσνατριαιμίες*), αφού όπως είναι γνωστό, το  $\text{H}_2\text{O}$  μπορεί να μετακινείται ελεύθερα μεταξύ του ενδο- και εξω-κυττάρου υδατικού διαμερίσματος του οργανισμού.

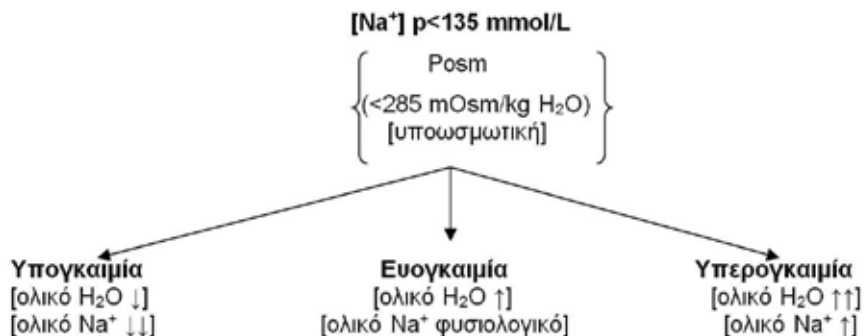
Ως υπονατριαιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η  $[\text{Na}^+]_p$ , είναι μικρότερη από 136 mmol/L<sup>5</sup> ή κατ' άλλους μικρότερη από 135 mmol/L<sup>6</sup>. Αποτελεί συνέπεια της αυξημένης κατακράτησης  $\text{H}_2\text{O}$ , η οποία οφείλεται σε αυξημένη έκκριση ADH και μειωμένη αποβολή  $\text{H}_2\text{O}$  διαμέσου των ούρων<sup>6</sup>. Είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή (15-28%), που παρατηρείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>7,8</sup>. Χαρακτηρίζεται από συνολική αύξηση του  $\text{H}_2\text{O}$ , σε σχέση με την συνολική μεταβολή του  $\text{Na}^+$ , χωρίς να αποκλείεται και μεταβολή της τονικότητας του πλάσματος (αύξηση, μείωση ή σταθερή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  του πλάσματος)<sup>5</sup>.

Η ταξινόμηση της υπονατριαιμίας σε σχέση με την τονικότητα του πλάσματος διακρίνεται σε υπερτονική, ιστονική και υποτονική υπονατριαιμία<sup>5</sup>. Η υποτονική υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή υπονατριαιμίας. Μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική, αυξημένη ή μειωμένη (Εικ. 1)  $\text{Posm}$ <sup>9</sup>.



**Εικόνα 1:** Ταξινόμηση της υπονατριαιμίας σε σχέση με την Posm (τροποποιημένο από την βιβλ. Νο 9)

Η υποτονική υπονατριαιμία υποδηλώνει την περίσσεια της ποσότητας του H<sub>2</sub>O, σε σχέση με αυτή του Na<sup>+</sup>. Το ολικό Na<sup>+</sup> του οργανισμού μπορεί να είναι φυσιολογικό (ισογκαιμική ή ευογκαιμική/ευβολαιμική υπονατριαιμία), μειωμένο (υπογκαιμική ή υποβολαιμική υπονατριαιμία) και τέλος αυξημένο (υπερογκαιμικής ή υπερογκοτικής) (Εικ. 2)<sup>9</sup>.



**Εικόνα 2:** Κατάταξη της υποωσμωτικής υπονατριαιμίας σε σχέση με την αναλογία H<sub>2</sub>O/Na<sup>+</sup> (τροποποιημένο από την βιβλ. Νο 9)

## 2. Αίτια υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας

Τα αίτια της υπερογκαιμικής (υπερβολαιμική ή υπερογκοτική) υπονατριαιμίας διαίρούνται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την κλασματική απέκκριση του Na<sup>+</sup> (FENa<sup>+</sup>).

Παθήσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται με  $FENa^+ < 0,5\%$  είναι:

- καρδιακή ανεπάρκεια
- κίρρωση ήπατος και
- νεφρωσικό σύνδρομο

Ενώ παθήσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται με  $FENa^+ > 0,5\%$  είναι:

- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια/νόσος και
- οξεία νεφρική ανεπάρκεια/νόσος

### 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας

Οι διάφοροι αλληλοεμπλεκόμενοι μηχανισμοί δημιουργίας και κλινικο-εργαστηριακής εμφάνισης της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας αναλύονται σε κάθε νόσο που προαναφέρθηκε (ομάδα Α και ομάδα Β).

#### 3.1. Ομάδα Α

Κοινός παρανομαστής των τριών νόσων της ομάδας Α για την ανάπτυξη της υπονατριαιμίας είναι η μείωση του όγκου πλήρωσης (υπογκαιμία) του αρτηριακού όμως δικτύου.

Η μείωση αυτή οδηγεί σε μείωση του δραστικού όγκου πλήρωσης του αρτηριακού δικτύου (EABF) και κατά συνέπεια σε μείωση του δραστικού όγκου αιμάτωσης των νεφρών (ERBF). Για το νεφρωσικό σύνδρομο υπάρχει και αντίθετη θεωρία της υπερπλήρωσης του αρτηριακού δικτύου, η οποία θα αναπτυχθεί στη συνέχεια.

##### 3.1.1. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι το συχνότερο αίτιο της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Η εμφάνιση της υπονατριαιμίας είναι ανεξάρτητη από το εάν η ΚΑ είναι χαμηλής ή υψηλής καρδιακής παροχής.

Η παθογένεια της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με ΚΑ οφείλεται σε πολλούς και αλληλοεμπλεκόμενους μηχανισμούς (Εικ. 3)<sup>10</sup>.

Η ΚΑ προκαλεί μείωση της καρδιακής παροχής, με αποτέλεσμα τη μείωση του EABF [υποπλήρωση (*underfilling*) του αρτηριακού δικτύου]. Αυτό οδηγεί σε διέγερση των τασεοϋποδοχέων της αριστεράς κοιλίας, οι οποίοι

αναγνωρίζουν την μειωμένη υδροστατική πίεση του όγκου παλμού. Η διέγερση των τασεοϋποδοχέων με τη σειρά της οδηγεί σε:

- αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) [αυξημένη παραγωγή νορεπινεφρίνης (NE)],
- αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑΣ) και τέλος
- σε αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) [αργινίνη-βαζοπρεσσίνη, (AVP)]<sup>11,12</sup>.

Η διέγερση του ΣΝΣ προκαλεί, αγγειοσύσπαση των περιφερικών και νεφρικών αγγείων, η οποία σε συνδυασμό με τη μείωση του ΕΑΒΦ (λόγω της μειωμένης πλήρωσης του αρτηριακού δικτύου), έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ΕΡΒΦ. Η τελευταία συνδυαζόμενη με την ενδονεφρική αγγειοσύσπαση προκαλεί μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), προκαλώντας την αντιρροπιστική αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στην προσπάθεια του οργανισμού να αποκαταστήσει τον μειωμένο ενδαγειακό όγκο<sup>13-15</sup>.

Επιπρόσθετα, διέγερση του ΣΝΣ προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη διέγερση του ΡΑΑΣ. Η αύξηση της παραγωγής αγγειοτενσίνης-II, εκτός της αγγειοσύσπασης των περιφερικών και των νεφρικών αγγείων, προάγει την έκκριση της αλδοστερόνης, προκαλώντας επιπλέον επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , κυρίως σε τμήματα του άπω νεφρώνα<sup>16-19</sup>.

Η δράση της αγγειοτενσίνης-II στην επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  γίνεται μέσω των υποδοχέων της AT1 και AT2 στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου<sup>20,21</sup>.



**Εικόνα 3:** Μηχανισμοί δημιουργίας της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια [(ΡΑΑΣ = σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, AVP = αργινίνη-βαζοπρεσσίνη (τροποποιημένο από την βιβλ. Νο 10)]

Η δράση της αλδοστερόνης στον άπω νεφρώνα, για την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , γίνεται διαμέσου ειδικών διαύλων των επιθηλιακών κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Αν και η δραστηριότητα του αριθμού των επιθηλιακών διαύλων του  $\text{Na}^+$  (Epithelial Sodium Channels, ENaC) στην αυλική πλευρά των άπω σωληναρίων (άπω εσπειραμένο, συνδετικό και αθροιστικό σωληνάριο), είναι πολυπαραγοντική, η γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αλδοστερόνης του πλάσματος και του αριθμού των ENaC στον άπω νεφρώνα, συνηγορεί ότι η δράση της αλδοστερόνης στην επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  ασκείται διαμέσου αυτών των υποδοχέων<sup>22,23</sup>.

Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη-II, διεγείροντας το αίσθημα της δίψας στον εγκέφαλο, αυξάνει την πρόσληψη  $\text{H}_2\text{O}$ , οδηγώντας σε περαιτέρω (εκτός αυτής που προκαλείται από τη μείωση του EABF), αύξηση της παραγωγής και απελευθέρωσης ADH<sup>11,12</sup>. Να σημειωθεί ότι, η ADH προκαλεί

αύξηση του αριθμού των ENaC προκαλώντας, έτσι την αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και κατ' επέκταση  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>24</sup>.

Η σύνδεση της ADH με τον υποδοχέα ADH-2 (υποομάδα V2), προκαλεί αύξηση του αριθμού των διαύλων μετακίνησης του  $\text{H}_2\text{O}$  (*υδατοπορίνη-2*), οδηγώντας σε αυξημένη διαβατότητα του  $\text{H}_2\text{O}$  στο αθροιστικό σωληνάριο, με αποτέλεσμα από αυξημένη επαναρρόφηση ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>25,26</sup>. Η όλη διαδικασία συνοδεύεται με αυξημένη απέκκριση διαμέσου των ούρων ADH-2 (*υδατοπορίνη-2*)<sup>25</sup>. Να σημειωθεί ότι, τα αυξημένα επίπεδα της ADH δεν μειώνονται απαραίτητα μετά από οξεία φόρτιση με  $\text{H}_2\text{O}$  σε ασθενείς με ΚΑ και υπονατριαιμία<sup>27</sup>.

Σε ασθενείς με ΚΑ και υπονατριαιμία, οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρενίνης, αγγιοτενσίνης-II, αλδοστερόνης, επινεφρίνης, ΝΕ και ντοπαμίνης, σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι έχουν φυσιολογική συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, συνηγορούν με την ορθότητα των προαναφερθέντων παθογενετικών μηχανισμών<sup>19,28,29</sup>.

### 3.1.2. Κίρρωση ήπατος

Η συστηματική αγγειοδιαστολή και η αυξημένη δραστηριότητα ωσμωτικών (ADH) και μη ωσμωτικών παραγόντων (ΡΑΑΣ, ΣΝΣ, ADH), αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς δημιουργίας και εγκατάστασης της υπονατριαιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς.

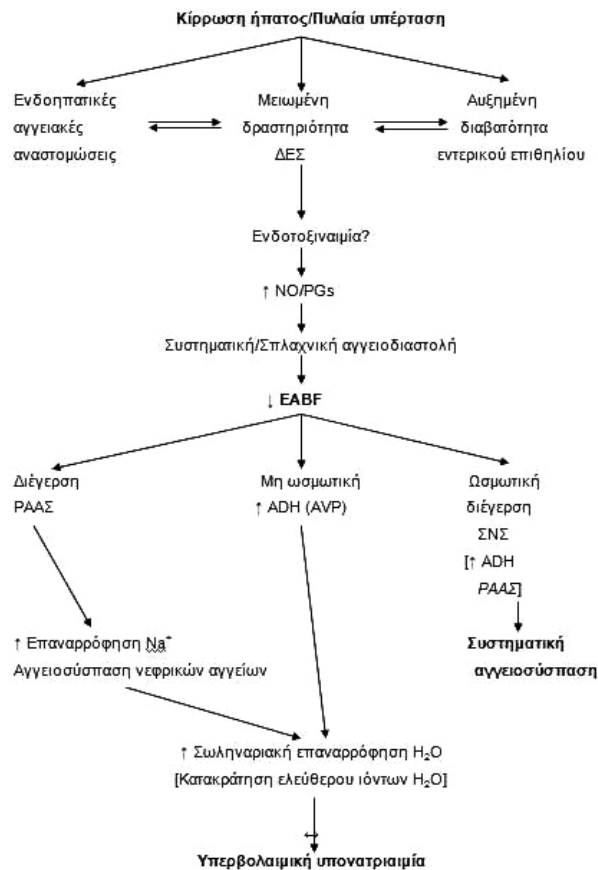
**Συστηματική αγγειοδιαστολή** Η συστηματική αγγειοδιαστολή σε συνδυασμό με τον μειωμένο ΕΑΒΦ αποτελούν έναν από τους κύριους παράγοντες εμφάνισης και διατήρησης της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και πυλαία υπέρταση (Εικ. 4)<sup>30</sup>.

Η υπερδυναμική κυκλοφορία (σύνδρομο), η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, παρά τον αυξημένο συνολικό όγκο πλάσματος, το αυξημένο κλάσμα εξώθησης και την χαμηλή αρτηριακή πίεση, είναι η χαρακτηριστική καρδιαγγειακή εικόνα των ασθενών αυτών<sup>31,32</sup>.

Η ενδοτοξιναιμία, η οποία αναπτύσσεται εξαιτίας της ανάπτυξης ενδοηπατικών αγγειακών αναστομώνσεων, της μειωμένης δραστηριότητας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) και τέλος της αυξημένης διαβατότητας του εντερικού επιθηλίου (εκδηλώσεις συνεπεία της πυλαίας υπέρτασης), θεωρείται ότι προάγει την αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), καθώς επίσης και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως PGs

(προστακυκλίνη), γλουκαγόνου, παράγοντα διέγερσης των αιμοπεταλίων (PAF) κ.ά, οι οποίες ενοχοποιούνται για την σπλαχνική αγγειοδιαστολή<sup>33-36</sup>. Ειδικότερα, η αυξημένη παραγωγή του NO είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται, τόσο στα βακτηρίδια/ενδοτοξίνες, όσο και σε διάφορους παράγοντες όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF- $\alpha$ )<sup>37,38</sup>.

Η διάνοιξη παράπλευρων αγγειακών δικτύων (αναστομώσεις, shunts) σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, εκτός του NO, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπονατρίαμιας<sup>39</sup>. Ο εγκλωβισμός μεγάλης ποσότητας αίματος στην σπλαχνική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του EABF, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του ERBF και τελικά σε μείωση του GFR.



**Εικόνα 4:** Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη υπονατρίαμιας σε κίρρωτικούς ασθενείς [(NO=μονοξείδιο του αζώτου, PGs=προσταγλαδίνες, ΔΕΣ=δικτυοενοδοθηλιακό σύστημα (τροποποιημένο από την βιβλ. Νο 30)]

Σε απάντηση στην υπογκαιμία ο οργανισμός διεγείρει το ΣΝΣ (αυξημένη παραγωγή επινεφρίνης, ΝΕ και ντοπαμίνης), προκαλώντας συστηματική αγγειοσυσπασση. Επιπρόσθετα, παρατηρείται διέγερση του ΡΑΑΣ καθώς επίσης και (μη ωσμωτική, ενεργοποίηση αρτηριακών τασεοϋποδοχέων) αύξηση της παραγωγής της ADH, τα οποία προκαλούν την αυξημένη επαναρρόφηση από τα νεφρικά σωληνάκια  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της κάθαρσης ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$  και την εμφάνιση υπονατριαιμίας.

**Ωσμωτικοί παράγοντες (ADH)** Το κυριότερο ερέθισμα για την αύξηση της παραγωγής και έκκρισης στην κυκλοφορία της ADH, είναι η  $\text{Posm}$ . Πράγματι, σε φυσιολογικές καταστάσεις, ακόμη και μικρές μεταβολές της  $\text{Posm}$  (μεταβολή 1% ή 3 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) συνοδεύονται με την αντίστοιχη μεταβολή της ADH (1 pg/ml)<sup>40</sup>. Το προσαγωγό ερέθισμα της ωσμωρρύθμισης (ωσμωτικότητα και ADH) ενεργοποιείται από τις μεταβολές του ενδοκυττάρου  $\text{H}_2\text{O}$  των ωσμωυποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται στον άνω υποθάλαμο<sup>41</sup>. Η διέγερση των ωσμωυποδοχέων του υποθαλάμου βρίσκεται σε γραμμική συσχέτιση με τις μεταβολές της ωσμωτικότητας του πλάσματος<sup>41</sup>.

**Μη ωσμωτικοί παράγοντες (ΡΑΑΣ, ΣΝΣ, ADH)** Η υπογκαιμία, κυρίως του αρτηριακού δικτύου, σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, εξαιτίας της συσσώρευσης (λίμνασης) μεγάλου όγκου αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία, λόγω της σπλαχνικής αγγειοδιαστολής και της πυλαίας υπέρτασης, προκαλεί τη διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων. Αποτέλεσμα αυτής της διέγερσης είναι η υπερλειτουργία των νευροορμονικών μηχανισμών, οι οποίοι προκαλούν την κατακράτηση του  $\text{Na}^+$  (sodium-retaining neurohumoral mechanisms).

Στους μηχανισμούς περιλαμβάνονται το ΣΝΣ, το ΡΑΑΣ και η ADH, οι οποίοι προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Η όποια προσπάθεια γίνεται για την αποκατάσταση του EABF, διαμέσου της αυξημένης νεφρικής κατακράτησης (επαναρρόφησης) του  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , γίνεται αναποτελεσματική, αφού ο επαναρροφούμενος όγκος δεν επιστρέφει στη συστηματική κυκλοφορία (οι νεφρικές φλέβες εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα), αλλά εγκλωβίζεται στη σπλαχνική λίμναση του αίματος.

Εκτός από αυτούς τους παράγοντες που αναφέρθηκαν και άλλοι έχουν ενοχοποιηθεί ότι συμμετέχουν στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, όπως το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (στα αρχικά στάδια της κίρρωσης όπου μπορεί να υπάρχει υπερβολαιμία



και διάταση των καρδιακών κόλπων)<sup>42</sup> και οι αγγειοδιασταλτικές προσταγλαδίνες (μειωμένη νεφρική παραγωγή, υπερίσχυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών)<sup>43</sup>. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, σε ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση ο μεταβολισμός της ADH είναι μειωμένος (παράταση του χρόνου ημιζωής), με αποτέλεσμα τη συνεχή αυξημένη συγκέντρωση της ADH και ως εκ τούτου διατήρηση της δράσης της στους νεφρούς<sup>44</sup>.

### 3.1.3. Νεφρωσικό σύνδρομο

Στις δύο προηγούμενες υπερογκαιμικές καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος), η νεφρική βλάβη αναπτύσσεται σε δεύτερο χρόνο, στο νεφρωσικό σύνδρομο όμως, υπάρχει πρωτογενής (μονοπαραγοντική ή πολυπαραγοντική) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Έτσι λοιπόν, η υπονατριαιμία στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της διαταραχής στην απέκκριση/επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{H}_2\text{O}$ , παρά τον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο. Η παθογένεια της υπονατριαιμίας έχει άμεση σύνδεση με την παθογένεια των οιδημάτων.

Αρχικά (Epstein, 1917)<sup>45</sup>, προτάθηκε η θεωρία της υποπλήρωσης (underfill hypothesis) στην προσπάθεια ερμηνείας των οιδημάτων στο νεφρωσικό σύνδρομο. Αργότερα (Meltzer, 1979)<sup>46</sup>, πρότεινε τη θεωρία της υπερπλήρωσης (overfill hypothesis) για την ερμηνεία των οιδημάτων στο νεφρωσικό σύνδρομο.

**Θεωρία της υποπλήρωσης (underfill hypothesis)** Σύμφωνα με τη θεωρία της υποπλήρωσης, η πρωτεϊνουρία (ανεξαρτήτως αιτίας) οδηγεί σε υποπρωτεϊναιμία και ειδικότερα σε υποαλβουμιναιμία (κύρια ουσία που ασκεί ωσμωτική πίεση). Η μείωση της  $\text{Posm}$  (κolloειδωσμωτικής) οδηγεί σε αδυναμία συγκράτησης του  $\text{H}_2\text{O}$  στον ενδαγγειακό χώρο, διαφυγή του  $\text{H}_2\text{O}$  στο διάμεσο χώρο (μείωση του ενδαγγειακού όγκου) και δημιουργία οιδήματος.

Η μείωση του ενδαγγειακού όγκου αρχικά προκαλεί αγγειοσύσπασση στην προσπάθεια του οργανισμού να εξισορροπήσει τη συνολική χωρητικότητα των αγγείων με τον διαθέσιμο μικρότερο ενδαγγειακό όγκο. Στη συνέχεια ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί, μέσω τασεούποδοχών, αποκατάστασης του αρχικού όγκου. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται το PAAΣ, η NE και η ADH, οι οποίοι δρώντας στους νεφρούς προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , προκειμένου να αποκατασταθεί ο όγκος του πλάσματος στα αρχικά επίπεδα.

Εξαιτίας όμως της συνεχιζόμενης υποαλβουμιναιμίας, αν και σε μελέτες αναφέρεται ότι ο όγκος του πλάσματος είναι φυσιολογικός ή και αυξημένος στους περισσότερους ασθενείς<sup>47,48</sup>, εντούτοις, το επαναρροφούμενο  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  συνεχίζει να διαφεύγει στο διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα την επίταση των οιδημάτων αφενός και την διατήρηση της υπονατριαιμίας (αραίωση)<sup>49-51</sup>.

**Θεωρία της υπερπλήρωσης (overfill hypothesis)** Σύμφωνα με την θεωρία της υπερπλήρωσης, η νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  είναι η πρωτοπαθής διαταραχή η οποία οδηγεί αρχικά σε αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Η πρωτεϊνουρία του νεφρωσικού συνδρόμου είναι εκείνη που ενεργοποιεί τέτοιο μηχανισμό, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ . Έτσι λοιπόν η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε αύξηση της υδροστατικής πίεσης που σε συνδυασμό με τη μείωση της κολλοειδωσμητικής πίεσης προκαλεί την μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  προς το διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος. Να σημειωθεί ότι, σ' αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρείται, σε ορισμένους ασθενείς, ενεργοποίηση του ΡΑΑΣ, του ΣΝΣ και της ADH, αλλά αντίθετα καταστολή των προαναφερθέντων μηχανισμών<sup>49-51,52</sup>.

Η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  στον άπυ νεφρώνα γίνεται με τη δράση της αλδοστερόνης και σχετίζεται με τον αριθμό των  $\text{ENaC}$ <sup>17,18</sup> και λιγότερο με τους άλλους υποδοχείς επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ : όπως  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (αντιμεταφορέα),  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (συμμεταφορέα) και  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  (συμμεταφορέα θειαζιδών)<sup>53</sup>. Όπως έχει προαναφερθεί (καρδιακή ανεπάρκεια), υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αλδοστερόνης και του αριθμού των  $\text{ENaC}$  στον άπυ νεφρώνα<sup>18</sup>. Να σημειωθεί ότι, ο αριθμός των ενεργοποιημένων  $\text{ENaC}$  είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  και όχι η παρουσίασή τους στα επιθηλιακά κύτταρα του άπυ νεφρώνα<sup>54</sup>.

Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ, της πρωτεϊνουρίας και της αυξημένης επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στο νεφρωσικό σύνδρομο, έχει προταθεί ότι είναι μία πρωτεάση, η πλασμίνη (η οποία διαπιστώνεται στα ούρα των ασθενών, ενώ φυσιολογικά δεν ανιχνεύεται), η οποία φαίνεται να ενεργοποιεί τους  $\text{ENaC}$  και συνεπώς ενεργοποιείται ο μηχανισμός της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στον άπυ νεφρώνα<sup>55-57</sup>.

Ανεξάρτητα από τον μηχανισμό αυξημένης επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  και κατ' επέκταση του  $\text{H}_2\text{O}$ , τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, η δημιουργία οιδημάτων και η υπονατριαιμία από αραίωση.

### 3.2. Ομάδα Β

Στις νεφρικές νόσους που ακολουθούν η υπονατριαιμία οφείλεται κυρίως στη μεγαλύτερη πρόσληψη  $H_2O$  σε σχέση με αυτή του  $Na^+$  (υπονατριαιμία από αραιώση).

#### 3.2.1. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (νόσος)

Σε ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο (ΟΝΑ), υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί κατά την oligo-ανουρική φάση της ΟΝΑ. Η συνεχιζόμενη πρόσληψη  $H_2O$  ή η χορήγηση υπότονων ενδοφλέβιων ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων σε νοσηλεύομενους ασθενείς, οδηγεί σε αύξηση του συνολικού  $H_2O$  του οργανισμού (αύξηση του ενδο- και εξω-κυττάριου όγκου), σε σχέση με το προσλαμβανόμενο  $Na^+$ , με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας από αραιώση.

#### 3.2.2. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (νόσος)

Με την προοδευτική μείωση του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς αιτιολογίας, ο οργανισμός στην προσπάθεια να αποβάλλει (διαμέσου των ούρων) τα παραγόμενα από τον μεταβολισμό του αζώτου ουραιμικά προϊόντα, θυσιάζει τη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών. Αυτό γίνεται για να διατηρείται ικανοποιητικός όγκος ούρων, έτσι ώστε να μπορεί ο οργανισμός να διατηρεί την ομοιόσταση του  $H_2O$  και των ηλεκτρολυτών.

Έτσι, σε ασθενή με προοδευτική μείωση του GFR (από 20 σε 10 ml/min), το παραγόμενο υπερδιήθημα είναι:  $20 \times 1.440 = 28.800$  ml/24ωρο και 14.440 ml/24ωρο αντίστοιχα. Από αυτό, επαναρροφάται ένα μεγάλο ποσοστό (πάντοτε μικρότερο από το 99% που επαναρροφάται φυσιολογικά) και στην περίπτωση του GFR=20 ml/min θα είναι μεγαλύτερο από αυτό όταν ο GFR θα είναι 10 ml/min (προσαρμογή σωληναριακής επαναρρόφησης σε σχέση με τον GFR).

Όταν όμως ο αριθμός των λειτουργούντων νεφρώνων περιοριστεί σημαντικά, τότε ο οργανισμός αδυνατεί να διατηρήσει την αραιωτική ικανότητα των νεφρών, με αποτέλεσμα τα ούρα να έχουν την ίδια ωσμωτική πίεση με εκείνη του αίματος (ισότονα και ισο-ωσμωτικά, ειδικό βάρος 1.010). Στην

περίπτωση αυτή 1 L ούρων μπορεί να μεταφέρει (αποβάλλει) περίπου 300 mOsm (ωσμωτική πίεση του πλάσματος). Η προσαρμογή της δίαιτας έχει ως στόχο την παραγωγή μικρότερου αριθμού ουραιμικών τοξινών. Συνεπώς για έναν ασθενή με ημερήσια παραγωγή ουραιμικών τοξινών 600 mOsm, οι νεφροί μπορούν να αποβάλλουν μόνο 2 L ούρων, αφού το κάθε L μπορεί να «μεταφέρει» μαζί του 300 mOsm. Πρόσληψη H<sub>2</sub>O μεγαλύτερη από 2 L έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση του H<sub>2</sub>O, που οδηγεί στην αύξηση αρχικά του ενδαγγειακού/διάμεσου όγκου και στη συνέχεια αύξηση και του ενδοκυττάριου όγκου. Εάν η πρόσληψη H<sub>2</sub>O, πέραν αυτής που μπορούν οι νεφροί να αποβάλλουν, δεν συνοδεύεται με την αντίστοιχη πρόσληψη Na<sup>+</sup>, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας από αραίωση σε υπερογκαιμικό ασθενή.

#### 4. Διάγνωση υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας

Η υπονατριαιμία δεν αποτελεί νόσο, αλλά είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία αποτελεί συχνό εύρημα σε πλήθος παθήσεων. Μπορεί να είναι συμπτωματική (εκδηλώσεις από το ΚΝΣ) ή ασυμπτωματική. Το ιστορικό (συνοδές παθήσεις, φάρμακα, δίαιτα, έμετοι, διάρροια κ.ά), η φυσική εξέταση (σημεία αφυδάτωσης ή οίδηματος) και τα εργαστηριακά ευρήματα, βοηθούν στην αιτιολογική διερεύνηση της υπονατριαιμίας<sup>2</sup>.

Σε ασθενείς με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο ή ΧΝΝ η αιτιολόγηση της υπονατριαιμίας γίνεται εύκολα και η αντιμετώπισή της γίνεται αναλόγως.

Παρόλα αυτά, η διάγνωση της υπονατριαιμίας, ειδικά σε συμπτωματικούς ασθενείς, θα πρέπει να γίνεται με βάση τους δείκτες που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του Na<sup>+</sup> και του H<sub>2</sub>O. Οι δείκτες αυτοί είναι:

- ο εξωκυττάριος όγκος,
- η P<sub>osm</sub>,
- η ωσμωτική πίεση των ούρων (U<sub>osm</sub>) (ειδικό βάρος) και
- η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> των ούρων {[Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub>}<sup>2</sup>.

Ένας χρήσιμος αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης της υπονατριαιμίας παρουσιάζεται στην εικόνα 5.

**Εξωκυττάριος όγκος** Η εκτίμηση της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου στην υπερογκαιμική υπονατριαιμία, είναι σχετικά εύκολη. Είναι γνωστό ότι το ολικό H<sub>2</sub>O στον οργανισμό κατανέμεται στον ενδοκυττάριο (2/3) και στον

εξωκυττάριο χώρο (1/3). Το 1/3 του εξωκυττάριου χώρου κατανέμεται κατά το 1/5 (4%) στον ενδαγγειακό χώρο και κατά τα 4/5 (16%) στο διάμεσο χώρο.

Η αύξηση του εξωκυττάριου χώρου εκδηλώνεται ως αύξηση:

- του ενδαγγειακού χώρου (με κλινικές εκδηλώσεις αύξησης της αρτηριακής πίεσης),
- του διάμεσου χώρου (με κλινική εμφάνιση οιδήματος) και
- και των δύο χώρων με συνδυασμό των κλινικών ευρημάτων.

Ειδικότερα, για την εμφάνιση οιδήματος θα πρέπει ο διάμεσος χώρος να αυξηθεί κατά 5 L, γεγονός που συνεπάγεται αύξηση του ολικού H<sub>2</sub>O του οργανισμού περίπου κατά 15 L. Η αύξηση του H<sub>2</sub>O του εξωκυττάριου χώρου χωρίς την αντίστοιχη και αναλογική αύξηση του Na<sup>+</sup> οδηγεί στην εμφάνιση υπονατριαιμίας σε καταστάσεις υπερογκαιμίας.

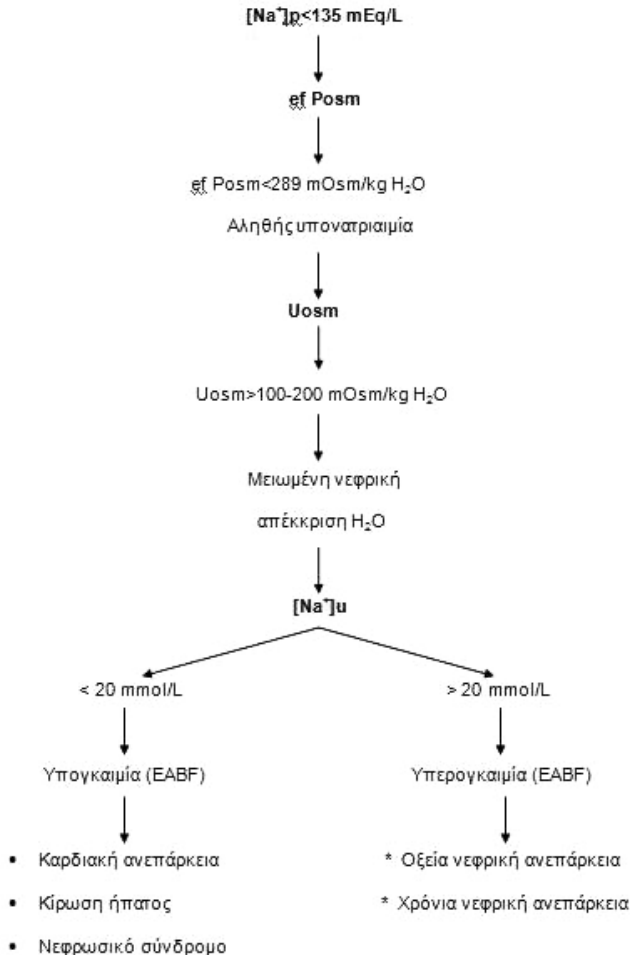
**Ωσμωτικότητα του πλάσματος** Συνήθως, η Posm σε καταστάσεις υπερογκαιμίας είναι μειωμένη, αφού αυτή εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση του [Na<sup>+</sup>]<sub>p</sub>. Αφού η [Na<sup>+</sup>]<sub>p</sub> είναι μειωμένη (εξ ορισμού <135 mEq/L), τότε και η Posm θα είναι μειωμένη.

Εάν η Posm είναι φυσιολογική ή αυξημένη τότε θα πρέπει να αποκλειστούν, οι συνηθέστερες ψευδοϋπονατριαιμικές καταστάσεις (υπερλιπιδαιμία, υπερπρωτεϊναιμία).

**Ωσμωτικότητα των ούρων (ειδικό βάρος)** Η Uosm αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης και διάγνωσης της υπονατριαιμίας σε υπερογκαιμικές καταστάσεις, αφού δείχνει την ικανότητα αποβολής του H<sub>2</sub>O από τους νεφρούς. Η μειωμένη Posm στις υπερογκαιμικές καταστάσεις δηλώνει την περίσσεια του H<sub>2</sub>O σε σχέση με το Na<sup>+</sup>. Φυσιολογικά θα έπρεπε να υπάρχει καταστολή της έκκρισης της ADH και αποβολή υπότονων ούρων (<100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Αντί αυτού, η αυξημένη Uosm (>100-200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), σε σχέση πάντοτε με την χαμηλή Posm, υποδηλώνει ότι οι νεφροί δεν μπορούν να αποβάλλουν την περίσσεια του H<sub>2</sub>O εξαιτίας δράσης της ADH (μειωμένη κάθαρση ελευθέρου H<sub>2</sub>O (Free Water Clearance)).

**[Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub> των ούρων** Το [Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub> αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη στη διαγνωστική προσέγγιση της υπονατριαιμίας. Εάν σε τυχαίο δείγμα βρεθεί [Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub><20 mmol/L, αυτό υποδηλώνει υπογκαιμία (EABF), συμπεριλαμβανομένων και των καταστάσεων όπως οιδηματικές (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος και νεφρωσικό σύνδρομο), αφού και οι τρεις χαρακτηρίζονται από μείωση του EABF, μείωση της Posm και αύξηση της Uosm. Η ανεύρεση [Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub>>40 mmol/L, χαρακτηρίζει νεφροπάθεια (οξεία ή χρό-

για νεφρική νόσο, SIADH, μεταβολική αλκάλωση, λήψη διουρητικών και υπαλδοστερονισμό<sup>2,59</sup>.



**Εικόνα 5:** Αλγόριθμος προσέγγισης της υπονατριαιμίας σε υπερογοναίμικες καταστάσεις (ef Posm=δραστική Posm=μετρούμενη Posm-άζωτο ουρίας/2,8) (τροποποιημένος από την βιβλ. Νο 58).

## 5. Βιβλιογραφία

1. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Pediatr* 2017; doi:10.3389/fped.2017.00213.
2. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electro-

lyte disorders, (5<sup>th</sup> ed). McGraw-Hill Inc, New York, USA, 2001: 698-745.

3. Valtin H. Renal function (2<sup>nd</sup> ed). Little Brown Inc, Boston, USA, 1983: 1-298.

4. Spasovski G, Vanholder R, Attolio B, et al. Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hypernatremia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G4-G7, doi: 10.1530/EJE.13.1020.

5. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Eng J Med* 2000; 342: 1581-1589.

6. Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatal* 2014; 41: 575-590.

7. Schrier WR, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 627-634.

8. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chemic Acta* 2003; 337: 169-172.

9. Zieg J. Evaluation and management of hyponatremia in children. *Acta Pediatr* 2014; 103: 1027-1034.

10. Bettari L, Fluzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 17-26.

11. Brooks VL, Keil LC, Reid IA. Role of the renin-angiotensin system in the control of vasopressin secretion in conscious dogs. *Circ Res* 1986; 58: 829-836.

12. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: angiotensin II and thirst: therapeutic considerations. *Congest Heart Fail* 2001; 7: 325-328.

13. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghide M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 59-63.

14. Sica DA. Hyponatremia and heart failure-pathophysiology and implications. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 274-277.

15. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119: S47-S53.

16. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol* 1988; 254: R1017-R1024.

17. Schrier RW, Abracham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 577-585.

18. Schuster VL, Kokko JP, Jacobson HR. Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 1984; 73: 507-515.

19. Lilly LS, Dzau VJ, Williams GH, Rydstedt L, Hollenberg NK. Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis. *J Clin Endocrinol* 1984; 59: 924-930.
20. Yanagawa N. Potential role of local luminal angiotensin II in proximal tubule sodium transport. *Kidney Int* 1991; 39(Suppl 32): S33-S36.
21. Goodfriend TL, Eliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Eng J Med* 1986; 334: 1648-1654.
22. de Seigneux S, Kim SW, Hemmingsen SC, Frokiner J, Nielsen S. Increased expression but not targeting of ENaC in adrenalectomized rats with PAN-induced nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F208-F217.
23. Lourdel S, Loffing J, Favre G, et al. Hypoaldosterolemia and activation of the epithelial sodium channel are not required for sodium retention in puromycin-induced nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3642-3650.
24. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin quantitative aspects and inter-action between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 372-390.
25. Funayama H, Nakamura T, Saito T, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* 2004; 66: 1387-1392.
26. Kumar S, Rubin S, Mather PJ, Whellan DJ. Hyponatremia and vasopressin antagonism in congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2007; 30: 546-551.
27. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW. Arginine vasopressin and the renal response to water loading in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 58: 295-299.
28. Packer M, Medina N, Yushak M. Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1035-1043.
29. Ghali JK, Tam SW. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail* 2010; 16: 419-431.
30. Savio J, Thuluvant PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. *WJG* 2015; 21: 3197-3205.
31. Abehmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical



perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356-1358.

32. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20: 1350-1363.

33. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-189.

34. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121-S131.

35. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997; 26: 75-80.

36. Guarner C, Soriano G, Such J, et al. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 1992; 102: 302-309.

37. Such J, Frances R, Munoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002; 36: 135-141.

38. Frances R, Bentloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39: 484-491.

39. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rudes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.

40. Berl T, Schrier RW. Disorders of water metabolism. In: *Renal and Electrolyte Disorders*, Schrier RW (ed), 5<sup>th</sup> ed. Lippincott-Raven, Boston, MA, USA, 1997: 1-17.

41. Oliet SH, Bourque CW. Mechano-sensitive channels transducer osmosensitivity in supraortic neurons. *Nature* 1993; 364: 341-343.

42. Warner L, Skorecki K, Blendis LM, Epstein M. Atrial natriuretic factor and liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 500-513.

43. Hebert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE2 inhibits AV-mediated water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1990; 259: F318-F325.

44. Solis-Herruzo JA, Gonzalez-Gamarra A, Castiliano G, Munoz-

Yague F, Rudes J. Metabolic clearance rate of arginine vasopressin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 974-979.

45. Epstein AA. The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis). *JAMA* 1917; 69: 444-449.

46. Meltez JJ, Keim HJ, Sealey JE, Jan KM, Clien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Intern Med* 1979; 91: 688-696.

47. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Boer P, van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996; 49: 1471-1477.

48. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 323-331.

49. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82: 635-642.

50. Bockenhaner D. Over- or underfill: not all nephrotic stages are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1153-1156.

51. Tech CW, Robinson LA, Noone D. Perspectives on edema in childhood nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F575-F582.

52. Ray EC, Rondon-Berios H, Boyd CR, Kleyman TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 179-184.

53. Kim SW, Wang W, Nielson J, et al. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F922-F935.

54. Boscardin E, Alijevic O, Hummler E, Frateschi S, Kellenberger S. The function and regulation of acid-sensing ion channels (ASICs) and the epithelial Na(+) channel: JUPHAR Review 19. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2671-2701.

55. Svenningsen P, Frits UG, Versland JB, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299-310.

56. Kleyman TR, Kashlan OB, Hughey RP. Epithelial Na<sup>+</sup> channel regulation by extracellular and intracellular factors. *Annu Rev Physiol* 2018; 80: 263-281.

57. Svenningsen P, Frits UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol* 2013; 207: 536-545.

58. Millionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166: 166-1056-1062.

59. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83: 905-908.

## Ερωτήσεις

### 1. Οι οιδηματικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από:

- α) Υπερογκαιμία (αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού);
- β) Χαμηλή ωσμωτική πίεση του πλάσματος;
- γ) Χαμηλή ωσμωτική πίεση των ούρων;
- δ) Υψηλή ωσμωτική πίεση των ούρων;
- ε)  $\alpha + \beta + \gamma$ ;
- στ)  $\alpha + \beta + \delta$ ;

### 2. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, ο κοινός παρανομαστής όλων των διεγερμένων αντιρροπιστικών μηχανισμών κατακράτησης ύδατος και $\text{Na}^+$ είναι:

- α) Η χαμηλή ωσμωτική πίεση του πλάσματος;
- β) Ο μειωμένος δραστικός ενδαγγειακός όγκος;
- γ) Η χαμηλή αρτηριακή πίεση;
- δ) Η λίμναση του αίματος στο φλεβικό δίκτυο;
- ε) Η υψηλή ωσμωτική πίεση των ούρων;

### 3. Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από:

- α) Χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις;
- β) Αυξημένο όγκο πλάσματος;
- γ) Αυξημένο κλάσμα εξώθησης;
- δ) Χαμηλή αρτηριακή πίεση;
- ε)  $\alpha + \gamma + \delta$ ;
- στ)  $\alpha + \beta + \gamma + \delta$ ;

**4. Στο νεφρωσικό σύνδρομο, η δράση της αλδοστερόνης στον άπυ νεφρώνα, κυρίως ασκείται διαμέσου:**

- α) Του αντιμεταφορέα  $Na^+/H^+$ ;
- β) Του συμμεταφορέα  $Na^+/K^+/2Cl^-$ ;
- γ) Των επιθηλιακών διαύλων του  $Na^+$  (ENaC);
- δ) Του συμμεταφορέα  $Na^+/Cl^-$ ;

**5. Στη διάγνωση της υπονατριαιμίας, εκτός του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης, χρησιμοποιούνται και οι δείκτες:**

- α) Ο ενδαγγειακός όγκος και η ωσμωτική πίεση του πλάσματος;
- β) Ο εξωκυττάριος όγκος και η ωσμωτική πίεση των ούρων;
- γ) Ο εξωκυττάριος όγκος, η ωσμωτική πίεση του πλάσματος, η ωσμωτική πίεση των ούρων;
- δ) Η ωσμωτική πίεση των ούρων και η συγκέντρωση του νατρίου στα ούρα
- ε) Ο εξωκυττάριος όγκος, η ωσμωτική πίεση του πλάσματος, η ωσμωτική πίεση των ούρων και η συγκέντρωση του νατρίου στα ούρα;

### **Απαντήσεις**

- 1. στ
- 2. β
- 3. στ
- 4. γ
- 5. ε

# Υπογκαιμική υπονατριαιμία

## Αίτια-Μηχανισμοί-Διάγνωση

**Δήμητρα Μπαχαράκη,**  
 Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,  
 Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

### Περιεχόμενα

1. Μηχανισμοί-Παθοφυσιολογία
2. Αίτια
3. Διάγνωση-Διαφορική διάγνωση
4. Συμπεράσματα
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- «Υπονατριαιμία», είναι ένας όρος συγκέντρωσης. Αποτελεί τον αριθμό των  $mEq$  (ή  $mEq$ ) νατρίου ( $Na^+$ ) ανά λίτρο του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΥ). Ορίζεται ως νάτριο ορού αίματος  $<135 mEq/L$ . Ορίζεται ως αληθής όταν αντιστοιχεί σε χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος και σ' αυτήν αναφέρεται το κείμενο

- Η «υπονατριαιμία» είναι μία διαγνωστική κατηγορία και όχι μία νόσος αυτούσια  
 - Η «υπονατριαιμία» μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ποσότητα νατρίου ή/και στην κατακράτηση ύδατος. Σε κάθε υπονατριαιμία δεν αρκεί μόνο η ύπαρξη ενός μηχανισμού πρόκλησής της, αλλά και η ύπαρξη κάποιου μηχανισμού που την διατηρεί και την διαιωνίζει. Ειδάλλως ο αντισταθμιστικός μηχανισμός στη μείωση της ωσμωτικότητας, καταστολή της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), θα οδηγούσε σε αυξημένη νεφρική απώλεια καθαρού ύδατος και αποκατάσταση της διαταραχής (αποβολή 80% κατακρατούμενων υγρών σε 4 ώρες)

- Η «υπογκαιμική υπονατριαιμία» χαρακτηρίζεται από χαμηλό δραστικό όγκο κυκλοφορίας (ΔΟΚ). Ο χαμηλός ΔΟΚ μπορεί να συνυπάρχει με χαμηλό, φυσιολογικό ή αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών (ΕΞΥ). Σε αντιδιαστολή με την «υπερογκαιμική» υπονατριαιμία, η «υπογκαιμική» χαρακτηρίζεται από χαμηλό ΔΟΚ και χαμηλό ή φυσιολογικό όγκο ΕΞΟΥ

- Σημεία κλειδιά στην κατανόηση: 1) ΔΟΚ: Ο όγκος του αίματος που πληροί το αρτηριακό δίκτυο, έτσι ώστε να είναι επαρκής η αιμάτωση των ιστών και οργάνων του σώματος, 2) το νάτριο και το ύδωρ ρυθμίζονται με διαφορετικούς μηχανισμούς (νάτριο: αλδοστερόνη και νατριουρητικό πεπτιδίο, ύδωρ: ADH, 3) το ερέθισμα της «υπογκαιμίας» είναι λιγότερο ισχυρό από το ερέθισμα της «υποωσμωτικότητας» ως προς την έκκριση ADH

- Σημεία κλειδιά στη διαφορική διάγνωση υπογκαιμικής υπονατριαιμίας: 1) τα κλινικά σημεία διάγνωσης της υπογκαιμίας έχουν μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια, αλλά είναι απαραίτητα στην πρώτη εκτίμηση και στην παρακολούθηση και χειρισμό

της θεραπευτικής αγωγής, 2) εργαστηριακά βοηθητικά εργαλεία: α)  $\text{Na}^+$  ούρων σε πρωινό (τυχαίο) δείγμα ούρων, β) κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος, 3) η θεραπευτική ανταπόκριση σε ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού: α) η ταχεία αποκατάσταση της υπονατριαιμίας υποδηλώνει αληθή ένδεια δραστικού ενδαγγειακού (κυκλοφορούντος) όγκου, καθώς η αποκατάσταση αυτού ήρε το ερέθισμα έκκρισης ADH, β) η επιδείνωση της υπονατριαιμίας υποδηλώνει συνεχιζόμενη έκκριση ADH

- Εφόσον η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα αίματος αντιπροσωπεύει την ωσμωτικότητα πλάσματος, αντανακλά αντιστρόφως ανάλογα τον όγκο του ενδοκυττάρου υγρού (ΕΝΔΥ). Η χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος υποδηλώνει ότι ο όγκος ΕΝΔΥ είναι διευρυμένος. Αν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε είναι >48 ωρών τα εγκεφαλικά κύτταρα έχουν χρόνο να εξάγουν, τόσα δραστικά ωσμώλια, ώστε να επιστρέψουν στο φυσιολογικό τους μέγεθος. Από κλινικής πλευράς επομένως έχει τεράστια σημασία να γίνει διαφορική διάγνωση κατ' αρχήν αν πρόκειται για υπονατριαιμία οξεία (<48 ωρών), χρόνια (>48 ωρών) ή οξεία επί χρόνιας

## 1. Μηχανισμοί-Παθοφυσιολογία

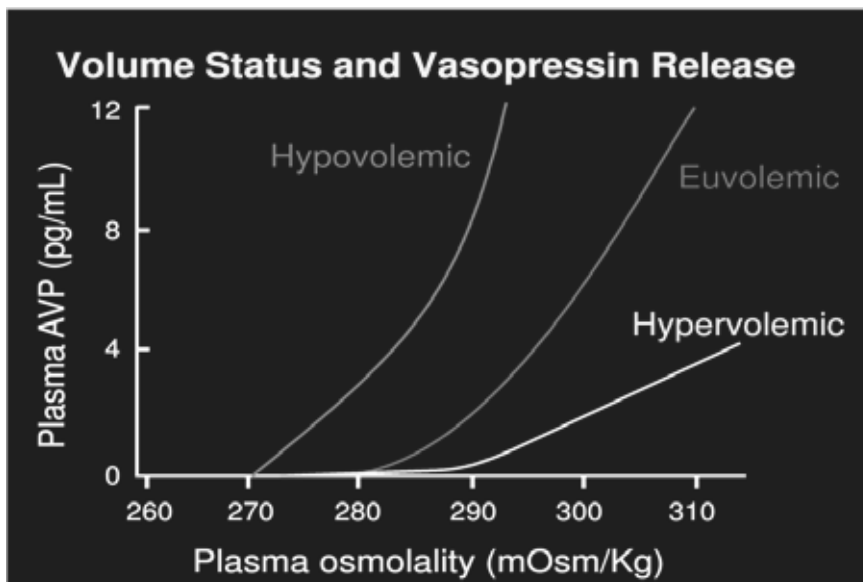
Παρότι ο άνθρωπος είναι θηλαστικό ξηράς, αποτελείται κατά 60% από ύδωρ. Το  $\text{Na}^+$  του αίματος αποτελεί το κύριο δραστικά ωσμωτικό ιόν του εξωκυττάρου υγρού και αντανακλά τον όγκο του ενδοκυττάρου υγρού αντιστρόφως ανάλογα. Η συγκέντρωσή του σε φυσιολογικές τιμές (135-145 mEq/L) καθορίζει την φυσιολογική ωσμωτικότητα του πλάσματος ( $P_{\text{osm}}$ ) (270-290 mOsm/L) και εμμέσως την φυσιολογική λειτουργία όλων των κυττάρων του οργανισμού. Εφόσον η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα του αίματος αντιπροσωπεύει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, αντανακλά αντιστρόφως ανάλογα τον όγκο του ενδοκυττάρου υγρού (ΕΝΔΥ). Η χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος υποδηλώνει ότι ο όγκος του ΕΝΔΥ είναι αυξημένος. Αν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε είναι >48 ωρών τα εγκεφαλικά κύτταρα έχουν χρόνο να εξάγουν τόσα δραστικά ωσμώλια ώστε να επιστρέψουν στο φυσιολογικό τους μέγεθος. Από κλινικής πλευράς επομένως έχει τεράστια σημασία να γίνει διαφορική διάγνωση κατ' αρχήν αν πρόκειται για υπονατριαιμία οξεία (<48 ωρών), χρόνια (>48 ωρών) ή οξεία επί χρόνιας.

Η  $P_{\text{Osm}}$  ρυθμίζεται από την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) διαμέσου του νεφρού χάρη στην ωσμωτική κλιμάκωση συγκέντρωσης στη μυελώδη μοίρα του νεφρώνα. Σημεία κλειδιά για να επιτευχθεί η κλιμάκωση συγκέντρωσης είναι το αθροιστικό σωληνάριο, όπου δρα η ADH και το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle όπου γίνεται ενεργητική επαναρρόφηση  $\text{NaCl}$ , σημείο δράσης της φουροσεμίδης.

Ο οργανισμός έχει μηχανισμούς ανεξάρτητους να ρυθμίζει την ωσμωτικότητα και τον εξωκυττάριο όγκο. Στην πρώτη περίπτωση ο «εκτιμώμενος δείκτης» είναι η ωσμωτικότητα του πλάσματος. Στη δεύτερη είναι ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας (ΔΟΚ) ή δραστικός αρτηριακός όγκος αίματος (Effective Arterial Blood Volume). Η παράμετρος αυτή είναι ένα υποθετικό μέγεθος, το οποίο αντικατοπτρίζει την ανά πάσα στιγμή «κατάσταση πληρότητας» του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Peters το 1948 και ορίστηκε ως «το μέρος εκείνο του όγκου αίματος στο οποίο το σύστημα ογκορρύθμισης του οργανισμού ανταποκρίνεται προκαλώντας αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς, ακόμη και εάν ο ολικός όγκος αίματος και πλάσματος είναι αυξημένος».

Στην πρώτη περίπτωση (ωσμωρρύθμιση) οι αισθητήρες είναι οι ωσμω υποδοχείς του υποθαλάμου. Στη δεύτερη (ογκορρύθμιση) είναι οι τασεούποδοχείς στα καρωτιδικά σωματίδια, στο προσαγωγό αρτηρίδιο του νεφρώνα και στους καρδιακούς κόλπους. Τα αντίστοιχα «εκτελεστικά όργανα» είναι στην ωσμωρρύθμιση η ADH και το αίσθημα της δίψας, στην ογκορρύθμιση το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα νατριουρητικά πεπτιδία κόλπων και εγκεφάλου και η ADH. Η δράση των εκτελεστικών οργάνων στην ογκορρύθμιση είναι η αύξηση του αγγειακού τόνου και η κατακράτηση άλατος και ύδατος. Στην ωσμωρρύθμιση είναι η ρύθμιση της ωσμωτικότητας των ούρων και η πρόσληψη νερού.

Το σημείο κλειδί είναι ότι η ADH συμμετέχει και στους δύο μηχανισμούς ομοίωσης και επομένως μπορεί να υπάρχει αυξημένη έκκριση και σε υπερογκαιμικό ασθενή και σε ευογκαιμικό και υπογκαιμικό, αρκεί να είναι μειωμένος ο ΔΟΚ. Ένα σημείο κλειδί στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της υπονατριαιμίας είναι η μετατόπιση της καμπύλης ανταπόκρισης της ADH στη μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος (POsm) (Εικ. 1). Ενώ σε κατάσταση «ευογκαιμίας» η έκκριση της ADH αρχίζει από μείωση της  $\text{POsm} < 280 \text{ mOsm/L}$ , σε καταστάσεις υπογκαιμίας άρχεται από  $270 \text{ mOsm/L}$  και είναι πιο κάθετη, ενώ σε «υπερογκαιμία» από  $290 \text{ mOsm/L}$  και είναι πιο επιπεδωμένη. Επομένως η κατάσταση όγκου τροποποιεί την καμπύλη απάντησης του υποδοχέα της ADH. Και αφού ο χρόνος ημιζωής της ADH είναι μόνο 10 min, υπάρχει πολύ σύντομη απάντηση έκκρισης σε μείωση του ΔΟΚ, αλλά και καταστολή της έκκρισης αυτής, εφόσον αρθεί το ερέθισμα του χαμηλού ΔΟΚ.



**Εικόνα 1:** Σχέση ADH πλάσματος και ωσμωτικότητας πλάσματος

Ελάττωση του ΔΟΚ μπορεί να επέλθει σε:

- καταστάσεις που μειώνουν τον αρτηριακό όγκο αίματος (αιμορραγία, αφυδάτωση),
- αύξηση της χωρητικότητας πλήρωσης του αρτηριακού αγγειακού δικτύου (κίρρωση, σήψη) και
- μείωση της καρδιακής παροχής (καρδιακή ανεπάρκεια).

## 2. Αίτια

Η «υπονατριαιμία» επομένως είναι μία διαγνωστική κατηγορία και όχι μία νόσος αυτούσια. Μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή ποσότητα  $\text{Na}^+$  ή/και στην κατακράτηση ύδατος. Σε κάθε υπονατριαιμία δεν αρκεί μόνο η ύπαρξη ενός μηχανισμού πρόκλησής της αλλά και η ύπαρξη κάποιου μηχανισμού που την διατηρεί και την διαιωνίζει, δηλαδή αθρόα είσοδος ύδατος στον οργανισμό (Πίν. 1) ή/και μειωμένη αποβολή ύδατος από το νεφρό (Πίν. 2). Ειδικά ο αντισταθμιστικός μηχανισμός στη μείωση της ωσμωτικότητας, καταστολή της ADH, θα οδηγούσε σε αυξημένη νεφρική απώλεια καθαρού ύδατος και αποκατάσταση της διαταραχής (αποβολή 80% κατακρατούμενων υγρών σε 4 ώρες). Άλλωστε για να υπάρχει «περίσσεια ύδατος» η



οποία κατακρατείται θα πρέπει να υπάρχει και «είσοδος νερού» που την συντηρεί (Πίν. 1).

<p><b>Μεγάλη πρόσληψη νερού</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ψυχοτρόπα φάρμακα (ecstasy), αναστολή αποστοφής ύδατος</li> <li>Μαραθωνοδρόμος (λανθασμένη συμβουλή για πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού,</li> <li>Ποτομανία μπύρας</li> <li>Ψυχωσική κατάσταση (παρανοϊκή σχιζοφρένια)</li> </ul>
<p><b>Μεγάλες χορηγήσεις D/W</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Μετεγχειρητικά (ειδικά σε ασθενή με μειωμένη μυϊκή μάζα)</li> </ul>
<p><b>Έγχυση μεγάλης ποσότητας υπότονου ορού στην κύστη</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Προστάτη (υπονατριαιμία μετά από διουρηθρική εκτομή)</li> </ul>
<p><b>Δημιουργία και κατακράτηση ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών (αφαλάτωση)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Αποβολή μεγάλης ποσότητας υπέρτονων ούρων εξαιτίας αθρόας χορήγησης ισότονου ορού με νάτριο ή χρήση θειαζιδικών διουρητικών ενώ δρα ακόμη η ADH</li> </ul>

**Πίνακας 1:** Αίτια υπονατριαιμίας (είσοδος ύδατος στον οργανισμό)

<p><b>Μειωμένη ποσότητα διηθήματος στον άπω νεφρώνα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πολύ μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης</li> <li>Καταστάσεις αυξημένης επαναρόφησης στον εγγύς νεφρώνα <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Μειωμένος ΔΟΚ και αυξημένο ΕΞΥ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Χαμηλή πρόσληψη νατρίου</li> <li>Απώλεια NaCl δια του ιδρώτα (κυστική ίνωση, μαραθωνοδρόμοι)</li> <li>Απώλεια από γαστρεντερικό σωλήνα (διάρροια σε βρέφη)</li> <li>Απώλεια από νεφρούς (διουρητικά, ανεπάρκεια αλδοστερόνης, σύνδρομο εγκεφαλικής αποβολής άλατος και νεφρικής αποβολής άλατος)</li> </ul>
<p><b>ADH και φυσιολογική ποσότητα διηθήματος στον άπω νεφρώνα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Μη ωσμωτικοί παράγοντες έκκρισης ADH (πόνος, άγχος, ναυτία)</li> <li>Κεντρική διέγερση έκκρισης ADH από φάρμακα (ecstasy, νικοτίνη, μορφίνη, κλοφιμπράτη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντινεοπλασματικά όπως η βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, πιθανά μέσω ναυτίας και εμέτων)</li> <li>Βλάβες ΚΝΣ ή πνεύμονα (νεοπλάσματα, κοκκιωματώδεις νόσοι όπως φυματίωση)</li> <li>Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών (μέσω CRF αύξηση της ADH και της ACTH)</li> <li>Υποθυρεοειδισμός (μειωμένος ΔΟΚ λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής)</li> </ul>

**Πίνακας 2:** Αίτια υπονατριαιμίας εξαιτίας μειωμένης αποβολής ύδατος

Η υπονατριαιμία ταξινομείται με βάση τον ΔΟΚ και τον ΕΞΥ. Η «υπογκαιμική υπονατριαιμία» χαρακτηρίζεται από χαμηλό ΔΟΚ και χαμηλό ΕΞΥ. Στην κλινική πράξη είναι πολλές φορές παραγοντική.

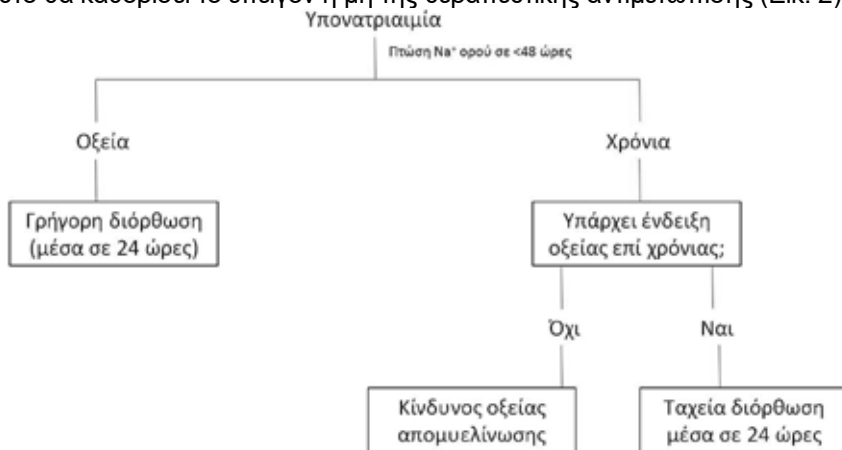
### 3. Διάγνωση-Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση αρχίζει από το ιστορικό:

- λήψη φαρμάκων, όπως θειαζιδικά διουρητικά (διαταραχή του μηχανισμού αραίωσης πρόουρου), αντικαταθλιπτικά του τύπου SSRI (Selective, Serotonin, Reuptake Inhibitor), εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (έκκριση ADH),
- υποθυρεοειδισμός,
- επινεφριδιακή ανεπάρκεια,
- ιστορικό συμβατό με χαμηλό ΔΟΚ με χαμηλό εξωκυττάριο όγκο (διάρροιες, έμετοι, νεφροπάθεια απώλειας άλατος (Renal salt wasting Syndrome, RSW), εγκεφαλικό σύνδρομο απώλειας άλατος (Cerebral Salt Wasting, CSW) ή αυξημένο ΕΞΟΥ (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό).

Στη φυσική εξέταση αναζητούνται σημεία υπογκαιμίας (ορθοστατική υπόταση, σπαργή δέρματος, πλήρωση σφαγίτιδων) ή αντίθετα υπερογκαιμίας (οίδημα, συμφόρηση πνευμόνων).

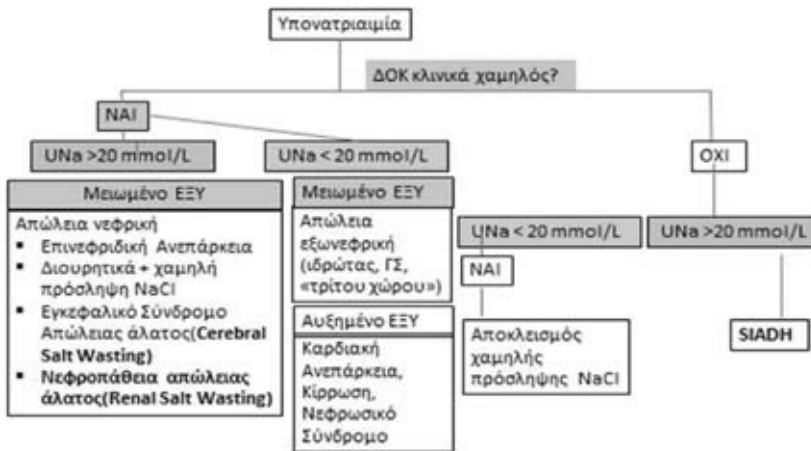
Παράλληλα πρέπει να γίνεται μία πρώτη εκτίμηση για το αν πρόκειται για οξεία (<48 ώρες) ή χρόνια (48 ώρες) εγκατάσταση της υπονατριαιμίας, γιατί αυτό θα καθορίσει το επείγον ή μη της θεραπευτικής αντιμετώπισης (Εικ. 2).



**Εικόνα 2:** Διαφορική διάγνωση οξείας και χρόνιας υπονατριαιμίας και η ταχύτητα αντιμετώπισής της

Σε περίπτωση επείγουσας προχωρά κανείς άμεσα στη θεραπευτική αντιμετώπιση παράλληλα με τη διαγνωστική διερεύνηση. Σε μη επείγουσα

υπάρχει χρόνος να γίνει πρώτα λήψη  $\text{Na}^+$  ούρων και των παραμέτρων υπολογισμού της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος. Το χαμηλό νάτριο ούρων (Urinary  $\text{Na}^+$ ,  $\text{UNa} < 20 \text{ mmol/L}$ ) βοηθά στη διαφορική διάγνωση των καταστάσεων με χαμηλό ΔΟΚ και μειωμένο ΕΞΟΥ που αντιστοιχούν σε εξωνεφρικές απώλειες άλατος, σε αντιδιαστολή με  $\text{UNa}^+ > 20 \text{ mmol/L}$  που αντιστοιχεί στις καταστάσεις νεφρικής απώλειας άλατος όπως φαίνονται στον αλγόριθμο της εικόνας 3.

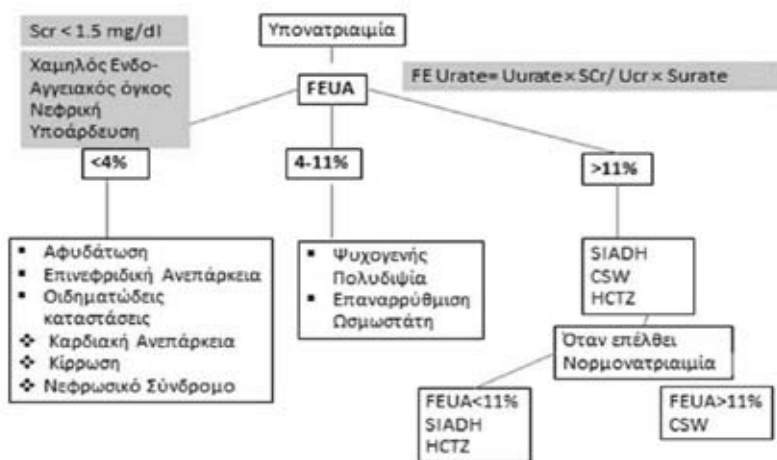


**Εικόνα 3:** Διάγνωση χρόνιας υπονατριαιμίας με τη βοήθεια του ΔΟΚ και του νατρίου των ούρων (ΓΣ= Γαστρεντερικός σωλήνας)

Ιδιαίτερα δύσκολη στην κλινική πράξη είναι η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH (Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) από το εγκεφαλικό σύνδρομο απώλειας άλατος (Cerebral Salt Wasting Syndrome, CSW) και τις άλλες καταστάσεις υπογκαιμικής υπονατριαιμίας. Η κλινική υποψία αρχίζει από το ότι δεν ανταποκρίνονται θεραπευτικά στην απλή έγχυση φυσιολογικού ορού. Και οι δύο οντότητες χαρακτηρίζονται επιπλέον από υποουριχαιμία και  $\text{UNa}^+ > 20 \text{ mmol/L}$ . Η διάκριση της ευογκαιμίας από την υπογκαιμία και τον χαμηλό ή μη ΔΟΚ δεν είναι πάντοτε εύκολο να πιστοποιηθεί με κλινικά σημεία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στο SIADH και CSW είναι διαφορετική από την απλή χορήγηση φυσιολογικού ορού που αρκεί στην υπογκαιμική υπονατριαιμία με μειωμένο ΕΞΥ. Σ' αυτές τις καταστάσεις παράλληλα με την στέρωση νερού στο SIADH μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση υπέρτονου νατρίου με φουροσεμίδη. Στο CSW χορήγηση υπέρτονου νατρίου ή/

και φθοριούδροκορτιζόνης στο CSW. Επομένως είναι κρίσιμης σημασίας η διάκρισή τους ως κατηγορία και η μεταξύ τους διαφορική διάγνωση.

Εδώ έρχεται να συνδράμει ο υπολογισμός της κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος (fractional Excretion Uric Acid, FEUA). Αν βρεθεί >11% χαρακτηρίζει τις καταστάσεις SIADH, CSW και τη χρήση διουρητικών. Όταν επανέλθει το Na<sup>+</sup> σε φυσιολογικά επίπεδα η FEUA μειώνεται στο SIADH και την χρήση διουρητικών, όχι όμως στο CSW (Εικ. 4).



**Εικόνα 4:** Αλγόριθμος διαγνωστικός της υπονατρίαζιας με τη βοήθεια της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος

#### 4. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά η υπογκαιμική υπονατρίαζια αποτελεί συχνό πρόβλημα στην κλινική πράξη και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή. Η διαφορική διάγνωση των υποκείμενων καταστάσεων που την προκαλούν στηρίζεται στην κλινική εξέταση και απλά εργαστηριακά εργαλεία: Νάτριο ούρων και κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα. Η άμεση θεραπευτική ανταπόκριση στη χορήγηση φυσιολογικού ορού υποδεικνύει ότι η υποκείμενη παθοφυσιολογία ήταν ο μειωμένος ΔΟΚ και ο μειωμένος ΕΞΟΥ. Χρειάζεται σ' αυτές τις περιπτώσεις ιδιαίτερη προσοχή, μήπως η άρση του υπογκαιμικού ερεθίσματος οδηγήσει σε ταχεία διόρθωση του Na<sup>+</sup> ορού λόγω καταστολής της ADH. Αν δεν υπάρχει θεραπευτική ανταπόκριση σε φυσιολογικό ορό, σκεφτόμαστε αίτια μεγάλης εισόδου ύδατος στον οργα-

νισμό (ιατρογενή και μη) ή/και μειωμένης αποβολής ύδατος από το νεφρό. Η αναγκαιότητα άμεσης ή μη θεραπευτικής παρέμβασης θα εξαρτηθεί από τον χαρακτηρισμό της υπονατριαιμίας ως οξείας ή μη με όριο τις 48 ώρες.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Inc, 1994, ch20.
2. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A Problem-Based Approach. Saunders Elsevier, 2010, section 1.
3. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. Am J Med 1987; 83(5): 905-908.
4. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: A critical review. Am J Kidney Dis 1998; 32 (6): 917-933.
5. Maesaka KJ, Imbriano LJ, Miyawaki N. Application of established pathophysiologic processes brings greater clarity to diagnosis and treatment of hyponatremia. World J Nephrol 2017; 6 (2): 59-71.
6. Μαυροματίδης Κ. Αρχές μετακίνησης των υγρών. Υπονατριαιμικός-Υποωσμωτικός ασθενής 16.7.2004.
7. Danziger J, Hoening MP. The role of the kidney in disorders of volume: Core Curriculum 2016. Am J Kidney Dis 2016; 68(5): 808-816.

## Ερωτήσεις

1. Γυναίκα 50 ετών με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού από 10ετίας, υπό δόση κορτιζόνης 4 mg ημερησίως, εισέρχεται στο νοσοκομείο στην ορθοπεδική κλινική, λόγω πολλαπλών καταγμάτων μετά από τροχαίο (πτώση από δίκυκλο). Στην εισαγωγή είχε κρεατινίνη ορού 0,6 mg/dl και Na<sup>+</sup> ορού 139 mEq/L. Την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα είχε Na<sup>+</sup> ορού 126 mEq/L. Πονούσε πολύ και για το λόγο αυτό λάμβανε οπιοειδή. Είχε διούρηση 1,5 L/24ωρο. Λάμβανε ενδοφλέβια 2 L Ringers και D/W 5% 1.000 ml με 75 mEq Na<sup>+</sup>, ενώ έπινε 2,5 L νερού. Συγχρόνως είχε διαρροϊκό σύνδρομο, εμέτους, με καλά ζωτικά σημεία και σταθερή νεφρική λειτουργία. Ο θεράπων γιατρός διέκοψε

τους παραπάνω ορούς και σύστησε ορό  $\text{NaCl}$  1.000 + 1 amp  $\text{NaCl}$  15%. Η υπονατριαιμία επιδεινώθηκε ( $\text{Na}^+=123 \text{ mEq/L}$ ) και το ουρικό του αίματος ήταν 2,5 mg/dl. Ποια από τις παρακάτω εκτιμήσεις ήταν σωστή;

α) Πιθανά πολυπαραγοντική υπονατριαιμία, εφόσον δεν απαντούσε θεραπευτικά σε ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Καθαρή απώλεια άλατος (έμετοι, διάρροιες με εξωνεφρική απώλεια ηλεκτρολυτών). Επινεφριδική ανεπάρκεια, αν και δεν έγινε stress dose κορτικοειδών. Συνεχιζόμενη έκκριση ADH μετεγχειρητικά λόγω έντονου άλγους και οπιοειδών. Θα έπρεπε να γίνει έλεγχος  $\text{Na}^+$  ούρων και κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος, προκειμένου να γίνει σωστή διάγνωση πρωτίστως και στη συνέχεια ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση;

β) Δεν έτρεχε καλά ο ορός που συστήθηκε. Απαιτείται επανάληψη των εξετάσεων με τον υπάρχοντα ορό;

γ) Δεν έχει κλινική σημασία η πτώση του  $\text{Na}^+$  του ορού, διότι ήταν πολύ μικρή;

2. Στο παραπάνω παράδειγμα το  $\text{Na}^+$  των ούρων ήταν 96 mEq/L και η κλασματική απέκκριση του ουρικού 12%. Διαπιστώθηκε επιδείνωση της υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+=113 \text{ mEq/L}$ ) υπό τον φυσιολογικό ορό. Έπινε ακόμη 2,5 L την ημέρα. Κλινικά δεν είχε περιφερικό οίδημα, αλλά δεν είχε και σημεία υπερυδάτωσης. Λόγω χειρουργείου ο σφυγμός ήταν αδύναμος και είχε ορθοστατική υπόταση. Η αρτηριακή πίεση ήταν 120/80 mmHg και οι σφύξεις 70/min. Ποια φαίνεται να ήταν η πιθανή διάγνωση;

α) Νεφρική απώλεια άλατος από νεφροπάθεια της μεταμόσχευσης ή/και επινεφριδική ανεπάρκεια. Υπογκαιμική υπονατριαιμία με χαμηλό εξωκυττάριο και δραστικό όγκο κυκλοφορίας. Συστήνεται η συνέχιση του φυσιολογικού ορού;

β) Η εικόνα «ευογκαιμίας» σε συνδυασμό με το ιστορικό και την αυξημένη κλασματική απέκκριση του ουρικού συνηγορούν υπέρ συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Θεραπευτικά συστήνεται η στένωση νερού, ο υπέρτονος ορός  $\text{NaCl}$  και η φουροσεμίδα;

3. Γυναίκα 40 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και με ιστορικό γαστρεντερίτιδας από εβδομάδας προσέρχεται στο ΤΕΠ. Εκεί είχε αρτηριακή πίεση 110/70 mmHg, σφύξεις 80/min ύπτια και 105/min όρθια (με πτώση της αρτηριακής πίεσης στα 90/60 mmHg). Το  $\text{Na}^+$  του ορού ήταν 121 mEq/L και των ούρων 12 mEq/L, ενώ η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογική. Σε 6 ώρες μετά από 1,5 λίτρο φυσιολογικού ορού δεν είχε πλέον ορθοστατική υπόταση, ενώ το  $\text{Na}^+$  του ορού έγινε 130 mEq/L και των ούρων 18 mEq/L. Ποια από τις παρακάτω απαντήσεις θα ήταν η σωστή.

α) Κλινική βελτίωση και επιστροφή στο σπίτι με συμπτωματική αγωγή για το διαρροϊκό;

β) Η υπονατριαιμία ήταν χρόνια και η διόρθωση υπερταχεία, κάτι που συνηγορεί υπέρ αμιγώς υπογκαιμικής υπονατριαιμίας. Άρα υπήρχε κίνδυνος ωσμωτικής απομυελίνωσης. Γι' αυτό συστήνεται η εισαγωγή της στο νοσοκομείο και η άμεση μείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού στα 126 mEq/L με υπότονο ορό και με ταυτόχρονη παρακολούθηση και βραδύτερη αποκατάσταση των επιπέδων του;

γ) Εισαγωγή για παρακολούθηση και συνέχιση της αγωγής με φυσιολογικό ορό σε ταχεία έγχυση, αφού «πήγαινε καλά»;

4. Γυναίκα Καυκάσια 60 ετών, εισάγεται στη νευρολογική κλινική εξαιτίας επεισοδίου απώλειας συνείδησης με απότοκο πτώση εξ ιδίου ύψους και τραυματισμό κεφαλής (μικρό βρεγματικό εγκεφαλικό αιμάτωμα). Προ 10ημέρου είχε συμπτώματα ιογενούς γαστρεντερίτιδας. Ακολούθησαν διαταραχές ύπνου, αίσθημα κόπωσης και περιοδικά διαξιφιστική σφύζουσα κεφαλαλγία με αντανάκλαση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, για την οποία έλαβε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Πριν την εισαγωγή της είχε αδυναμία βάδισης και ανύψωσης των άνω άκρων. Μετά την εισαγωγή και εντός διημέρου εγκατέστησε τετραπάρεση, αδυναμία κατάποσης. Διαγνώστηκε Guillain-Barre με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Από το ατομικό αναμνηστικό είχε αρτηριακή υπέρταση υπό σαρτάνη + θειαζιδη και υποθυρεοειδισμό υπό αγωγή. Κλήθηκαν νεφρολόγοι λόγω υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+=125$  mEq/L). Διαπιστώθηκε επιδείνωσή της μετά από έγχυση φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως, παρά τη διακοπή του διουρητικού και παρά την απουσία εξωνεφρικών απω-

**λειών. Βρέθηκε υποουριχαιμία (ουρικό=1,8 mg/dl) και  $\text{Na}^+$  ούρων 76 mmol/L. Ποια ήταν η σωστή διάγνωση;**

- α) Υπονατριαιμία από θειαζίδη, κακός έλεγχος χορηγούμενων ορών κατά τη νοσηλεία και συνύπαρξη μάλλον ανεπαρκούς θρέψης (χαμηλό ουρικό);
- β) Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης;
- γ) Σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος;
- δ) Η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη και θα πρέπει να γίνει μέτρηση κλασματικής απέκκρισης ουρικού, ώστε να κατευθυνθεί η διάγνωση προς SIADH ή CSW;

**5. Στο παραπάνω περιστατικό η TSH και η ACTH ήταν φυσιολογικές. Η κλασματική απέκκριση του ουρικού 27%. Κλινικά υπήρχε νεφρική απώλεια άλατος και πολυουρία, η οποία απαιτεί ενδοφλέβια αναπλήρωση, προκειμένου να μη συρρικνωθεί ο ενδαγγειακός όγκος. Η χορήγηση υπέρτονου ορού NaCl αποκατέστησε σταδιακά το  $\text{Na}^+$  του ορού (138 mEq/L). Τότε η κλασματική απέκκριση του  $\text{Na}^+$  μειώθηκε στο 15%. Ποια ήταν η πιθανή διάγνωση;**

- α) SIADH;
- β) CSW;
- γ) Τίποτα από τα παραπάνω;

#### **Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. β
- 3. β
- 4. δ
- 5. β



# Θεραπεία της υπονατριαιμίας

**Νικόλαος Κ. Καπλάνης,**  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα  
ΓΝ Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Πρόγνωση υπονατριαιμίας
3. Προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας
4. Σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης
5. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με βαριά συμπτώματα
6. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με μέτριας βαρύτητας συμπτώματα
7. Αντιμετώπιση της οξείας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα
8. Αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας
  - 8.1. Γενικές αρχές αντιμετώπισης της χρόνιας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα
  - 8.2. Περιορισμός πρόσληψης υγρών
  - 8.3. Διουρητικά αγκύλης
  - 8.4. Δεμεκλοκυκλίνη
  - 8.5. Ουρία
  - 8.6. Βαπτάνες
  - 8.7. Κάλιο
9. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε διάφορα νοσήματα και καταστάσεις
  - 9.1. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
  - 9.2. Υπογκαιμική υπονατριαιμία
  - 9.3. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
  - 9.4. Ηλικιωμένοι
  - 9.5. Καρδιακή ανεπάρκεια
  - 9.6. Κίρρωση ήπατος
  - 9.7. Νευρολογικά και νευροχειρουργικά νοσήματα
  - 9.8. Ογκολογικά νοσήματα
  - 9.9. Νεφρική νόσος
  - 9.10. Μετεγχειρητική περίοδος
  - 9.11. Υπονατριαιμία μετά από άσκηση
  - 9.12. Πρωτοπαθής πολυδιψία
10. Αντιμετώπιση της υπερδιόρθωσης της υπονατριαιμίας
11. Επίλογος
12. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η υπονατρίαμια αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, με αυξημένη επίπτωση στους ηλικιωμένους, τους νοσηλευόμενους, τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με κίρρωση ήπατος και με ογκολογικά προβλήματα

- Η οξεία υπονατρίαμια προκαλεί οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, οδηγεί σε δυνητικά επικίνδυνες νευρολογικές επιπλοκές και για το λόγο αυτό πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα

- Η χρόνια υπονατρίαμια, αν συνοδεύεται από συμπτώματα αντιμετωπίζεται ωςάν την οξεία υπονατρίαμια

- Η ασυμπτωματική χρόνια υπονατρίαμια αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα ως προς τη νοσηρότητα και θνητότητα για μία σειρά νοσημάτων

Η ασυμπτωματική χρόνια υπονατρίαμια έχει ενοχοποιηθεί ευθέως για την αυξημένη επίπτωση καταγμάτων στους ηλικιωμένους

- Οι περιπτώσεις υπέρτονης υπονατρίαμιας δεν απαιτούν ιδιαίτερους θεραπευτικούς χειρισμούς ως προς το νάτριο

- Η σημαντικότερη επιπλοκή γρήγορης διόρθωσης της χρόνιας υπονατρίαμιας είναι το σύνδρομο ψωμωτικής απομυελίνωσης (ΣΩΑ)

- Το ΣΩΑ αναπτύσσεται κυρίως σε ασθενείς με υποθρεψία, βαριά υπονατρίαμια, αιθουλισμό και υποκαλιαιμία

- Η αντιμετώπιση συμπτωματικής υπονατρίαμιας στηρίζεται στην ταχεία χορήγηση μικρής ποσότητας υπέρτονου ορού (NaCl 3%)

- Σε ασθενείς με κίνδυνο υπερυδάτωσης (λ.χ. καρδιοπαθείς) ο υπέρτονος ορός συνοδεύεται με διουρητικά της αγκύλης

- Ο στόχος είναι η ταχεία διόρθωση σε μία ώρα μέχρι 5 mEq/L, στο πρώτο 24ωρο μέχρι 10 mEq/L και στις πρώτες 48 ώρες μέχρι 18 mEq/L

- Η διόρθωση μιας χρόνιας και ασυμπτωματικής υπονατρίαμιας θα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν αιτιολογική

- Τα μέτρα θεραπείας μιας χρόνιας υπονατρίαμιας μπορεί, είτε να είναι δύσκολα στη συμμόρφωση (περιορισμός πρόσληψης υγρών), είτε σπάνια εφαρμόσιμα στην κλινική πράξη (χορήγηση ουρίας, δεμεκλοκυκλίνης)

- Η συνύπαρξη υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμιας είναι συχνή και η χορήγηση καλίου μπορεί να προκαλέσει εν μέρει διόρθωση και των επιπέδων του νατρίου

- Οι βαπτάνες, ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στο νεφρικό σωληνάριο, μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της κάθαρσης ελεύθερου ύδατος από τους νεφρούς

- Η χρήση βαπτανών έχει κίνδυνο ταχείας διόρθωσης της υπονατρίαμιας και δεν συστήνεται στον Ευρωπαϊκό χώρο, αν και δεν έχει καταγραφεί περιστατικό ΣΩΑ

- Η χρήση βαπτανών περιορίζεται εξαιτίας καταγεγραμμένης ηπατοτοξικότητας

- Η χρήση βαπτανών συνήθως δεν πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονη εφαρμογή άλλων θεραπευτικών μέτρων, όπως στέρηση υγρών ή χορήγηση ουρίας εξαιτίας του κινδύνου υπερδιόρθωσης

- Η υπογκαιμική υπονατρίαμια αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με τη χορήγηση υπέρτονων ή και ισότονων ορών

- Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ΣΑΕΑΟ) αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με χορήγηση ουρίας

- Στους ηλικιωμένους ο σημαντικότερος τρόπος αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας είναι η διακοπή των φαρμάκων που την προκαλούν, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά, τα αντικαταθλιπτικά κ.ά

- Σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας από επινεφριδική ανεπάρκεια, χρήσιμη είναι η χρήση αλατο- και γλυκο-κορτικοειδών

- Η τολβαπτάνη φαίνεται να ανακουφίζει συμπτώματα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δεν μεταβάλλει ευνοϊκά την πρόγνωση ως προς τη θνητότητα

- Σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας και βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας ο τρόπος αντιμετώπισης είναι η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, με διαλείπουσες ή συνεχείς μεθόδους

- Η υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας πρέπει να αντιμετωπίζεται με υπότονους ορούς (dextrose) ή/και χορήγηση δεσμοπρεσίνης

Παρά την πάροδο των ετών και τις πολυάριθμες μελέτες της επιστημονικής κοινότητας, η υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού < 135 mEq/L) εξακολουθεί να αποτελεί ένα πολύπλοκο πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η πολυπλοκότητά της μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη επίπτωση της, στην κλινική εικόνα που μπορεί να γίνει δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή, στο δυσμενή προγνωστικό ρόλο για μία μεγάλη σειρά νοσημάτων, αλλά κατά κύριο λόγο οφείλεται στη δυσκολία της αντιμετώπισής της. Η ανάλυση που ακολουθεί αποσκοπεί στο να προσδιορίσει τις δυσκολίες και τους κινδύνους της αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας και να αναφέρει τις πιθανές λύσεις, όπως προτείνονται στη Διεθνή βιβλιογραφία.

## 1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που παρατηρείται στον πληθυσμό των νοσηλευόμενων ασθενών<sup>1</sup> και είτε διαπιστώνεται κατά την εισαγωγή τους, είτε αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Παράλληλα προκύπτει ότι η υπονατριαιμία έχει αυξημένη επίπτωση στους ηλικιωμένους συγκριτικά με τις μικρότερες ηλικίες.<sup>2</sup> Αυτό οφείλεται στις φυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί η ηλικία στη νεφρική δομή και λειτουργία, αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στις διαιτητικές συνήθειες των ηλικιωμένων, στη συννοσηρότητα και στη λήψη διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων που λαμβάνουν συχνότερα αυτοί και που προκαλούν υπονατριαιμία. Τέτοια είναι διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά<sup>3</sup> ή τα αντικαταθλιπτικά, όπως οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.<sup>4</sup> Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφησή τους σε ασθενείς προχωρη-

μένης ηλικίας. Η επίπτωση της υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους φαίνεται να επηρεάζεται, ακόμη και από αστάθμητους παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντικές συνθήκες.<sup>5</sup>

Η υπονατριαιμία, ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής διακρίνεται σε ήπια ( $\text{Na}^+$  ορού 130-135 mEq/L), μέτρια ( $\text{Na}^+$  ορού 120-129 mEq/L) και βαριά ( $\text{Na}^+$  ορού <120 mEq/L) και ανάλογα με την ταχύτητα εγκατάστασής της, διακρίνεται σε οξεία (<48 ώρες) ή χρόνια (>48 ώρες).<sup>6</sup> Η διάκριση έχει τεράστια κλινική αξία, διότι μία χρόνια διαταραχή συνήθως είναι ασυμπτωματική και απαιτεί αντίστοιχα ήπιους θεραπευτικούς χειρισμούς.<sup>7</sup> Αντίθετα, στην οξεία διαταραχή, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι βαριά, τα εγκεφαλικά κύτταρα δεν προλαβαίνουν να προσαρμοστούν στο υπότονο εξωκυττάριο περιβάλλον, με συνέπεια να αναπτύσσεται εγκεφαλικό οίδημα και ενδοκράνια υπέρταση. Οι κλινικές συνέπειες του οιδήματος διακρίνονται σε μεγάλης και μέτριας βαρύτητας και συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό, η αντιμετώπιση μιας τέτοιας κατάστασης πρέπει να είναι άμεση και αποτελεσματική.<sup>8</sup>

Βαρύτητα	Συμπτώματα
<b>Μέτριας βαρύτητας</b>	Ναυτία χωρίς έμετο Σύγχυση Κεφαλαγία
<b>Μεγάλης βαρύτητας</b>	Έμετος Καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια Μη φυσιολογική και βαθιά υπνηλία Σπασμοί Κώμα (Κλίμακα Γλασκώβης≤8)

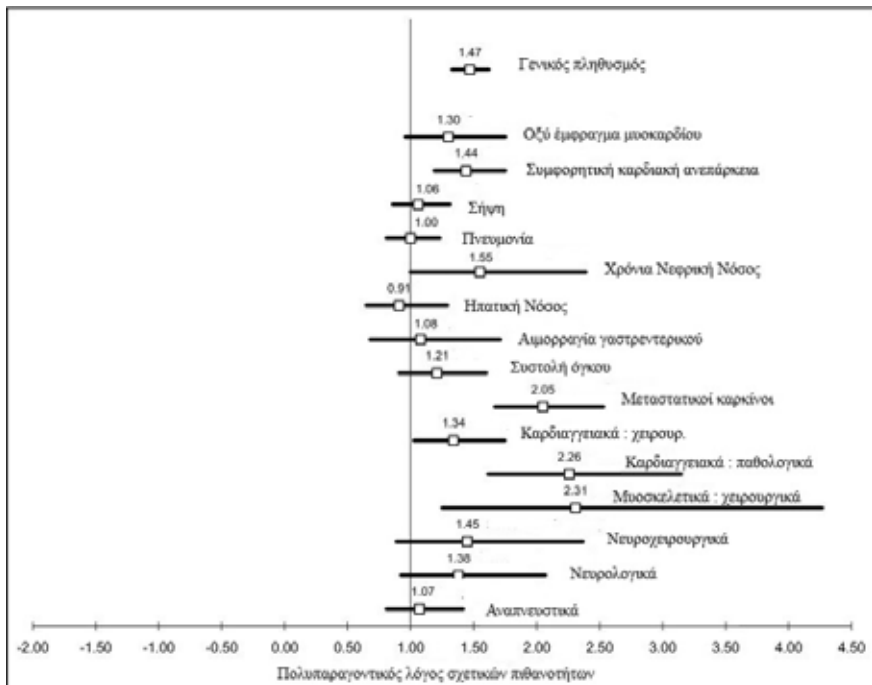
*Πίνακας 1: Ταξινόμηση συμπτωμάτων υπονατριαιμίας*

## 2. Πρόγνωση υπονατριαιμίας

Έχει αποδειχτεί ότι η διόρθωση της υπονατριαιμίας, αν είναι ταχεία, μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές που απειλούν όχι μόνο τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά ενίοτε και την ίδια τη ζωή των ασθενών. Εύκολα προκύπτει το ερώτημα, γιατί θα πρέπει να γίνονται προσπάθειες αντιμετώπισης της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής, ειδικά όταν αυτή μπορεί να είναι ήπια ή μέτρια και κυρίως ασυμπτωματική;

Η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα δίνεται από μεγάλο αριθμό μελετών που δείχνει ότι η ανάπτυξη υπονατριαιμίας στους ασθενείς συνοδεύεται από μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα για μία μεγάλη σειρά νοση-

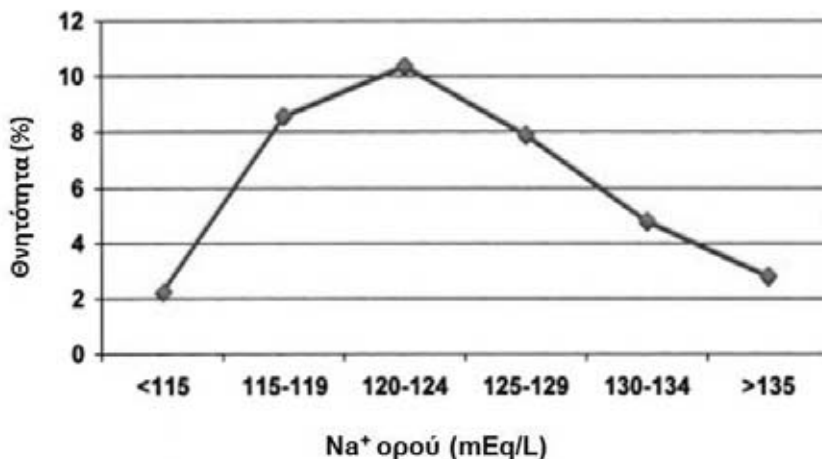
μάτων, συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν από τα ίδια νοσήματα και είναι νορμονατρίαμικοί.<sup>9,10,11,12</sup> Στην εικόνα 1 απεικονίζεται το πόσο πιθανότερος ως εξέλιξη είναι ο θάνατος για τα αναφερόμενα νοσήματα στους υπονατρίαμικούς.<sup>13</sup> Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε νοσήματα που προκαλούν υπερογκαιμική υπονατρίαμια, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος, όπου τιμές  $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$  έχουν σχετιστεί με συχνές νοσηλείες και αξιόλογη αύξηση της θνητότητας, συγκριτικά με ασθενείς με τιμές  $\text{Na}^+ > 130 \text{ mEq/L}$ .<sup>14</sup>



**Εικόνα 1:** Σχετική πιθανότητα θανάτου εάν αναπτυχθεί υπονατρίαμια σε ασθενείς διαφόρων νοσημάτων συγκριτικά με τους νορμονατρίαμικούς

Παρά την αναγνώριση της υπονατρίαμιας ως ανεξάρτητου παράγοντα αύξησης της θνητότητας, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα πλην εξαιρέσεων που να καταδεικνύουν τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο γίνεται αυτό. Οι Chawla και συν.<sup>15</sup> διαπίστωσαν σε αναδρομική μελέτη 45.693 ασθενών με υπονατρίαμια που εξετάστηκαν σε ένα νοσοκομείο σε διάστημα 12 ετών, το παράδοξο συμπέρασμα ότι ενώ η θνητότητα αυξανόταν με την πτώση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  ορού, αυτό δεν ίσχυε για  $\text{Na}^+$  του ορού  $< 120 \text{ mEq/L}$ ,

όπου όσο μειωνόταν το νάτριο, τόσο μειωνόταν και η θνητότητα (Εικ. 2). Κάτι τέτοιο αποδόθηκε στο ότι τα περιστατικά βαριάς υπονατριαιμίας ήταν χρόνια και ασυμπτωματικά και οφείλονταν στη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων, ενώ αρκετά από τα περιστατικά μέτριας υπονατριαιμίας ήταν οξεία, χαρακτηρίζονταν από βαρύτερη κλινική εικόνα και ήταν αναμενόμενο να καταλήξουν στο θάνατο.



**Εικόνα 2:** Σχέση Na<sup>+</sup> ορού διορθωμένου ως προς την υπεργλυκαιμία και θνητότητας ως προς σε προσερχόμενους ασθενείς μεταξύ των ετών 2004-2007: 130-134 (n=11.742), 125-129 (n=2.400), 120-124 (n=474), 115-119 (n=139), 110-114 (n=39) και <110 mEq/L (n=5)

Μία θεωρία για τον προσδιορισμό της σχέσης υπονατριαιμίας και θνητότητας διατυπώνεται από τον Hoorn και συν.<sup>16</sup> Στις ήδη υπάρχουσες θεωρίες ότι:

- η υπονατριαιμία προκαλεί ευθέως το θάνατο (ειδικά σε οξείες και βαριές διαταραχές) και
- η υπονατριαιμία αντικατοπτρίζει την βαρύτητα του υποκείμενου νοσήματος (βαρύτερη υπονατριαιμία-χειρότερη πορεία του νοσήματος, άρα και πιθανότερη εξέλιξη ο θάνατος), προσθέτει μία τρίτη υπόθεση σύμφωνα με την οποία τα χαμηλά επίπεδα νατρίου ορού προκαλούν δυσλειτουργία σε οργανικό επίπεδο και ως συνέπεια, η θνητότητα αυξάνει.

Σχηματικά απεικονίζεται στην εικόνα 3. Η θεωρία της οργανικής δυσλειτουργίας από υπονατριαιμία φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή στην πορεία ασθενών με υπονατριαιμία και κατάγματα οστών μετά από πτώσεις.

Η υπονατριαιμία προκαλεί σε χρόνια βάση διαταραχές βάρδισης, ενώ παράλληλα ευνοεί και την ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Πτώσεις, ειδικά στους ηλικιωμένους, έχουν ως συνέπεια κατάγματα στο μηριαίο οστό, με την πρόγνωση να είναι δυσμενέστερη σε σύγκριση με ασθενείς με αντίστοιχη βλάβη που ήταν νορμοματριαιμικοί.<sup>17</sup>



*Εικόνα 3: Τρεις υποθέσεις για τη συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας*

### 3. Προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας

Η δυσμενής πρόγνωση των ασθενών που εμφανίζουν υπονατριαιμία δεν αφήνει αμφιβολία ότι αυτή η ηλεκτρολυτική διαταραχή πρέπει να αντιμετωπίζεται ακόμη κι όταν είναι χρόνια και ασυμπτωματική. Τα μέτρα, όμως, που λαμβάνει ένας κλινικός γιατρός συχνά αποδεικνύονται όχι μόνο αναποτελεσματικά, αλλά και επιζήμια για τον ίδιο τον ασθενή, εξαιτίας διαφόρων επιπλοκών που εμφανίζονται. Η κυριότερη επιπλοκή είναι το ΣΩΑ και συμβαίνει κυρίως σε ταχεία διόρθωση περιπτώσεων χρόνιας υπονατριαιμίας. Για το λόγο αυτό έγιναν προσπάθειες τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ να οριστούν κατευθυντήριες οδηγίες για την βέλτιστη αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας.

Στην Ευρώπη μία ευρεία συνεργασία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικολογίας (European Society of Intensive Care Medicine), της Ευρωπαϊκής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (European Society of Endocrinology) και της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association) οδήγησε σε μία με-

λέτη που κατηγοριοποιεί τα περιστατικά της υπονατρίαμιας και προτείνει αντίστοιχες οδηγίες.<sup>18</sup> Βασικό βήμα για την αντιμετώπιση της υπονατρίαμιας είναι η ιεράρχηση των στόχων, δηλαδή τι πρέπει να διορθωθεί και τι πρέπει να αποφευχθεί, όπως απεικονίζεται στον πίνακα 2.

Ιεραρχία	Έκβαση
<b>Κρίσιμης σημασίας</b>	Επιβίωση ασθενούς Κώμα Βλάβη εγκεφάλου/εγκεφαλικό οίδημα Επιληπτικοί σπασμοί Σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης Αναπνευστική ανακοπή Ποιότητα ζωής Γνωσιακή λειτουργία
<b>Υψηλής σημασίας</b>	Κατάγματα οστών Πτώσεις Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο
<b>Μέσης σημασίας</b>	Συγκέντρωση νατρίου ορού

*Πίνακας 2: Ιεράρχηση αντιμετώπισης ασθενών με υπονατρίαμια*

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν τη διόρθωση κατά κύριο λόγο των περιπτώσεων υπότονης υπονατρίαμιας. Η μη υπότονη υπονατρίαμια μπορεί να οφείλεται:

- σε αυξημένη παρουσία δραστικών ωσμωτικά ουσιών, όπως η γλυκόζη, η μαννιτόλη, η γλυκίνη, διάφορες σκιαγραφικές ουσίες,
- σε παρουσία μη δραστικών ωσμωτικά ουσιών, όπως η ουρία, η αιθανόλη ή η αιθυλενογλυκόλη και
- σε αυξημένη παρουσία ενδογενών ουσιών, όπως τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη, οι πρωτεΐνες (ειδικά σε μονοκλωνικές γαμμαπάθειες).

Στην τελευταία περίπτωση η υπονατρίαμια θεωρείται εργαστηριακό λάθος (artifact) και ονομάζεται ψευδοϋπονατρίαμια. Σ' όλες αυτές τις καταστάσεις μη υπότονης υπονατρίαμιας η διάγνωση τίθεται συνήθως με τη μέτρηση της ωσμωτικότητας του ορού και των ούρων ή τουλάχιστον με τη μέτρηση της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα και αν επιβεβαιωθεί η διάγνωσή τους συνήθως ακολουθείται αντίστοιχο πρωτόκολλο, το οποίο δεν σχετίζεται άμεσα με το νάτριο, λ.χ. σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας που προκαλούν μείωση της συγκέντρωσης νατρίου ορού, ο στόχος είναι η πτώση των επιπέδων γλυκόζης στον ορό.

Η θεραπεία διακρίνεται, με βάση τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, στις εξής κατηγορίες:



- αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με βαριά συμπτώματα,
- αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με μετρίως βαρύτητας συμπτώματα,
- αντιμετώπιση της οξείας υπονατριαιμίας χωρίς μεγάλης ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα,
- αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας χωρίς μεγάλης ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα και
- αντιμετώπιση ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας.

#### 4. Σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης (ΣΩΑ)

Πριν αναλυθούν λεπτομέρειες για την αντιμετώπιση των διαφόρων περιπτώσεων υπονατριαιμίας, κρίνεται σκόπιμο να αναλυθεί η παθοφυσιολογία του ΣΩΑ, μιας κατάστασης που απαντάται μετά από αντιμετώπιση υπονατριαιμίας. Συμβαίνει κατά κύριο λόγο μετά από ταχεία διόρθωση χρόνιας υπονατριαιμίας και οι πληροφορίες προκύπτουν κυρίως από πειραματικά μοντέλα. Αναφορές ΣΩΑ σε περιπτώσεις αντιμετώπισης οξείας υπονατριαιμίας δεν είναι συχνές.

Στη χρόνια υπονατριαιμία, το εγκεφαλικό κύτταρο προσαρμόζεται στο υπότονο εξωκυττάριο περιβάλλον, μειώνοντας την παραγωγή διάφορων, ενδοκυττάρων οργανικών ωσμωτικά δραστικών (ενεργών) ουσιών. Τέτοιες είναι η μυοϊνοσιτόλη, η βηταΐνη, η ταυρίνη, η γλουταμίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ. Αποτέλεσμα αυτής της προσαρμογής είναι η εξισορρόπηση μετακίνησης ύδατος μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου. Ταχεία αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάρου χώρου από αντίστοιχη αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού, οδηγεί σε αυξημένη μετακίνηση ύδατος από τον ενδο- στον εξω-κυττάριο χώρο.

Σε κυτταρικό επίπεδο το ωσμωτικό stress οδηγεί σε stress του ενδοπλασματικού δικτύου, κατά κύριο λόγο στα αστροκύτταρα με συνέπεια τη συσσώρευση στον ενδοκυττάριο χώρο πρωτεϊνών που προάγουν τον κυτταρικό θάνατο και προκαλούν λύση στο DNA. Το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα έντονο, όταν η διόρθωση γίνεται με υπέρτονους ορούς. Η απόπτωση των αστροκυττάρων οδηγεί σε λύση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και σε δεύτερο χρόνο σε βλάβη της μυελίνης.<sup>19</sup>

Η ΣΩΑ θεωρείται σπάνια επιπλοκή και συνήθως αφορά μεμονωμένα περιστατικά. Η πραγματική της επίπτωση πιθανά είναι μεγαλύτερη, αφενός διότι ως ιατρογενής κατάσταση δεν αναφέρεται πάντοτε, αφετέρου διότι αρ-

κετές φορές βρίσκεται σε υποκλινικό επίπεδο και διορθώνεται αυτόματα.<sup>20</sup>

Αρχικά ονομαζόταν κεντρική γεφυρική μυελινόλυση εξαιτίας του γεγονότος ότι οι βλάβες ήταν εμφανέστερες απεικονιστικά στη γέφυρα, αλλά η ονομασία άλλαξε σε ΣΩΑ από τη στιγμή που εντοπίστηκαν βλάβες και σε εξωγεφυρικές περιοχές.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αύξηση των αντανακλαστικών, ψευδοπρομηκική παράλυση, τετραπάρηση, αταξία, οφθαλμοπληγία, παρκινσονισμό, σύνδρομο εγκλεισμού, ακόμη και θάνατο και μπορεί να εμφανιστεί 1-7 ημέρες μετά την ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας.<sup>8</sup> Η διάγνωση τίθεται με απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου και κατά κύριο λόγο με μαγνητική τομογραφία.

Οι ασθενείς που θεωρούνται επιρρεπείς στο να εμφανίσουν ΣΩΑ μετά από διόρθωση χρόνιας υπονατριαιμίας αναφέρονται στον Πίνακα 3.<sup>21</sup>

Παράγοντες που τοποθετούν τους ασθενείς στην κατηγορία αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ΣΩΑ μετά από διόρθωση χρόνιας υπονατριαιμίας
Αρχική συγκέντρωση [Na <sup>+</sup> ] ορού ≤ 105 mEq/L
Υποκαλιαιμία*
Αιθουλισμός*
Υποθρεψία*
Προχωρημένη ηπατική νόσος*
*Δε μπορεί να προσδιοριστεί ποιος βαθμός βαρύτητας της υποκαλιαιμίας, του αιθουλισμού, της υποθρεψίας και της ηπατικής νόσου ή ποιος ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας που κάνουν πιο πιθανή την εμφάνιση ΣΩΑ στους συγκεκριμένους ασθενείς

**Πίνακας 3:** Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για ΣΩΑ

Η εμφάνιση του ΣΩΑ αποφεύγεται κατά κύριο λόγο αν τηρούνται αυστηρά τα όρια στη διόρθωση όπως καταγράφονται παρακάτω για κάθε περίπτωση υπονατριαιμίας.

## 5. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με βαριά συμπτώματα

Η ύπαρξη συμπτωμάτων μεγάλης βαρύτητας υποδηλώνει οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και κίνδυνο για επερχόμενο θάνατο.<sup>22</sup> Οι ενέργειες του θεράποντα γιατρού πρέπει να είναι άμεσες για να μετακινηθεί ύδωρ προς τον εξωκυττάριο χώρο. Προτείνεται η χορήγηση ενδοφλεβίως υπέρτονου ορού (NaCl 3%) σε ποσότητα 150 ml και διάρκεια 20 min.<sup>18</sup> Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται, εάν ο ασθενής εξακολουθεί να έχει επηρεασμένη κλινική εικόνα και μέχρι τα επίπεδα νατρίου του ορού αυξηθούν έως

5 mEq/L κατά την πρώτη ώρα μετά την έναρξη της αγωγής. Την πρώτη ώρα ο έλεγχος του νατρίου ορού θα πρέπει να γίνεται ανά 20 min.

Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή όταν επιτευχθεί η αύξηση της  $[Na^+]_{\text{ορού}}$  κατά 5 mEq/L συνεχίζει η έγχυση υπέρτονου ορού σε ρυθμό στάγδην. Το όριο της διόρθωσης της υπονατριαιμίας δεν πρέπει να ξεπερνά τα 10 mEq/L κατά το πρώτο 24ωρο και επιπλέον 8 mEq/L το δεύτερο 24ωρο. Η μέτρηση  $[Na^+]_{\text{ορού}}$  θα πρέπει να γίνεται ανά 4ωρο, όσο διαρκεί η χορήγηση υπέρτονου ορού, ενώ η διόρθωση σταματά, όταν η τιμή του νατρίου φθάσει τα 130 mEq/L.

Σε περίπτωση που δεν διαπιστωθεί διόρθωση της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας του ασθενή μετά την πρώτη ώρα, η έγχυση του υπέρτονου ορού συνεχίζεται με στόχο και όριο την αύξηση του νατρίου ορού με ρυθμό 1 mEq/L/ώρα.

Τα όρια στη διόρθωση του νατρίου του ορού αποσκοπούν στην αποφυγή νευρολογικών επιπλοκών από τη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Παρόλα αυτά δεν είναι απίθανη η εμφάνιση τέτοιων επιπλοκών, ακόμη και αν η διόρθωση γίνει εντός των ορίων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα, όταν τα αρχικά επίπεδα του νατρίου του ορού είναι πολύ χαμηλά ( $<105$  mEq/L).<sup>23</sup> Υπάρχουν και μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών που διαπίστωσαν ότι ένας πολύ αργός ρυθμός διόρθωσης ( $<0,3$  mEq/L/ώρα) χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη νοσηλεία των ασθενών έναντι εκείνων με ρυθμό  $\geq 0,3$  mEq/L/ώρα και  $\leq 0,5$  mEq/L/ώρα.<sup>24</sup>

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, η ποσότητα του ταχέως χορηγούμενου υπέρτονου ορού μπορεί να προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος του ασθενή και να χορηγηθεί με ρυθμό 2 ml/kgΣΒ. Η δυσκολία υπάρχει στον προσδιορισμό του σωματικού βάρους στην οξεία φάση.

Στις περιπτώσεις υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση του ήπατος και το νεφρωσικό σύνδρομο, η χορήγηση υπέρτονου ορού δημιουργεί κίνδυνο για υπερυδάτωση και πιθανό πνευμονικό οίδημα. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχει πρόληψη με την ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικού της αγκύλης.

Η χορήγηση υπέρτονου ορού σε ταχεία έγχυση φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της αργής στάγδην έγχυσης, γιατί εξασφαλίζει μία ταχύτερη διόρθωση των επιπέδων νατρίου ορού και αντίστοιχα βελτίωση της κλινικής εικόνας, η οποία είναι αμφίβολη διαφορετικά. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από μικρότερο κίνδυνο υπερδιόρθωσης και δεν χρειάζονται μαθηματικοί

υπολογισμοί, οι οποίοι στην επείγουσα κλινική κατάσταση εύκολα μπορεί να είναι εσφαλμένοι.<sup>25</sup>

Οι Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>21</sup> διαφοροποιούνται στο ρυθμό έγχυσης του υπέρτονου ορού (3%) προτείνοντας ρυθμό 100 ml σε 10 min και επαναχορήγηση του ίδιου σχήματος επί μη βελτίωσης. Μία δεύτερη διαφοροποίηση αφορά το ημερήσιο όριο αύξησης  $[Na^+]_{ορού}$  σε ασθενείς που έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΩΑ και το υπολογίζουν σε 8 mEq/L.

Οι Androguie και Μαδιάς<sup>8</sup> συστήνουν συντηρητικότερη αντιμετώπιση της οξείας και συμπτωματικής υπονατριαιμίας, με ρυθμό διόρθωσης του νατρίου 4-6 mEq/L κατά τις πρώτες 4-6 ώρες και 6-8 mEq/L σε διάστημα 24 ωρών. Προτείνουν ότι στην οξεία φάση η παρακολούθηση του ασθενή εκτός από τα επίπεδα ηλεκτρολυτών στον ορό, θα πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό ζωτικών σημείων, νευρολογικής κατάστασης, προσδιορισμό ισοζυγίου υγρών και μέτρηση της συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών στα ούρα.

Οι ίδιοι επιστήμονες έχουν προτείνει μία εξίσωση για να υπολογίζεται η ποσότητα του χορηγούμενου νατρίου ανάλογα με την επιθυμητή μεταβολή του νατρίου στον ορό. Η περίφημη και ευρέως χρησιμοποιούμενη *εξίσωση Adroguie-Madias* είναι η εξής:

$$\Delta[Na^+] = \frac{([Na^+]_{\text{διαλύματος}} + [K^+]_{\text{διαλύματος}}) - [Na^+]_{\text{ορού}}}{TBW (L) + 1}$$

(όπου  $\Delta[Na^+]$  η επιθυμητή μεταβολή συγκέντρωσης νατρίου ορού μετά από χορήγηση 1 L υπέρτονου ορού,  $[Na^+]_{ορού}$  η μετρούμενη συγκέντρωση νατρίου στον ορό,  $[Na^+]_{\text{διαλύματος}}$  η συγκέντρωση νατρίου στο χορηγούμενο διάλυμα,  $[K^+]_{\text{διαλύματος}}$  η συγκέντρωση καλίου στο χορηγούμενο διάλυμα και TBW το ολικό ύδωρ στον οργανισμό, που υπολογίζεται από το σωματικό βάρος πολλαπλασιαζόμενο με συντελεστή 0,6 για τα παιδιά, 0,55 για τους άνδρες και 0,5 για τις γυναίκες).

Παρά την χρησιμότητα της εξίσωσης έχουν διαπιστωθεί περιπτώσεις, όπου η εφαρμογή της κατέληξε σε υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν συνυπολογίζει την αύξηση στη συγκέντρωση νατρίου ορού που προκαλεί τυχόν χορήγηση καλίου στον ασθενή, δεν συνυπολογίζονται παράλληλες νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες νατρίου

και κατά κύριο λόγο δεν υπολογίζεται επακριβώς η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Όταν αναπτύσσεται υπογκαιμική υπονατριαιμία, εκκρίνεται ADH για να διατηρήσει το ισοζύγιο των υγρών σταθερό. Με την υποκατάσταση του όγκου με υπέρτονους ή ισότονους ορούς η δράση της ADH μπορεί να περιοριστεί, με συνέπεια την αύξηση της αποβολής ελευθέρου ύδατος και τελική συνέπεια την υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας. Η εξίσωση φαίνεται να είναι ακριβής τις πρώτες 2-4 ώρες της αντιμετώπισης, αλλά σε 24ωρη ή 48ωρη βάση η πιθανότητα σφάλματος αυξάνει. Ο ασφαλέστερος δρόμος για τη διόρθωση ενός ασθενούς με βαριά συμπτωματική υπονατριαιμία είναι η στενή παρακολούθηση των επιπέδων νατρίου ορού και ενδεχομένως του νατρίου των ούρων.<sup>26</sup>

Οι οδηγίες και οι αποφάσεις για την αντιμετώπιση της βαριάς και συμπτωματικής υπονατριαιμίας στηρίζονται κατά κύριο λόγο σε αρχές φυσιολογίας, σε πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα, σε αναδρομικές μελέτες και σε περιπτώσεις μεμονομένων ασθενών. Η απουσία τυχαιοποιημένων, προοπτικών μελετών έχει ως συνέπεια να μη μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια η έκβαση της κατάστασης των ασθενών με τη συμπτωματική υπονατριαιμία και να είναι απαραίτητα επιπρόσθετα δεδομένα.<sup>23</sup>

## **6. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με μέτριας βαρύτητας συμπτώματα**

Στην περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων μέτριας βαρύτητας ο στόχος δεν είναι τόσο η διόρθωση, όσο η αποφυγή της περαιτέρω πτώσης των επιπέδων νατρίου ορού. Η κατάσταση θεωρείται δυνητικά επικίνδυνη, διότι είναι πιθανή η εμφάνιση βαριάς συμπτωματολογίας και για το λόγο αυτό οι θεραπευτικοί χειρισμοί είναι παρόμοιοι με την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με βαριά συμπτώματα. Μία σημαντική διαφορά στις οδηγίες αποτελεί η προσπάθεια που οφείλει ο κλινικός γιατρός να κάνει για τον προσδιορισμό του αιτίου της υποκείμενης ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Στο πλαίσιο αυτό θα πρέπει να διακόπτονται φαρμακευτικά σκευάσματα και άλλοι πιθανοί παράγοντες που προκαλούν υπονατριαιμία και θα πρέπει να αρχίζει αιτιολογική θεραπεία σ' όσες περιπτώσεις είναι αυτό δυνατό. Ο προσδιορισμός των επιπέδων  $[Na^+]$  ορού πρέπει να γίνεται 1, 6 και 12 ώρες μετά την έναρξη των θεραπευτικών χειρισμών.

## 7. Αντιμετώπιση της οξείας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα

Η απουσία συμπτωμάτων σε μία οξεία διαταραχή σημαίνει ότι δεν έχει αναπτυχθεί κατά τη στιγμή της εξέτασης οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, με συνέπεια ο κίνδυνος ωσμωτικής απομυελίνωσης από τη διόρθωση να είναι αρκετά μικρός. Η ταχεία, ενδοφλέβια χορήγηση 150 ml υπέρτονου ορού (NaCl 3%) είναι απαραίτητη μόνο όταν η πτώση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού ξεπεράσει τα 10 mEq/L. Η αναζήτηση του αιτίου και η προσπάθεια αντιμετώπισής του θεωρείται και στην περίπτωση αυτή απαραίτητη.

Είναι δύσκολο να προκύψουν οδηγίες με ισχυρή τεκμηρίωση για την οξεία ασυμπτωματική υπονατριαιμία, διότι τις περισσότερες φορές διαπιστώνεται τυχαία σε εργαστηριακό έλεγχο για διερεύνηση άλλων παθήσεων.

## 8. Αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας<sup>18</sup>

Η χρόνια υπονατριαιμία φαίνεται να επιδεινώνει την πρόγνωση ασθενών που πάσχουν από ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, αυξάνοντας τη νοσηρότητα, τη συχνότητα των νοσηλειών και τη θνητότητα. Εντούτοις, η αντιμετώπιση πρέπει να σχεδιάζεται προσεκτικά, διότι σε περίπτωση ταχείας διόρθωσης υπάρχει μεγάλος κίνδυνος εμφάνισης ΣΩΑ. Παράλληλα, η διόρθωση της υπονατριαιμίας από μόνη της δεν σημαίνει αυτόματα και βελτίωση της συνολικής πορείας των ασθενών.

Η αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το αίτιο που την προκαλεί και με την κατάσταση του συνολικού ύδατος του οργανισμού, αν δηλαδή η υπονατριαιμία είναι υπερογκαιμική, ευογκαιμική ή υπογκαιμική. *Σε κάθε περίπτωση, ο βασικός στόχος είναι, είτε η μείωση πρόσληψης ελεύθερου (ηλεκτρολυτών) ύδατος, είτε η αύξηση της νεφρικής αποβολής ελευθέρου ύδατος, είτε ο συνδυασμός τους.*

### 8.1. Γενικές αρχές αντιμετώπισης της χρόνιας υπονατριαιμίας χωρίς συμπτώματα

Μία ήπια και χρόνια υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+=130\text{-}135$  mEq/L) συνήθως δεν απαιτεί κάποια θεραπευτική παρέμβαση και αρκεί να διακοπεί η χορήγηση

μη απαραίτητων υγρών, φαρμάκων και άλλων παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν κάποια κατάσταση υπονατριαιμίας. Η όποια ιατρική παρέμβαση πρέπει να στοχεύει στο αίτιο της υπονατριαιμίας. Αν η υπονατριαιμία είναι μέτρια ή βαριά, το όριο διόρθωσης, με βάση τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, τίθεται στα 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο και στα 8 mEq/L για κάθε επόμενο 24ωρο. Η παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου θα πρέπει να γίνεται ανά 6ωρο, τουλάχιστον μέχρι να σταθεροποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα και να γίνουν τα επίπεδα νατρίου ασφαλέστερα.

Οι οδηγίες από τις ΗΠΑ<sup>21</sup> συμφωνούν με τον παραπάνω ρυθμό, αλλά περιορίζουν την οδηγία αυτή σε ασθενείς που έχουν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΩΑ. Στους ασθενείς που ο κίνδυνος για ΣΩΑ είναι μεγαλύτερος, όπως αναφέρονται στον πίνακα 3, ο επιθυμητός ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 4-6 mEq/L/24ωρο.

## **8.2. Περιορισμός πρόσληψης υγρών**

Ο περιορισμός της *per os* πρόσληψης υγρών συνολικά και όχι μόνο του ύδατος θεωρείται για πολλούς ο ακρογωνιαίος λίθος αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας.<sup>25</sup> Εφαρμόζεται τις περισσότερες φορές ως μέτρο πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση χρόνιας υπονατριαιμίας, σε ποσοστό που φτάνει και το 35%, αν και αμφισβητείται η αποτελεσματικότητά του στη διόρθωση της υπονατριαιμίας συγκριτικά με άλλα θεραπευτικά μέτρα.<sup>27</sup>

Η ποσότητα των υγρών που θα πρέπει να καταναλωθεί σε ένα 24ωρο κυμαίνεται από <1.000 ml έως <500 ml. Εναλλακτικά η μέγιστη επιτρεπόμενη ποσότητα υγρών σε ημερήσια βάση θα πρέπει είναι μικρότερη κατά 500 ml του συνολικού όγκου ούρων στο 24ωρο.<sup>28</sup> Το βασικό πρόβλημα στην εφαρμογή του είναι η συμμόρφωση των ασθενών, ειδικά αν συνυπάρχει το αίσθημα της δίψας. Σε καταστάσεις υπογκαιμικής υπονατριαιμίας, η εφαρμογή του συγκεκριμένου μέτρου ενδέχεται να επιδεινώσει σημαντικά τη γενική κατάσταση του ασθενή, με συνέπεια να αντενδείκνυται.

Η αποτελεσματικότητα του περιορισμού πρόσληψης των υγρών στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας εξαρτάται και από την πρόσληψη διαφόρων άλλων ουσιών, όπως το νάτριο, το κάλιο και οι πρωτεΐνες. Όταν η πρόσληψη των ουσιών αυτών είναι περιορισμένη, ιατρογενώς ή στα πλαίσια υποθρεψίας, δεν επιτυγχάνεται η επιθυμητή αύξηση της αποβολής ελευθέρου ύδατος και επομένως δε διορθώνεται το νάτριο.

Ο λόγος της συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών των ούρων/συγκέντρωση ηλεκτρολυτών του ορού ( $[Na^+]_{\text{ούρων}} + [K^+]_{\text{ούρων}} / [Na^+]_{\text{ορού}}$ ) δείχνει κατά πόσο τα ούρα είναι αραιά ή πυκνά συγκριτικά με τον ορό. Όταν ο λόγος αυτός είναι  $>1$  (πιθανό σε σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης), τα ούρα είναι ήδη συμπυκνωμένα και επομένως η πιθανότητα να διορθωθεί η υπονατριαιμία μόνο από τον περιορισμό πρόσληψης υγρών είναι μικρή. Ανάλογο συμπέρασμα προκύπτει, όταν υπάρχει αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων ( $>500 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ), όταν η ημερήσια παραγωγή ούρων είναι  $<1.500 \text{ ml}$  ή όταν η αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού δεν ξεπεράσει τα  $2 \text{ mEq/L}$  μετά από περιορισμό υγρών  $<1.000 \text{ ml/24ωρο}$  για τις πρώτες 24-48 ώρες. Στην περίπτωση αυτή θεωρείται σκόπιμο να προστίθενται στην αγωγή διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Αν και ο περιορισμός των υγρών δεν παύει να είναι δύσκολος στην εφαρμογή και συχνά αναποτελεσματικός, δεν λείπουν μεμονωμένες βιβλιογραφικές αναφορές για επιτυχία της συγκεκριμένης μεθόδου σε ασθενείς, ακόμη και με αρχική  $[Na^+]_{\text{ορού}} 98 \text{ mEq/L}$  και χωρίς βαριές νευρολογικές επιπλοκές.<sup>29</sup>

### 8.3. Διουρητικά αγκύλης

Η χρήση τους είναι απαραίτητη σε ασθενείς με υπερογκαιμική ή ευογκαιμική υπονατριαιμία που λαμβάνουν υπέρτονους ορούς για διόρθωση της διαταραχής. Το φάρμακο αναστέλλει τη λειτουργία του συμμεταφορέα  $Na^+-K^+-2Cl^-$  στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Με τον τρόπο αυτό μειώνει στο μισό (από  $1.200 \text{ mOsm}$  στα  $600 \text{ mOsm}$ ), την τονικότητα στο μυελό του νεφρού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αυξημένη τονικότητα του μυελού προκαλεί τη μετακίνηση του ύδατος από τον αυλό του αθροιστικού σωληναρίου προς τον διάμεσο χώρο, με τη βοήθεια και της δράσης της ADH.

Επειδή υπάρχει ο κίνδυνος επιδείνωσης της υπονατριαιμίας μόνο με τη χρήση διουρητικών, συνήθως πρέπει να συνοδεύεται από χορήγηση υπέρτονων ορών ή δισκίων  $NaCl$ , όπου είναι διαθέσιμα.

### 8.4. Δεμεκλοκυκλίνη

Είναι φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των τετρακυκλινών και έχει



ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις νεφρογενούς άποιου διαβήτη. Η δράση του στηρίζεται στην αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου του νεφρώνα. Τελική συνέπεια είναι η περιορισμένη μετακίνηση υδατοπορινών στη σωληναριακή επιφάνεια του κυττάρου και επομένως η περιορισμένη επαναρρόφηση ύδατος. Δρα ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση της ADH στον ορό.

Η προτεινόμενη δόση κυμαίνεται μεταξύ 600-1.200 mg/24ωρο. Για να επιτευχθεί μέγιστο διουρητικό αποτέλεσμα μπορεί να χρειαστεί να περάσουν αρκετές ημέρες χορήγησης και πρέπει να παρέλθουν 3-4 ημέρες πριν αποφασιστεί τυχόν αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας.

Μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη αζωθαιμία και ορισμένες φορές νεφροτοξικότητα, ειδικά σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τη νεφρική λειτουργία και επί νεφρικής βλάβης το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται.

### **8.5. Ουρία**

Η ουρία, σε συνήθεις συγκεντρώσεις, δεν αποτελεί μία δραστική ωσμωτικά ουσία και επαναρροφάται και απεκκρίνεται στο νεφρικό σωληνάριο, χωρίς να επηρεάζει το ισοζύγιο του ύδατος. Όταν η συγκέντρωσή της αυξάνει, είτε εξαιτίας δίαιτας πλούσιας σε πρωτεΐνη, είτε λήψης δισκίων ουρίας, είτε οξείας σωληναριακής νέκρωσης, είτε εξαιτίας αποφρακτικής νεφροπάθειας, τότε δρα ως ωσμωτικά δραστική ουσία και μειώνει την επαναρρόφηση ελευθέρου ύδατος, αυξάνοντας αντίστοιχα τη διούρηση. Η ιδιότητα αυτή φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή στην προσπάθεια για διόρθωση της υπονατριαιμίας.<sup>28</sup>

Η αύξηση της ουρίας επιτυγχάνεται με λήψη δισκίων ουρίας σε δόση 15 mg ημερησίως που μπορεί να φτάσει σταδιακά μέχρι και τα 60 mg. Η διόρθωση της υπονατριαιμίας πολλές φορές επιτυγχάνεται μόνο με τη λήψη ουρίας, χωρίς να περιοριστεί αυστηρά η πρόσληψη υγρών.

Η αύξηση της συγκέντρωσης ουρίας στον ορό δεν αποτελεί λόγο διακοπής της αγωγής, με την προϋπόθεση ότι ο υπόλοιπος έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας είναι φυσιολογικός.

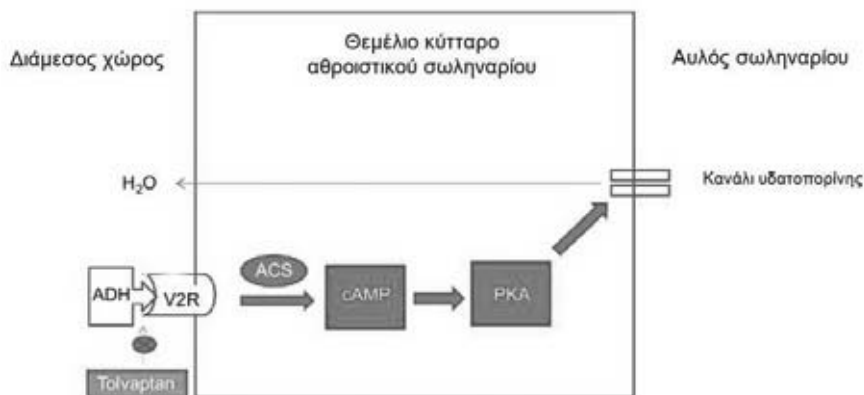
Έχει διαπιστωθεί σε πειραματόζωα ότι το ΣΩΑ δεν παρατηρείται σε ταχεία διόρθωση υπονατριαιμίας που οφείλεται σε χορήγηση ουρίας σε αντίθεση την ταχεία διόρθωση που οφείλεται σε χορήγηση υπέρτονου ορού.

Αυτό εξηγείται και σε κυτταρικό επίπεδο, διότι με την ουρία το stress του ενδοπλασματικού δικτύου που προκαλεί η υπερδιόρθωση του νατρίου είναι ελάχιστο.

Το βασικό μειονέκτημα της χρήσης ουρίας είναι η *πικρή της γεύση* και συστήνεται η χορήγηση μαζί με χυμό πορτοκαλιού. Ένα δεύτερο μειονέκτημα είναι ότι πολλές Χώρες δεν έχουν δώσει έγκριση για τέτοια χρήση του φαρμάκου.

### 8.6. Βαπτάνες

Οι βαπτάνες είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH και εντοπίζονται σε διάφορα όργανα. Για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας μεγάλη σπουδαιότητα έχουν οι  $V_2$  υποδοχείς που εντοπίζονται στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου του νεφρώνα. Η σύνδεση των βαπτανών με τον υποδοχέα αυτό έχει ως συνέπεια την αναστολή της μετακίνησης υδατοπορινών στη σωληναριακή επιφάνεια του κυττάρου και μ'αυτό τον τρόπο τη μείωση της επαναρόφησης και την αύξηση της αποβολής ελεύθερου ύδατος. Ο μηχανισμός διακρίνεται στην Εικόνα 4. Η αύξηση της αποβολής ελεύθερου ύδατος θα προκαλέσει τη διόρθωση της υφιστάμενης υπονατριαιμίας.



**Εικόνα 4:** Μηχανισμός δράσης βαπτανών. ADH=αντιδιουρητική ορμόνη, V2R=V2 υποδοχέας αντιδιουρητικής ορμόνης, ACS=αδενυλική κυκλάση, PKA πρωτεϊνική κινάση, cAMP=κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

Οι βαπτάνες που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι η κονιβαπτάνη, η οποία χορηγείται ενδοφλεβίως και η τολβαπτάνη, η οποία χορηγείται per os. Η τολβαπτάνη δρα εκλεκτικά στους  $V_2$  υποδοχείς της ADH που εντοπίζονται μόνο στους νεφρούς, ενώ η κονιβαπτάνη δρα και στους  $V_1$  υποδοχείς, μπορεί να προκαλέσει σπλαχνική αγγειοσυστολή και υπάρχει κίνδυνος ρήξης κιστών οισοφάγου σε ασθενείς με ιστορικό κίρρωσης ήπατος. Για το λόγο αυτό οι περισσότερες μελέτες γίνονται με τη χρήση τολβαπτάνης.

Με βάση το μηχανισμό δράσης η τολβαπτάνη θα μπορούσε να χορηγηθεί δικαιωματικά σε περιστατικά όπου υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ADH στην κυκλοφορία του αίματος, όπως στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, αλλά και σε περιστατικά ευογκαιμικής ή υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας, όπως είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η ηπατική κίρρωση. Έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα της αγωγής στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας έναντι χορήγησης εικονικού φαρμάκου (placebo), τόσο σε βραχυπρόθεσμο (διάρκεια 30 ημερών-μελέτες SALT-1 και SALT-2),<sup>30</sup> όσο και σε μακροπρόθεσμο επίπεδο (διάρκεια 2 ετών-μελέτη SALTWATER).<sup>31</sup> Η διόρθωση της υπονατριαιμίας είναι μεγαλύτερη, όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα του νατρίου ορού πριν ξεκινήσει η θεραπεία. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης σε σύγκριση με κάποιο από τα υπόλοιπα μέτρα.<sup>32</sup> Στα μειονεκτήματα της αγωγής περιλαμβάνεται η υποτροπή της υπονατριαιμίας λίγες μέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Τα πλεονεκτήματα της τολβαπτάνης, εκτός από τη σαφή βελτίωση της τιμής του νατρίου ορού, περιλαμβάνουν βελτίωση που παρατηρείται στην πνευματική και γνωσιακή κατάσταση των ασθενών,<sup>30</sup> στη γενική κατάσταση ογκολογικών ασθενών και στη βελτίωση συμπτωμάτων όπως η δύσπνοια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και του ασκίτη σε ασθενείς με κίρρωση.<sup>25,33</sup> Φαίνεται ότι πλεονεκτεί ελαφρώς και στη μείωση της διάρκειας νοσηλείας. Από την άλλη πλευρά δεν διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση στην έκβαση της νόσου και στη θνητότητα των ασθενών, ενώ σε ένα ποσοστό 3% μεταξύ των ασθενών που έλαβε τολβαπτάνη και διόρθωσε το νάτριο, η διόρθωση αυτή ήταν ταχεία και ανώτερη των ορίων που συστήνονται.<sup>34</sup>

Η συνήθης δόση της τολβαπτάνης είναι 15 mg ημερησίως, τα οποία ανάλογα με τη μεταβολή των επιπέδων νατρίου μπορεί να φτάσουν τα 30 ή και τα 60 mg. Μελέτες που δοκίμασαν να χορηγήσουν δόσεις μικρότερες

(7,5 mg) για να περιορίσουν τις ανεπιθύμητες δράσεις και να μειώσουν την πιθανότητα υπερδιόρθωσης, διαπίστωσαν ότι η πιθανότητα υπερδιόρθωσης της υπονατριαιμίας ήταν παρόμοια με τη συνήθη δόση, ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα γενικά ήταν ασθενέστερο.<sup>35</sup>

Οι ανεπιθύμητες δράσεις της τολβαπτάνης περιλαμβάνουν το έντονο αίσθημα δίψας, τη συχνουρία και πολυουρία καθώς και αίσθημα εξάντλησης, ενώ έχουν καταγραφεί μεμονωμένα, αρρυθμίες ακόμη και οξεία νεφρική βλάβη.<sup>31</sup> Η σημαντικότερη επιπλοκή χρήσης της τολβαπτάνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο νεφρών με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα, όπου αυξήθηκαν οι τιμές των ηπατικών ενζύμων.<sup>36</sup> Για το λόγο αυτό η χορήγηση τολβαπτάνης αποφεύγεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα CYP3A4 και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο σύστημα, όπως η κετοконаζόλη, η ριφαμπικίνη κ.ά.

Η χρήση της τολβαπτάνης για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας έχει αρκετούς περιορισμούς. Δεν ενδείκνυται στην υπογκαιμική υπονατριαιμία, διότι επιδεινώνει την υπογκαιμία. Ένας δεύτερος περιορισμός είναι οι περιπτώσεις υπονατριαιμίας με συμπτώματα βαριάς και μέτριας βαρύτητας, διότι η δράση της αρχίζει τουλάχιστον 4-8 ώρες μετά τη λήψη της, χρόνος εξαιρετικά κρίσιμος για την αντιμετώπιση των νευρολογικών επιπλοκών της υπονατριαιμίας. Θεραπεία πρώτης εκλογής για την περίπτωση αυτή είναι η ταχεία χορήγηση υπέρτονου ορού, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Η τολβαπτάνη συνήθως δεν πρέπει να συνδυάζεται με την εφαρμογή άλλων θεραπευτικών μεθόδων, όπως η χρήση υπέρτονου ορού, διουρητικών, ουρίας και δεμεκλοκυκλίνης και ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών, διότι είναι αυξημένος ο κίνδυνος ταχείας διόρθωσης της διαταραχής και εμφάνισης των αντίστοιχων επιπλοκών. Εξάλλου, ο συνδυασμός χρήσης τολβαπτάνης και περιορισμού λήψης υγρών είναι εξαιρετικά δύσκολος στην εφαρμογή του, εξαιτίας του έντονου αισθήματος δίψας. Σύμφωνα με τις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της χρόνιας υπονατριαιμίας, η τολβαπτάνη έχει χρησιμότητα, όταν αποτύχει η στέρηση λήψης υγρών.

Η αναποτελεσματικότητα του φαρμάκου μπορεί να οφείλεται σε ύπαρξη πολύ υψηλών επιπέδων ADH στην κυκλοφορία, σε ενδεχόμενη νεφρική βλάβη και σε αυξημένη πρόσληψη ύδατος, όπως στην ψυχογενή πολυδιψία. Αποτυχία του φαρμάκου αποδίδεται επίσης και στην ύπαρξη ενός σπάνιου

γενετικού νοσήματος που ονομάζεται νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, το οποίο εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που εκφράζει τον  $V_2$  υποδοχέα της ADH.<sup>37</sup>

Στη χρόνια υπονατριαιμία η τολβαπτάνη επιτυγχάνει διόρθωση του νατρίου, που συχνά είναι ταχύτερη του επιθυμητού. Εντούτοις, στις καταγεγραμμένες περιπτώσεις υπερδιόρθωσης, είτε η τολβαπτάνη έχει συνδυαστεί με κάποια άλλη θεραπεία, όπως η χορήγηση υπέρτονων ορών, είτε δεν υπήρχαν τακτικές μετρήσεις των επιπέδων νατρίου ορού. Ως συνέπεια των παραπάνω η χρήση της δεν συστήνεται για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στον Ευρωπαϊκό χώρο, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν καταγεγραμμένα περιστατικά ΣΩΑ. Σημαντικό μειονέκτημα της χρήσης είναι και το υψηλό κόστος.

### **8.7. Κάλιο**

Εάν το έλλειμμα νατρίου συνοδεύεται από έλλειμμα καλίου, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις λήψης θειαζιδικών διουρητικών, οι θεραπευτικοί χειρισμοί θα πρέπει να στοχεύουν και στην αποκατάσταση του καλίου. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, διότι η χορήγηση καλίου μπορεί από μόνη της να επιφέρει μερική διόρθωση του νατρίου, με την ανταλλαγή ηλεκτρολυτών που γίνεται στο αθροιστικό σωληνάριο, αλλά και σε κυτταρικό επίπεδο μέσω της  $Na^+/K^+$ -ATPάσης. Όταν χορηγείται υπέρτονος ορός σε συνδυασμό με καλιούχο σκεύασμα, ο κίνδυνος για ταχεία διόρθωση του νατρίου είναι μεγάλος.

## **9. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε διάφορα νοσήματα και καταστάσεις**

Η υπονατριαιμία προκαλείται από ποικίλα αίτια και μπορεί να είναι εκδήλωση κάποιου χρόνιου νοσήματος και να ακολουθεί πορεία ανάλογα με την έκβαση της νόσου, να αναπτύσσεται σε οξείες συνθήκες, όπως μετά από έντονη σωματική άσκηση, να εντοπίζεται ως αποτέλεσμα της γήρανσης του οργανισμού ή τέλος να είναι ανεπιθύμητη δράση κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, η οποία υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου. Κάποια από τα αίτια της υπονατριαιμίας και η αντιμετώπισή της θα αναλυθούν παρακάτω.

### 9.1. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

Το ΣΑΕΑΟ, αν και θεωρείται πιθανή αιτία της υπονατριαιμίας, τόσο στους ηλικιωμένους, όσο και σε ασθενείς με ογκολογικά προβλήματα, είναι μία διάγνωση που προκύπτει εξ αποκλεισμού άλλων καταστάσεων, όπως περιγράφονται στον Πίνακα 4. Η πτώση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  ορού συνηθέστερα είναι χρόνια και για το λόγο αυτό η αντιμετώπιση του συνδρόμου αν δεν αναφέρονται συμπτώματα, είναι ως χρόνια υπονατριαιμία. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί θέτουν ως τελικό στόχο διόρθωσης ένα  $\text{Na}^+=125 \text{ mEq/L}$ .

Διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΑΕΑΟ
<b>Πρωταρχικά διαγνωστικά κριτήρια</b>
Μειωμένη δραστική ωσμωτικότητα εξωκυττάρου υγρού (<270 mOsm/kg $\text{H}_2\text{O}$ ) Απρόσφορη συμπύκνωση των ούρων(>100 mOsm/kg $\text{H}_2\text{O}$ ) Κλινική ευογκαιμία Υψηλή συγκέντρωση $\text{Na}^+$ ούρων κάτω από κανονικές συνθήκες πρόσληψης ύδατος και άλατος Απουσία επινεφριδιακής, θυρεοειδικής, υποφυσιακής ή νεφρικής βλάβης ή πρόσφατης λήψης διουρητικού
<b>Δευτερεύοντα κριτήρια</b>
Διαταραγμένη δοκιμασία φόρτισης με νερό (αδυναμία αποβολής τουλάχιστον του 90% της φόρτισης με 20 mg/kgΣΒ νερού σε 4 ώρες ή/και αδυναμία αραίωσης των ούρων με ωσμωτικότητα <100 mOsm/kg $\text{H}_2\text{O}$ ) Επίπεδα ADH στο πλάσμα αυξημένα δυσανάλογα σε σχέση με την ωσμωτικότητα του πλάσματος Μη σημαντική διόρθωση του $\text{Na}^+$ του πλάσματος με την έκπτυξη του όγκου, αλλά βελτίωση μετά τον περιορισμό του ύδατος

**Πίνακας 4:** Διαγνωστικά κριτήρια ΣΑΕΑΟ<sup>38</sup>

Πρωταρχικό βήμα θεραπείας της υπονατριαιμίας είναι η αιτιολογική αντιμετώπιση της συνδρόμου, όπου αυτή είναι δυνατή. Εάν οφείλεται σε λήψη φαρμάκου, αυτό θα πρέπει να διακόπτεται. Ο ρυθμός διόρθωσης της διαταραχής του νατρίου θα πρέπει να προσαρμόζεται στη διάρκεια λήψης του φαρμάκου.

Ο περιορισμός της λήψης υγρών είναι μία μέθοδος που σπάνια προκαλεί ΣΩΑ και συνήθως εφαρμόζεται ως μέτρο πρώτης γραμμής. Μειονεκτεί ως προς τη δυσκολία συμμόρφωσης των ασθενών, αλλά και στην περιορισμένη αποτελεσματικότητά του. Αν δεν διορθώσει την υπονατριαιμία μετά από 24-48 ώρες, θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές μέθοδοι διόρθωσης. Η στέρηση νερού αντενδείκνυται στο ομοειδές σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος (Cerebral Salt Waste), το οποίο έχει αρκετές κλινικές

και εργαστηριακές ομοιότητες με το ΣΑΕΑΟ, αλλά χαρακτηρίζεται κυρίως από υπογκαιμία. Η τελευταία σύσταση πρέπει να ακολουθείται αυστηρά, ιδιαίτερα αν η εγκεφαλική απώλεια άλατος οφείλεται σε υπαραχνοειδή αιμοραγία.<sup>39</sup>

Η χορήγηση ισότονου ορού (NaCl 0,9%) φαίνεται να επιδεινώνει την κατάσταση, ιδιαίτερα αν τα ούρα είναι πολύ πυκνά ( $[\text{Na}_+]_{\text{ούρων}} + [\text{K}_+]_{\text{ούρων}} / [\text{Na}_+]_{\text{ορού}} > 1$ ), διότι μειώνει περαιτέρω την κάθαρση ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς.

Η χρήση βαπτανών, σύμφωνα με τις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται, αφού εκτιμηθούν τα οφέλη και οι ζημιές από τους θεράποντες γιατρούς. Στον Ευρωπαϊκό χώρο, θεωρείται ότι γενικά οι βαπτάνες βελτιώνουν την τιμή του νατρίου του ορού, αν και στο 3% των ασθενών που βελτίωσαν το νάτριο παρατηρήθηκε υπερδιόρθωση. Συνυπολογίζοντας ότι η εργαστηριακή βελτίωση δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη βελτίωση της κλινικής εικόνας και της πρόγνωσης του ασθενούς, καθώς και τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής βλάβης από τις βαπτάνες, η χρήση τους δεν συστήνεται.

Θετικά αντιμετωπίζεται η per os χρήση της ουρίας για τους ασθενείς με ΣΑΕΑΟ. Εκτός από τη δυσάρεστη γεύση, πρόβλημα αποτελεί και η διαθεσιμότητά της για κλινική χρήση. Η υπεροχή της ουρίας για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας, αν και είναι διαπιστωμένη σε επίπεδο εγκεφαλικού κυττάρου, δεν διαπιστώνεται σε κλινικό επίπεδο για το ΣΑΕΑΟ και απαιτούνται περισσότερες οργανωμένες μελέτες επί του θέματος.<sup>40,41</sup>

## 9.2. Υπογκαιμική υπονατριαιμία

Η αντιμετώπιση της υπογκαιμικής υπονατριαιμίας έχει ως πρώτη προτεραιότητα την αποκατάσταση του όγκου και την αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών. Πάρα ταύτα η ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου ορού εκτός από τη προσθήκη νατρίου μειώνει και την έκκριση ADH, προκαλώντας κίνδυνο ταχείας αύξησης του νατρίου και ανάπτυξης ΣΑΩ.

Ο κίνδυνος αυτός είναι συχνότερος, όταν η υπονατριαιμία αναπτύσσεται μετά από χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Η διακοπή του φαρμάκου, αν συνδυαστεί με χορήγηση υγρών, ενδέχεται να προκαλέσει υπερδιόρθωση του νατρίου και γι' αυτό το λόγο η μέτρηση του νατρίου του ορού πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ανά δύο.

Όταν υπάρχουν απώλειες ύδατος και νατρίου από το γαστρεντερικό σωλήνα, με τη μορφή εμέτων ή διαρροιών, συνήθως παρατηρείται υποκαλιαιμία, αλλά και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ταυτόχρονη διόρθωση νατρίου και καλίου έχει τον κίνδυνο υπερδιόρθωσης της υπονατριαιμίας. Η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων των δύο ηλεκτρολυτών είναι απαραίτητη για αποφυγή επιπλοκών.<sup>39</sup>

### **9.3. Επινεφριδική ανεπάρκεια**

Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων εκδηλώνεται, είτε ως ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών (πρωτοπαθής υποαλδοστερονισμός), είτε ως ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών και αντιμετωπίζεται με παρεντερική χορήγηση υδροκορτιζόνης σε δόση εφόδου (50-100 mg ανά 8ώρο). Η αύξηση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος από τα κορτικοειδή φαίνεται να αρκεί για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας. Ο στόχος της θεραπείας είναι η συγκέντρωση νατρίου του ορού να φτάσει τα 120 mEq/L.

Η διόρθωση του νατρίου μετά τη χορήγηση κορτικοειδών αποτελεί ένδειξη ότι το αίτιο της υπονατριαιμίας ήταν η επινεφριδική ανεπάρκεια. Όταν η διάγνωση αυτή τεκμηριωθεί και με τις μετρήσεις των ορμονών, τότε η ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών αντιμετωπίζεται με συνέχιση της χορήγησης υδροκορτιζόνης σε δόση συντήρησης (10 mg/24ωρο ή λιγότερο), ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.<sup>42</sup> Επί ανεπάρκειας αλατοκορτικοειδών, η υδροκορτιζόνη αντικαθίσταται σταδιακά από χορήγηση αλατοκορτικοειδών.

### **9.4. Ηλικιωμένοι**

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας συγκριτικά με τους νεαρότερους, εξαιτίας δομικών και λειτουργικών μεταβολών σε διάφορα όργανα με την πάροδο της ηλικίας, εξαιτίας της συννοσηρότητας και εξαιτίας της πολυφαρμακίας. Οι ηλικιωμένοι ακολουθούν, επίσης, συχνότερα υπονατριούχες δίαιτες, συνηθέστερα μετά από ιατρική σύσταση.<sup>43</sup> Η διακοπή των φαρμάκων που προκαλούν υπονατριαιμία, θα μπορούσε να βελτιώσει τα επίπεδα του νατρίου, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Εντούτοις, η υπονατριαιμία στους ηλικιωμένους είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να μην οφείλεται σ' ένα συγκεκριμένο φάρμακο και να μη



διορθώνεται μετά τη διακοπή του. Παράλληλα ο κλινικός γιατρός καλείται να αντιμετωπίσει τον κίνδυνο υποτροπής νοσημάτων όπως η αρτηριακή υπέρταση (από τη διακοπή των θειαζιδικών διουρητικών) ή η κατάθλιψη (από τη διακοπή των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης). Στην περίπτωση αυτή προτιμάται η διακοπή του σκευάσματος, που προστέθηκε στη φαρμακευτική αγωγή πιο πρόσφατα.<sup>42</sup> Στην περίπτωση της διακοπής των θειαζιδικών στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα υποτροπής της υπέρτασης είναι μικρότερη συγκριτικά με τους νεαρότερους ασθενείς.<sup>44</sup>

Η χορήγηση τολβαπτάνης στους ηλικιωμένους έχει αντιμετωπιστεί γενικά με επιφύλαξη, αν και προτείνεται με την προϋπόθεση ότι χορηγείται σε μικρότερη αρχική δόση (7,5 mg) και οι ασθενείς νοσηλεύονται σ' όλο το διάστημα της θεραπείας. Υπάρχει καταγεγραμμένη μελέτη από την Κίνα, όπου χορηγήθηκε τολβαπτάνη σε ασθενείς με ηλικία >90 ετών σε μικρή δόση, για διάστημα 12 μηνών και εμφάνισαν ικανοποιητική διόρθωση της υπονατριαιμίας που διατήρησαν αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Το κριτήριο με το οποίο χορηγήθηκε η τολβαπτάνη ήταν η αδυναμία συμμόρφωσης των ασθενών στον περιορισμό λήψης υγρών.<sup>45</sup> Ο αριθμός των ασθενών, όμως, ήταν περιορισμένος (9) και τα συμπεράσματα δε θα μπορούσαν να θεωρηθούν ασφαλή.

Τα τελευταία 30 έτη έχει τεθεί μία νέα νοσολογική οντότητα, που περιγράφηκε στην Ιαπωνία και ονομάζεται *υπονατριαιμία των ηλικιωμένων που ανταποκρίνεται στα αλατοκορτικοειδή*. Προτεινόμενα κριτήρια διάγνωσης περιγράφονται στον Πίνακα 5.

<b>Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια υπονατριαιμίας ηλικιωμένων που ανταποκρίνεται στα αλατοκορτικοειδή</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ηλικία&gt;60 ετών</li> <li>▪ Τήρηση των κριτηρίων ΣΑΕΑΟ και επιπλέον τα δύο παρακάτω κριτήρια               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Επιδεινούμενη υπονατριαιμία με στέρση υγρών</li> <li>– Κλινική υπογκαιμία</li> </ul> </li> <li>▪ Διόρθωση της υπονατριαιμίας μετά από χρήση φθοριοκορτιζόνης</li> </ul>

**Πίνακας 5:** Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια υπονατριαιμίας ηλικιωμένων που ανταποκρίνεται στα αλατοκορτικοειδή

Η χορήγηση φθοριοκορτιζόνης σε οξεία φάση είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα διόρθωσης της υπονατριαιμίας, χωρίς σημαντικές επιπλοκές. Τα επίπεδα των επινεφριδιακών ορμονών δεν είναι ιδιαίτερα χαμηλά και για

το λόγο αυτό δεν θεωρείται αμιγής επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Οι μελέτες που έχουν γίνει είναι περιορισμένες σε αριθμό και προέρχονται μόνο από την Ιαπωνία.<sup>46</sup>

### **9.5. Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η θεραπεία της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει σημαντικούς περιορισμούς συγκριτικά με άλλα αίτια υπονατριαιμίας, εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης καρδιακής κάμψης. Η χρήση υπέρτονων ορών χρησιμοποιείται μόνο για την αντιμετώπιση περιστατικών υπονατριαιμίας με νευρολογική συμπτωματολογία και πάντοτε σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης.

Η συνηθέστερη μέθοδος αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο περιορισμός πρόσληψης υγρών, συνδυαστικά με χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, αλλά είναι ελάχιστα αποτελεσματική και μπορεί να εφαρμοστεί, μόνο σε ήπιες και ασυμπτωματικές περιπτώσεις.<sup>21</sup> Αρκετοί ασθενείς εξέρχονται από το νοσοκομείο χωρίς να διορθωθεί η υπονατριαιμία,<sup>47</sup> αν και φαίνεται ότι η πρόγνωσή τους δεν διαφέρει σημαντικά συγκριτικά με τους νορμονατριαιμικούς.<sup>48</sup>

Οι βαπτάνες μελετήθηκαν σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια κατά κύριο λόγο για την αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας.<sup>49</sup> Παρατηρήθηκε βελτίωση δευτερευόντων παραγόντων, όπως το σωματικό βάρος, το οίδημα, το αίσθημα δύσπνοιας, καθώς και η συγκέντρωση νατρίου στον ορό, χωρίς να υπάρχει βελτίωση στην πρόγνωση των ασθενών, όσο προς τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και τον αριθμό και τη διάρκεια των νοσηλείων.

Η χρήση της τολβαπτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρεται ότι θα μπορούσε να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις που αυξάνεται η απαιτούμενη ποσότητα διουρητικών της αγκύλης, όταν υπάρχει αισθητή αύξηση του σωματικού βάρους λόγω της κατακράτησης υγρών,<sup>50</sup> αλλά και για την πρόληψη ανάπτυξης υπονατριαιμίας από φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως η αμιοδαρόνη.<sup>51</sup>

### **9.6. Κίρρωση ήπατος**

Η αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος είναι αρκετά δύσκολη, αν εφαρμοστούν τα κοινά μέτρα που χρησι-

μποποιούνται. Ο περιορισμός λήψης των υγρών είναι η θεραπεία πρώτης εκλογής και στοχεύει στην πρόσληψη όγκου μικρότερου από τον αποβαλλόμενο όγκο ούρων. Συνήθως δεν είναι αποτελεσματικός στην αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου, εξαιτίας της μειωμένης αποβολής ούρων. Αυτή οφείλεται στη μη ωσμωτική υπερέκκριση ADH, που προκαλείται από την γενικευμένη σπλαχνική αγγειοδιαστολή που προκαλεί η κίρρωση.<sup>52</sup> Η χορήγηση σκευασμάτων νατρίου ή υπέρτονου ορού θεωρείται απαγορευτική, γιατί θα επιδεινώσει τον ασκίτη και το υφιστάμενο περιφερικό οίδημα. Η δε-μεκκλοκυκλίνη έχει ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις νεφροτοξικότητας, ειδικά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Η τολβαπατάνη δεν συστήνεται εξαιτίας της διαπιστωμένης ηπατοτοξικότητας, που παρατηρήθηκε κατά τη χρήση σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο νεφρών με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα. Η μόνη περίπτωση που επιτρέπεται η χρήση της στις ΗΠΑ είναι η κίρρωση τελικού σταδίου για την πρόληψη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και σε ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση ήπατος. Η κονιβαπατάνη απορρίπτεται, διότι δρώντας στους  $V_1$  υποδοχείς της ADH, προκαλεί επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης και κίνδυνο ρήξης των κιστών οισοφάγου, που τυχόν υπάρχουν. Η αγγειοσυστολή που προκαλεί η κονιβαπατάνη μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω και την αιμάτωση των νεφρών.

Μελέτη με περιορισμένο αριθμό ασθενών έδειξε ότι τα επίπεδα νατρίου βελτιώνονται με αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως μιδοδρίνη και η οκρεοτίνη, χωρίς να καταγράφονται σημαντικές επιπλοκές. Για την εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για ασφαλέστερα συμπεράσματα.<sup>53</sup>

### **9.7. Νευρολογικά και νευροχειρουργικά νοσήματα**

Πολλές νόσοι και καταστάσεις που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, ενδοκράνιοι όγκοι, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία προκαλούν, είτε ΣΑΕΑΟ, είτε συνηθέστερα σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος, με κοινή συνέπεια των δύο την ανάπτυξη υπονατριαιμίας.<sup>54</sup> Από καταγραφή μεμονωμένων περιστατικών διαπιστώνεται ότι ο περιορισμός λήψης ύδατος ή η χορήγηση ισότονου ορού προκαλούν επιδείνωση, τόσο της υπονατριαιμίας, όσο και της συνοδού κλινικής εικόνας.<sup>55</sup> Αποτελεσμα-

τικότερη σε εργαστηριακό, τουλάχιστον, επίπεδο, φαίνεται να είναι η χορήγηση υπέρτονων ορών για τις πρώτες ώρες μετά τη θεραπεία, ενώ εκκρεμεί να αποδειχτεί το όφελος στην πρόγνωση των ασθενών.<sup>56</sup>

Η χρήση βαπτανών φαίνεται ότι προκαλεί στους βαριά νευρολογικούς ασθενείς ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας που παραμένει ακόμη και για 96 ώρες, έστω κι αν χορηγήθηκε μόνο μία δόση. Η κονιβαππάνη ήταν ασφαλέστερη, ως προς την υπερδιόρθωση συγκριτικά με την τολβαπάνη.<sup>57</sup>

Πιο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με νευρολογικές νόσους, καταδεικνύουν ως μία ασφαλή λύση για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας τη χορήγηση αλατοκορτικοειδών. Ο μηχανισμός δράσης βασίζεται στην αύξηση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος και δείχνει να μειώνει και τη διάρκεια νοσηλείας, εξαιτίας της υπονατριαιμίας και των επιπλοκών που προκαλεί.<sup>58,59</sup>

### **9.8. Ογκολογικά νοσήματα**

Η υπονατριαιμία είναι μία συχνή διαταραχή σε ασθενείς με ογκολογικά νοσήματα και προκαλεί επιδείνωση της πρόγνωσης ως προς την πορεία του ασθενή και ως προς τη θνητότητά του.<sup>60</sup> Συναντάται κατά κύριο λόγο σε μικροκυττατικό καρκίνο πνεύμονα, προκαλώντας απρόσφορη έκκριση της ADH, αλλά απαντάται και σε μη μικροκυττατικούς καρκίνους του πνεύμονα. Η απρόσφορη αυτή έκκριση είναι πιθανό αποτέλεσμα λύσης του όγκου που προκαλείται από το εκάστοτε χημειοθεραπευτικό σχήμα. Η στένωση του ύδατος δεν βοηθά στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας. Αντίθετα, η χρήση τολβαππάνης φαίνεται να διορθώνει τα επίπεδα νατρίου<sup>61</sup> και έτσι οι ασθενείς δεν αναβάλλουν συνεδρίες χημειοθεραπειών λόγω επεισοδίων υπονατριαιμίας.<sup>62</sup>

Νεότερη μελέτη<sup>63</sup> αποδίδει την υπονατριαιμία των ασθενών με μικροκυττατικό καρκίνο πνεύμονα και εγκεφαλικές μεταστάσεις σε αυξημένα επίπεδα κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και προτείνει τη χορήγηση ισότονου ορού και αλατοκορτικοειδών για τη διόρθωση της υπογκαιμίας.

Υπονατριαιμία προκαλείται και από χρήση σκευασμάτων, όπως οι πλατίνες, οι οποίες προκαλούν ΣΑΕΑΟ ή σύνδρομο νεφρικής απώλειας άλατος στα πλαίσια νεφροτοξικότητας του φαρμάκου. Η διάκριση των δύο καταστάσεων δεν είναι εύκολη και έχουν αντίθετη αντιμετώπιση (περιο-

ρισμός υγρών και ενυδάτωση, αντίστοιχα). Η τολβαπτάνη θα μπορούσε ενδεχομένως να διορθώσει το πρόβλημα χωρίς σοβαρές επιπλοκές.<sup>64</sup>

### 9.9. Νεφρική νόσος

Οι νεφροί αποτελούν τα σημαντικότερα όργανα ρύθμισης του ισοζυγίου των υγρών στο ανθρώπινο σώμα, με συνέπεια οι νόσεις τους, είτε με τη μορφή οξείας βλάβης, είτε με τη μορφή χρόνιας νόσου, να προκαλούν υπονατριαιμία. Η εμφάνιση υπονατριαιμίας, ειδικά στους ασθενείς με υπάρχουσα νεφρική νόσο που λαμβάνουν διουρητικά, μπορεί να σημαίνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας νόσου προς το τελικό στάδιο και αυξάνει την πιθανότητα να χρειαστεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στο μέλλον.<sup>65</sup>

Σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής βλάβης και συνοδού υπονατριαιμίας, ειδικά όταν υπάρχει μείωση της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων, η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων και διαφόρων φαρμάκων, όπως τα διουρητικά, η ουρία ή οι βαπτάνες είναι απαγορευτική ή τουλάχιστον αναποτελεσματική. Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί την μόνη λύση και εφαρμόζεται, είτε ως συνεδρίες διαλείπουσας κλασικής αιμοκάθαρσης,<sup>66</sup> είτε ως συνεδρίες συνεχούς κάθαρσης σε συνθήκες μονάδας εντατικής θεραπείας.<sup>67</sup> Και στις δύο περιπτώσεις η διόρθωση μπορεί να γίνει εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και εντός των επιτρεπόμενων ορίων, τροποποιώντας κατάλληλα τη σύσταση του διαλύματος αιμοκάθαρσης, το μέγεθος του φίλτρου, καθώς και τις υπόλοιπες παραμέτρους της συνεδρίας (λ.χ. ροή διαλύματος αιμοκάθαρσης).

Ξεχωριστή περίπτωση αποτελούν ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια στα πλαίσια καρδιονεφρικού συνδρόμου. Στην Ιαπωνία έγιναν μελέτες με περιορισμένο αριθμό τέτοιων ασθενών που χρησιμοποιήθηκε τολβαπτάνη και φάνηκε να δρα ως διουρητικό, όταν διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, δεν ανταποκρίνονται παρά την αύξηση της δόσης. Φαίνεται να επηρεάζει την ωσμωτικότητα ορού και ούρων, ενώ μειώνει και το σωματικό βάρος. Η τολβαπτάνη κυκλοφορεί και δρα στο ουροφόρο σωληνάριο, χωρίς να δεσμεύεται από πρωτεΐνες και χωρίς να επηρεάζεται η δράση της από τη συγκέντρωσή τους. Μοναδική προϋπόθεση για τη δραστηριότητα της τολβαπτάνης είναι η λειτουργική επάρκεια του ουροφόρου σωληναρίου, ώστε να είναι εφικτή η

αραίωση των ούρων. Η συγκεκριμένη αγωγή χρησιμοποιείται ακόμη και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν υπονατριαιμία. Τα μειονεκτήματα της χρήσης είναι ο κίνδυνος αύξησης της κρεατινίνης του ορού και ο κίνδυνος υπερδιόρθωσης του νατρίου.<sup>68,69</sup>

### **9.10. Μετεγχειρητική περίοδος**

Η ανάπτυξη υπονατριαιμίας μετά από χειρουργικές επεμβάσεις είναι συνηθέστερα οξεία και σχετίζεται άμεσα με το είδος και την ποσότητα των χορηγούμενων ορών κατά τη διάρκεια της επέμβασης και περιεγχειρητικά.<sup>70</sup> Η αντιμετώπιση μπορεί να ποικίλλει από τη χορήγηση υπέρτονων ορών που είναι και το συνηθέστερο και τη χορήγηση μαννιτόλης μέχρι τη χορήγηση τολβαπτάνης σε ερευνητικό επίπεδο. Αποδείχτηκε ότι η χορήγηση τολβαπτάνης ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση υπέρτονων ορών και διατηρούσε τα επίπεδα νατρίου ακόμη και μετά από 72 ώρες.<sup>71</sup>

### **9.11. Υπονατριαιμία μετά από άσκηση**

Η υπονατριαιμία σε αθλητές που υποβάλλονται σε έντονη σωματική καταπόνηση (λ.χ. μαραθωνοδρόμοι) εμφανίζεται οξέως κατά τη διάρκεια ή λίγη ώρα μετά την ολοκλήρωση της άσκησης. Η παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων σημαίνει ότι ο αθλητής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα, όπως σε κάθε άλλη περίπτωση συμπτωματικής υπονατριαιμίας, δηλαδή με ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων ορών.<sup>72</sup> Εναλλακτική αντιμετώπιση με νατριούχα σκευάσματα per os μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική<sup>73</sup> από εργαστηριακής πλευράς, αλλά η ενδοφλέβια χορήγηση υπερέρχει στην κλινική βελτίωση των αθλητών.<sup>74</sup>

Σημαντικό ρόλο στην αποφυγή της ανάπτυξης αυτού του είδους υπονατριαιμίας παίζει η πρόληψη που περιλαμβάνει την αποφυγή κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας υγρών και τη λήψη μικρής ποσότητας άλατος μέσω του φαγητού πριν την άσκηση.<sup>75</sup>

Θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη ισότονου ορού μετά την άσκηση, διότι η υπονατριαιμία οφείλεται σε μη ωσμωτική υπερέκκριση ADH, με συνέπεια ο φυσιολογικός ορός να επιδεινώσει την υπονατριαιμία. Εξαιρέση αποτελούν οι περιπτώσεις υπογκαιμίας μετά από έντονη εφίδρωση.<sup>76</sup>

### 9.12. Πρωτοπαθής πολυδιψία

Η πρωτοπαθής πολυδιψία, ένα νόσημα με ψυχιατρικό υπόβαθρο, συχνά προκαλεί υπονατριαιμία και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από νοσήματα, όπως ο κεντρικός και ο νεφρογενής άποιος διαβήτης. Η απλή, για άλλες κατηγορίες ασθενών, λύση του περιορισμού πρόσληψης υγρών, γι' αυτή την κατηγορία των ασθενών είναι δύσκολα εφαρμόσιμη. Χρήσιμα είναι υποστηρικτικά μέσα, όπως η διακοπή φαρμάκων που προκαλούν δίψα, η προσαρμογή της διατροφής ή θεραπείες της συμπεριφοράς. Διάφορα αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη, το λίθιο και η κλοζαπίνη χορηγούνται σε ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία, θεωρώντας την όλη κατάσταση ως σύμπτωμα μιας οξείας ψυχωσικής συνδρομής. Η θεραπεία της υπονατριαιμίας κάτω από αυτό το πρίσμα καθίσταται δύσκολη.<sup>77</sup>

## 10. Αντιμέτωπιση της υπερδιόρθωσης της υπονατριαιμίας

Η υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας είναι η κατάσταση κατά την οποία μετά από χειρισμούς για τη θεραπεία της διαπιστώνεται διόρθωση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού σε τιμή μεγαλύτερη των επιτρεπόμενων ορίων. Συνέπεια αυτού του φαινομένου είναι ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΣΑΩ.

Ο ασφαλέστερος τρόπος για να αποφευχθεί η υπερδιόρθωση σε κάθε νόσημα και μετά από οποιοδήποτε θεραπευτικό χειρισμό είναι η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων νατρίου του ορού, αλλά και η παρακολούθηση της κλινικής εικόνας του ασθενή. Κρίνεται χρήσιμο να διακόπτονται τα υφιστάμενα θεραπευτικά μέτρα. Ειδικά στην περίπτωση χορήγησης τολβαπάνης, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται και κατά τις επόμενες ημέρες.

Η ταχεία αύξηση του νατρίου ορού σε ασθενή με χρόνια υπονατριαιμία μπορεί να απαιτήσει χορήγηση ορού γλυκόζης 5%, με ρυθμό 10 mg/kgΣΒ/ώρα, ελέγχοντας στενά την αποβαλλόμενη ποσότητα των ούρων και γενικότερα το ισοζύγιο των υγρών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση δεσμοπρεσσίνης σε ποσότητα 2 μg μειώνει την κάθαρση ελευθέρου ύδατος και εμποδίζει την περαιτέρω εκτροπή της διόρθωσης του νατρίου. Δεν πρέπει να επαναχορηγείται πριν περάσουν 8 ώρες. Η συγκεκριμένη παρέμβαση μπορεί να διακοπεί, εάν τα επίπεδα του νατρίου επανέλθουν σε προβλεπόμενα επίπεδα.

## 11. Επίλογος

Αν και η υπονατριαιμία είναι μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή, η θεραπεία της είναι ένα από τα δυσκολότερα και αμφιλεγόμενα κεφάλαια της κλινικής πράξης, γεγονός που αποδεικνύεται από τον αριθμό των μελετών που δημοσιεύονται ετησίως στα Διεθνή περιοδικά. Ο κλινικός γιατρός καλείται να θεραπεύσει τη συμπτωματική υπονατριαιμία, επειδή υπάρχει κίνδυνος νευρολογικών επιπλοκών, ακόμη και θανάτου για τον ασθενή, αλλά σίγουρα δεν πρέπει να αδιαφορήσει και στην ασυμπτωματική υπονατριαιμία, η οποία αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για μία μεγάλη σειρά νοσημάτων και καταστάσεων. Στα παραπάνω αν προστεθεί και η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, δυνητικά σοβαρών, από τους θεραπευτικούς χειρισμούς για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, γίνεται σαφές ότι δικαιώνεται απόλυτα η φράση του Αμερικανού νεφρολόγου Tomas Berl «Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't». <sup>78</sup>

Στην προσπάθεια για καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία, συστάθηκαν διάφορες ομάδες εργασίας σε ολόκληρο τον Κόσμο για να δώσουν κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες θα αποτελούν οδηγό για τους θεραπευτικούς χειρισμούς που θα ακολουθηθούν. Αν και προέκυψαν συμπεράσματα, με κλινικό ενδιαφέρον και χρησιμότητα, σύμφωνα με τους ίδιους τους συγγραφείς, τα συμπεράσματα αυτά στερούνται υψηλής τεκμηρίωσης. Προκύπτουν από μελέτες με περιορισμένη συμμετοχή ασθενών, από αναδρομικές μελέτες, από λογικά συμπεράσματα με βάση τη παθοφυσιολογία, από πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα ή ακόμη και από περιγραφές μεμονομένων περιστατικών. Θεωρείται δεδομένη η ανάγκη τυχοιοποιημένων, προοπτικών και με μεγάλη συμμετοχή ασθενών, μελετών, ώστε τα συμπεράσματα να είναι ασφαλή και ισχυρά. Εντούτοις, δεν πρέπει να υποτιμάται το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες, παρά τα μειονεκτήματά τους, βοήθησαν στη συνολικά καλύτερη αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας και κατά κύριο λόγο στη σπανιότερη εμφάνιση επιπλοκών, όπως το ΣΩΑ.

Η βασική αρχή για να θεραπευτεί επιτυχώς ένας ασθενής με υπονατριαιμία είναι η διόρθωση του νατρίου ανάλογα με το αίτιο, τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπονατριαιμίας. Οξείες διαταραχές επιδέχονται γρήγορη και επιθετική αντιμετώπιση, ενώ χρόνιες και υποκλινικές διαταραχές απαιτούν βραδύτερους και πιο προσεκτικούς χειρισμούς. Κοινό συμπέρασμα στη θεραπεία όλων των τύπων υπονατριαιμίας, ανεξάρτη-



τα από το αίτιο, είναι, επίσης, ότι η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων νατρίου του ορού επιτρέπει και τη καλύτερη αντιμετώπιση και την αποφυγή δυσάρεστων επιπλοκών.

## 12. Βιβλιογραφία

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7A): 530-535.
2. Miller M. Hyponatremia. age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics* 1998; 53(7): 32-33, 37-38, 41-42.
3. Goyal A, Mezue K, Rangaswami J. Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts treatment-related adverse event of hyponatremia in SPRINT. *Cardiovasc Ther* 2017; 35(4). doi: 10.1111/1755-5922.12274.
4. Varela-Pinon M, Adan-Manes J. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced hyponatremia: clinical implications and therapeutic alternatives. *Clin Neuropharmacol* 2017; 40(4): 177-179.
5. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, et al. Seasonal variations of hyponatremia in the emergency department: Age-related changes. *Am J Emerg Med* 2017; 35(5): 749-752.
6. Gankam-Kengne F. Physiopathology, clinical diagnosis and treatment of hyponatremia. *Acta Clin Belg* 2016; 71(6): 359-372.
7. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia-presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017; 17(3): 263-269.
8. Adroque HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1140-1148.
9. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(3): 294-302.
10. Chua M, Hoyle GE, Soiza RL. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 45(3): 253-258.
11. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. *J Gen Inter Med* 1994; 9(2): 89-91.
12. Hu J, Wang Y, Geng X, et al. Dynatremia is an independent indicator of mortality in hospitalized patients. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2408-2425.

13. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857-865.
14. Ishikawa S. Is exaggerated release of arginine vasopressin an endocrine disorder? Pathophysiology and treatment. *J Clin Med* 2017; 6: 102.
15. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: Do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 960-965.
16. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: How innocent is the bystander? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 951-953.
17. Kuo SCH, Kuo PJ, Rau CS, Wu SC, Hsu SY, Hsieh CH. Hyponatremia is associated with worse outcomes from fall injuries in the elderly. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 460.
18. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2): ii1-ii39.
19. Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Brion JP, Decaux G. Osmotic stress-induced defective glial proteostasis contributes to brain demyelination after hyponatremia treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1802-1813.
20. Gankam-Kengne FG, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 24-35.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation and treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2013; 126: S1-S42.
22. Achinger SG, Ayus JC. Treatment of hyponatremic encephalopathy in the critically ill. *Crit Care Med* 2017; 45(10): 1762-1771.
23. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 641-649.
24. Giordano M, Ciarambino T, Priore EL, et al. Serum sodium correction rate and the outcome in severe hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2017; 35(11): 1691-1694.
25. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1340-1349.
26. Berl T. The Adrogue-Madias formula revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1098-1099.
27. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* 2015;

88(1): 167-77.

28. Rondon-Berrios H, Berl T. Mild chronic hyponatremia in the ambulatory setting: Significance and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 2268-2278.

29. Ijaiya T, Manohar S, Lakshmi K. Therapeutic approach to the management of severe asymptomatic hyponatremia. *Case Rep Nephrol* 2017; 2017: 1371804.

30. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. For the SALT investigators tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112

31. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-712.

32. Bhandari S, Peri A, Cranston I, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovoleamic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86(6); 761-771.

33. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297(12): 1332-1343.

34. Nagler EV, Haller MC, Van Biesen W, Vanholder R, Craig JC, Webster AC. Interventions for chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6:CD01096

35. Shoaf SE, Bricmont P, Dandurand A. Low-dose tolvaptan PK/PD: comparison of patients with hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion to healthy adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 1399-1408.

36. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2014; 34(6): 605-616.

37. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1884-1890.

38. Parikh C, Berl T. Disorders of water metabolism. *Comprehensive Clinical Nephrology* 4<sup>th</sup> edition, Elsevier 100-111.

39. Aylwin S, Burst V, Peri A, Runkle I, Thatcher N. 'Dos and don'ts' in the management of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1755-1761.

40. De Solà-Morales O, Riera M. Urea for management of the syndrome of inappropriate secretion of ADH: A systematic review. *Endocrinol Nutr* 2014; 61(9): 486-492.
41. Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia? *Kidney Int* 2015; 87(2): 268-270.
42. Filippatos TD, Makri A, Elisaf M, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Int Aging* 2017; 12: 1957-1965.
43. Drake-Holland AJ, Noble MIM. The hyponatremia epidemic: a frontier too far? *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 35. doi: 10.3389/fcvm.2016.00035.
44. Woodward M, Gonski P, Grossmann M, Obeid J, Scholes R, Topliss D. Diagnosis and management of hyponatremia in the older patient. *Int Med J* 2018; 48(1): 5-12.
45. Liu YH, Han X, Fei YH, Xu HT. Long-term low-dose tolvaptan treatment in hospitalized male patients aged >90 years with hyponatremia. Report on safety and effectiveness. *Medicine* 2017; 96: 52(e9539).
46. Katayama K, Tokuda Y. Mineralocorticoid responsive hyponatremia of the elderly. A systematic review. *Medicine* 2017; 96: 27(e7154).
47. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, et al. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the hyponatremia registry for the patients with euvolemic and hypervolemic hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005261. doi: 10.1161/JAHA.116.005261.
48. Omar HR, Charnigo R, Guglin M. Prognostic significance of discharge hyponatremia in heart failure patients with normal admission sodium (from the ESCAPE Trial). *Am J Cardiol* 2017; 120(4): 607-615.
49. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-1331.
50. Sag S, Kaderli AA, Yildiz A, et al. Use of tolvaptan in patients hospitalized for worsening chronic heart failure with severe hyponatremia: the initial experience at a single-center in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(5): 415-425.
51. Nakamura M, Sunagawa O, Kugai T, Kinugawa K. Amiodarone-induced hyponatremia masked by tolvaptan in a patient with implantable

left ventricular assist device. *Int Heart J* 2017; 58: 1004-1007.

52. Sinha VK, Ko B. Hyponatremia in cirrhosis-Pathogenesis, treatment and prognostic significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(5): 361-367.

53. Patel S, Nguyen D-S, Rastogi A, Nguyen MK, Nguyen MK. Treatment of cirrhosis-associated hyponatremia with midocrine and ocreotide. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 17. doi: 10.3389/fmed.2017.00017

54. Kalita J, Singh RK, Misra UK. Cerebral salt wasting is the most common cause of hyponatremia in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(5):1026-1032.

55. Chua TH, Ly M, Thillainadesan S, Wynne K. From renal salt wasting to SIADH. *BMJ Case Rep* 2018; 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-223606.

56. Human T, Cook AM, Anger B, et al. Treatment of hyponatremia in patients with acute neurological injury. *Neurocrit Care* 2017; 27(2): 242-248.

57. Der-Nigoghossian C, Lesch C, Berger K. Effectiveness and tolerability of conivaptan and tolvaptan for the treatment of hyponatremia in neurocritically ill patients. *Pharmacotherapy* 2017; 37(5): 528-534.

58. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M. Hyponatremia in traumatic brain injury: a practical management protocol. *World Neurosurg* 2017; 108: 529-533.

59. Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and treatment of hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurg* 2018; 109: 222-229.

60. Berardi R, Antonuzzo A, Blasi L, Buosi R, et al. Practical issues for the management of hyponatremia in oncology. *Endocrine* 2018; 61(1): 158-164.

61. Miyashita K, Matsuura S, Naoi H, Tsukui M, Koshimizu N, Suda T. Successful treatment by tolvaptan of the syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion that may be associated with chemotherapy-induced tumor lysis in a patient with small- cell lung carcinoma. *Respirol Case Rep* 2018; 6(3): e00296.

62. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG, et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(11): 711-719.

63. Sun NH, Wang SH, Liu JN, et al. The productions of atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin in small cell lung cancer with brain

metastases and their associations with hyponatremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(18): 4104-4112.

64. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 895-907.

65. Lim LM, Tsai NC, Lin MY, et al. Hyponatremia is associated with fluid imbalance and adverse renal outcome in chronic kidney disease patients treated with diuretics. *Sci Rep* 2016; 6: 36817.

66. Courteau C, Al Khoury A, Michel RP, Weber CL. Acute hemodialysis in a young man with severe symptomatic hyponatremia and kidney injury. *Hemodial Int* 2018. doi:10.1111/hdi.12636.

67. Rosner MH, Connor MJ jr. Management of severe hyponatremia with continuous renal replacement therapies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 787-789.

68. Tominaga N, Kida K, Inomata T, et al. Effects of tolvaptan addition to furosemide in normo- and hyponatremia with heart failure and chronic kidney disease stages G3b-5: a subanalysis of the K-STAR study. *Am J Nephrol* 2017; 46(5): 417-426.

69. Katsumata M, Hirawa N, Sumida K, et al. Effects of tolvaptan in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 858-865.

70. Hendrickx S, Van Vlimmeren K, Baar I, et al. Introducing TOP-MAST, the first double-blind randomized clinical trial specifically dedicated to perioperative maintenance fluid therapy in adults. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017; 49(5): 366-372.

71. Tosh P, Rajan S, Kadapamannil D, Joseph N, Kumar L. Efficacy of oral tolvaptan versus 3% hypertonic saline for correction of hyponatremia in post-operative patients. *Indian J Anaesth* 2017; 61(12): 996-1001.

72. Braun MM, Mahowald M. Electrolytes: Sodium disorders. *FP Es-sent* 2017; 459: 11-20.

73. Bridges E, Altherwi T, Correa JA, Hew-Butler T. Oral hypertonic saline is effective in reversing moderate symptomatic exercise-associated hyponatremia. *Clin J Sport Med* 2018. doi:10.1097/JSM.0000000000000573.

74. Berger I. Oral versus intravenous hypertonic saline for exercise-associated hyponatremia. *J Paediatr Child Health* 2017; 53(5): 507-509.

75. Harris L. Electrolytes: Oral electrolyte solutions. FP Essent 2017; 459: 35-38.

76. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia: 2017 update. Front Med (Lausanne) 2017; 4(21): 1-10.

77. Sailer CO, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. Swiss Med Wkly 2017; 147:w14514.

78. Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. Kidney Int 1990; 37(3): 1006-1018.

## Ερωτήσεις

**1. Ποιος ασθενής με χρόνια υπονατριαιμία κινδυνεύει περισσότερο από ΣΩΑ σε περίπτωση ταχείας διόρθωσης;**

- α)  $Na^+$  ορού 118 mEq/L και  $K^+$  ορού 5,6 mEq/L;
- β)  $Na^+$  ορού 103 mEq/L και  $K^+$  ορού 5,6 mEq/L;
- γ)  $Na^+$  ορού 118 mEq/L και  $K^+$  ορού 3,0 mEq/L;
- δ)  $Na^+$  ορού 103 mEq/L και  $K^+$  ορού 3,0 mEq/L;
- ε)  $Na^+$  ορού 103 mEq/L και  $K^+$  ορού 4,5 mEq/L;

**2. Ποια από τις παρακάτω απαντήσεις είναι σωστή για τον ιδανικό ρυθμό διόρθωσης της υπονατριαιμίας με βαριά συμπτώματα, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες;**

- α) 4 mEq/L το πρώτο 24ωρο;
- β) 8 mEq/L το πρώτο 24ωρο;
- γ) 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο;
- δ) 20 mEq/L το πρώτο 48ωρο;
- ε) 15 mEq/L το πρώτο 48ωρο;

**3. Η χρήση τολβαπτάνης (εκτός Ευρωπαϊκού χώρου) για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας απαγορεύεται με εξαίρεση το αν:**

- α) Συνυπάρχει προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια;
- β) Συνυπάρχει απρόσφορη έκκριση ADH;
- γ) Συνυπάρχει ηπατική ανεπάρκεια;
- δ) Υπάρχει υπότονη υπονατριαιμία;
- ε) Συνυπάρχει ψυχογενής πολυδιψία;

**4. Σύμφωνα με τη μελέτη EVEREST η χρήση της τολβαπτάνης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια βελτιώνει τα παρακάτω εκτός από:**

- α) Το σωματικό βάρος;
- β) Το οίδημα;
- γ) Την συγκέντρωση νατρίου στον ορό;
- δ) Το αίσθημα δύσπνοιας;
- ε) Τη διάρκεια της νοσηλείας;

**5. Ο περιορισμός πρόσληψη υγρών ως θεραπευτικό μέσο διόρθωσης της υπονατριαιμίας δεν ενδείκνυται στους παρακάτω ασθενείς εκτός από:**

- α) Τους ασθενείς με ΣΑΕΑΟ;
- β) Τους ασθενείς με ογκολογικά προβλήματα;
- γ) Τους ασθενείς με υπογκαιμική υπονατριαιμία;
- δ) Τους ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία;
- ε) Τους ασθενείς με σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. γ
- 3. β
- 4. ε
- 5. α



Στρογγυλό τραπέζι IV: Κάλιο και νάτριο  
Προεδρείο: Θ. Αποστόλου - Β. Λιακόπουλος

Ο ρόλος του καλίου στον οργανισμό  
**Ε. Μουλούδη**

Σε ποια επίπεδα υπερκαλιαιμίας πρέπει να διακόπτονται οι αναστολές  
του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης;  
**Π. Γεωργιανός**

Επιπτώσεις του λιθίου στο κάλιο και νάτριο του οργανισμού  
**Η. Μηνασίδης**

Επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης καλίου και νατρίου  
στον οργανισμό  
**Δ. Μείμαριδου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος

## Ο ρόλος του καλίου στον οργανισμό

*Μουλούδη Ελένη,*

*Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια ΜΕΘ*

*Κοτσαμίδη Ιωάννα,*

*Παθολόγος, Εξειδικευόμενη ΜΕΘ*

*Αλευρούδης Ιωάννης,*

*Καρδιολόγος, Εξειδικευόμενος ΜΕΘ*

*ΜΕΘ ΓΝ Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ομοιόσταση καλίου
  - 2.1. Ενδοκυττάρια ομοιόσταση
  - 2.2. Εξωκυττάρια ομοιόσταση
  - 2.3. Μηχανισμοί δράσης φυσιολογικών συστημάτων στην ομοιόσταση του καλίου
3. Ο ρόλος του καλίου σε διάφορα όργανα
  - 3.1. Ο ρόλος του καλίου στην καρδιά, το πεπτικό σύστημα και το μεταβολισμό
  - 3.2. Ο ρόλος του καλίου στο νευρικό σύστημα
  - 3.3. Ο ρόλος του καλίου στο μυϊκό σύστημα
  - 3.4. Ο ρόλος του καλίου στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
  - 3.5. Ο ρόλος των διαταραχών του καλίου στον οργανισμό
4. Υποκαλιαιμία
  - 4.1. Αίτια υποκαλιαιμίας
  - 4.2. Εκτίμηση της υποκαλιαιμίας
  - 4.3. Θεραπεία υποκαλιαιμίας
5. Υπερκαλιαιμία
  - 5.1. Αίτια υπερκαλιαιμίας
  - 5.2. Εκτίμηση της υπερκαλιαιμίας
  - 5.3. Θεραπεία της υπερκαλιαιμίας
6. Ρύθμιση διαταραχών καλίου σε ειδικές καταστάσεις
7. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Το  $K^+$  αποτελεί το σημαντικότερο ενδοκυττάριο κατιόν
- Η ομοιόσταση του  $K^+$  ενδοκυττάρια εξαρτάται κυρίως από τη δράση ορμονών όπως η ινσουλίνη, το γλουκαγόνο και η επινεφρίνη, που ρυθμίζουν την είσοδό του στα κύτταρα
- Στην περίπτωση της εξωκυττάριας ομοιόστασης του  $K^+$  σημαντικός είναι ο ρό-

λος των νεφρών που είναι υπεύθυνοι για το 90% της απέκκρισής του

- Το  $K^+$  διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην καρδιακή λειτουργία, όσο και στη σύσπαση των σκελετικών και λείων μυών

- Το  $K^+$  συμμετέχει σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις και στον ενεργειακό μεταβολισμό, όπως για παράδειγμα στην πρωτεϊνοσύνθεση και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων

- Στα νευρικά και στα μυϊκά κύτταρα, τόσο η πόλωση, όσο και η εκπόλωση δημιουργούνται λόγω της διαφοράς δυναμικού που προκαλείται από την παρουσία της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης της κυτταρικής μεμβράνης, όπου για κάθε 2 ιόντα  $K^+$  που εισέρχονται στο κύτταρο εξέρχονται 3 ιόντα  $Na^+$ . Η μεταφορά είναι ενεργητική και η αντιστοιχία  $Na^+-K^+$  είναι για όλα τα κύτταρα 3:2, για κάθε μόριο ATP που υδρολύεται

- Η εξωκυττάρια συγκέντρωση του  $K^+$  ρυθμίζεται σε αυστηρά όρια μεταξύ 3,5-5 mEq/L

- Η απόκλιση από τα προαναφερθέντα όρια οδηγεί στην υπο- ή υπερ-καλιαιμία οι οποίες αποτελούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης

## 1. Εισαγωγή

Το  $K^+$  αποτελεί το σημαντικότερο ενδοκυττάριο κατιόν σε ποσοστό 98% και σε συγκέντρωση 140-150 mEq/L, ενώ το 2% μόνο βρίσκεται εξωκυττάρια. Η εξωκυττάρια συγκέντρωση του  $K^+$  ρυθμίζεται σε αυστηρά όρια μεταξύ 3,5-5 mEq/L. Η απόκλιση από τα προαναφερθέντα όρια οδηγεί στην υπο- ή στην υπερ-καλιαιμία, οι οποίες αποτελούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Ως υποκαλιαιμία ορίζεται η διαταραχή κατά την οποία η συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό είναι μικρότερη από 3,5 mEq/L και ορίζεται ως σοβαρή όταν η συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό είναι μικρότερη από 2,5 mEq/L. Αντίθετα, ως υπερκαλιαιμία ορίζεται εκείνη η διαταραχή στην οποία η συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό είναι μεγαλύτερη από 5,5 mEq/L και θεωρείται σοβαρή όταν η συγκέντρωσή του στον ορό είναι μεγαλύτερη από 6,5 mEq/L.<sup>1</sup>

## 2. Ομοίωση καλίου

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διαταραχή του ισοζυγίου του  $K^+$  οδηγεί σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως οι καρδιακές αρρυθμίες και η καρδιακή ανακοπή, θα πρέπει η συγκέντρωσή του να παραμένει στα προαναφερθέντα επιτρεπτά όρια.

## 2.1. Ενδοκυττάρια ομοιόσταση

Η ομοιόσταση του  $K^+$  ενδοκυττάρια εξαρτάται κυρίως από τη δράση ορμονών, όπως η ινσουλίνη, το γλουκαγόνο και η επινεφρίνη που ρυθμίζουν την είσοδό του στα κύτταρα διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της  $Na^+-K^+-ATP$ ρασης, η οποία βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη όλων των κυττάρων.<sup>2</sup> Ο προσωρινός αυτός μηχανισμός είναι ικανός να διατηρήσει σταθερή τη συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό, χωρίς να μεταβάλλεται η συνολική ποσότητά του στον οργανισμό. Η λύση επίσης των κυττάρων με αποτέλεσμα την απόπτωσή τους έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ομοιόστασης, με συνοδό υπερκαλιαιμία, λόγω μετακίνησης του  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο.<sup>3</sup>

Στην περίπτωση ενός γεύματος πλούσιου σε  $K^+$  προκαλείται παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης που ενεργοποιεί τη  $Na^+-K^+-ATP$ ράση, με σκοπό τη μείωση της συγκέντρωσης του  $K^+$  στο πλάσμα και την είσοδό του στα μυϊκά κύτταρα. Όταν η συγκέντρωση του  $K^+$  αυξάνεται, ταυτόχρονα αυξάνεται και η έκκριση αλδοστερόνης, η οποία προάγει τη νεφρική αποβολή του  $K^+$  διαμέσου της προαναφερθείσας αντλίας. Επιπλέον, με τη συνεισφορά της αλδοστερόνης προάγεται η αποβολή του  $K^+$  κατά μήκος του εντέρου, μηχανισμός ιδιαίτερα σημαντικός κυρίως όταν συνυπάρχουν νεφρικές νόσοι.

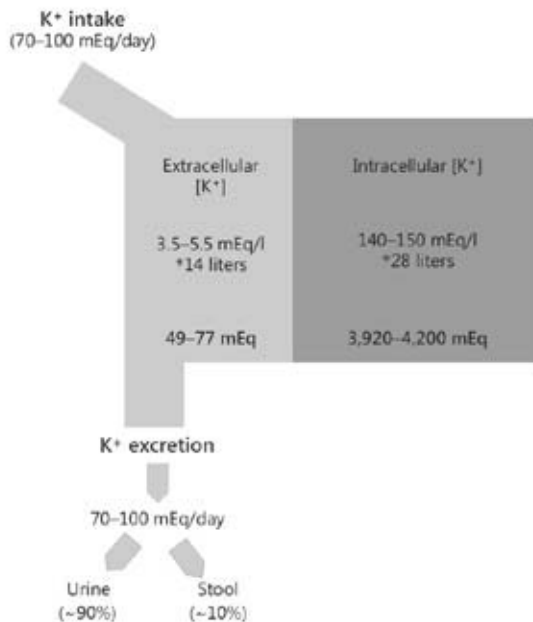
Και αντίστροφα, όταν το εξωκυττάριο  $K^+$  μειώνεται, είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης, είτε λόγω αυξημένης αποβολής διαμέσου των νεφρών, μετακινείται το  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο στον ορό. Σ' αυτή την περίπτωση οι σκελετικοί μύες γίνονται ανθεκτικοί στη δράση της ινσουλίνης όσο αφορά την ομοιόσταση του  $K^+$ , ακόμη και πριν τη μείωσή του. Συμπληρωματικά, η υποκαλιαιμία οδηγεί σε υπολειτουργία της γνωστής αντλίας, με συνέπεια την μετακίνηση  $K^+$  στον ορό και την καταστολή της έκκρισης της αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της απέκκρισης του  $K^+$  από τα ούρα. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι δεν είναι η αλδοστερόνη η υπεύθυνη ορμόνη για την ομοιόσταση του  $K^+$  και ότι η  $Na^+-K^+-ATP$ ράση είναι εκείνη που διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο. Όσο αφορά το γλουκαγόνο που αυξάνεται κατά τη λήψη ενός πλούσιου γεύματος σε πρωτεΐνες, διεγείρει την έξοδο  $K^+$  από τα κύτταρα, αυξάνοντας τη νεφρική ροή του και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.<sup>1</sup>

Σημαντική είναι και η ρύθμιση που επιτυγχάνεται διαμέσου της οξεοβασικής ισορροπίας, με αποτέλεσμα όταν το pH ελαττώνεται το  $K^+$  του ορού

να αυξάνεται, διότι μετακινείται από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Το αντίθετο συμβαίνει όταν υπάρχει αλκάλωση, οπότε το  $K^+$  του ορού μειώνεται.<sup>1,4</sup> Αυτή η διαδικασία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική και εγγυάται σταθερή συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό διαμέσου ρύθμισης της δραστηριότητας της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης. Θεωρητικά, η πρόσληψη 35 mEq  $K^+$  θα οδηγούσε σε αύξηση των επιπέδων του στον ορό του ανθρώπινου οργανισμού κατά 2,5 mEq/L, εάν η κατανομή του ήταν μόνο εξωκυττάρια.

## 2.2. Εξωκυττάρια ομοίσταση

Είναι γνωστό ότι καθημερινά προσλαμβάνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό 70-100 mEq  $K^+$  τα οποία κατανέμονται ενδο- και εξω-κυττάρια και στη συνέχεια απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.<sup>1</sup> Στην περίπτωση λοιπόν της εξωκυττάριας ομοίστασης του  $K^+$  σημαντικός είναι ο ρόλος των νεφρών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το 90% της απέκκρισής του και ειδικότερα διαμέσου του άπρω σωληναρίου, ενώ μόνο το 10% απεκκρίνεται διαμέσου των κοπράνων (Εικ. 1).



**Εικόνα 1:** Σχηματική απεικόνιση ομοίστασης καλίου

Ειδικότερα, για την επίδραση των νεφρών στην κυτταρική ομοιόσταση του  $K^+$  αξίζει να σημειωθεί ότι ήδη από το 1940 είναι γνωστό ότι οι νεφροί αποτελούν το κύριο υπεύθυνο όργανο για την ομοιόστασή του. Καθημερινά στους νεφρούς διηθούνται 800 mg  $K^+$  από τα οποία το 65% και το 27% επαναρροφώνται στο εγγύς σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, αντίστοιχα. Ένα μικρό ποσοστό του  $K^+$  του ορού μπορεί να συνδεθεί με πρωτεΐνες, το οποίο και είναι μη διηθήσιμο, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της διήθησης, ωστόσο το ελεύθερο  $K^+$  είναι εκείνο που διηθείται διαμέσου του σπειράματος και η συγκέντρωσή του στο σπείραμα θεωρείται ίση με εκείνη του ορού. Το άπω σωληνάριο είναι εκείνο που είναι υπεύθυνο για την απέκκριση του  $K^+$  υπό τον έλεγχο των αλατοκορτικοειδών, ενώ τα εμβόλιμα κύτταρα επαναρροφούν  $K^+$ . Το τελικό τμήμα του εν λόγω σωληναρίου είναι εκείνο που διαμέσου της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  που βρίσκεται στην πλαγιο-βασική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης, αντλεί ιόντα  $Na^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον εξωκυττάριο και αντίστοιχα ιόντα  $K^+$  από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο, με αναλογία 3:2, με τη βοήθεια μιας διαφοράς δυναμικού που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά των ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Στη μεταφορά των ιόντων συμμετέχουν πρωτεΐνες όπως οι KCNE1 και οι KCNQ1 που βρίσκονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, όπου συνενώνονται για να σχηματίσουν ένα σημαντικό κανάλι  $K^+$ .<sup>5</sup>

Όσο αφορά λοιπόν το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα θεμέλια κύτταρα που αποτελούν το 70-75% και είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του  $Na^+$  και την απέκκριση του  $K^+$ , ενώ τα εμβόλιμα κύτταρα εμπλέκονται στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας διαμέσου της  $K^+-H^+-ATPάσης$  και με τον τρόπο αυτό επαναρροφάται το  $K^+$  σε περιπτώσεις απώλειάς του. Η τελική απέκκριση  $K^+$  (που αντιστοιχεί γενικά στο 10-20% του διηθούμενου φορτίου) είναι κυρίως μία λειτουργία άπω έκκρισης. Ορισμένοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την απέκκριση του  $K^+$  είναι το μέγεθος της νεφρικής ροής διηθήματος στο άπω σωληνάριο, η οξεοβασική ισορροπία, η αλδοστερόνη και η ηλεκτρική δυναμικότητα του. Κατά συνέπεια μία αύξηση στη ροή σωληναριακού αωλού στο εν λόγω σωληνάριο προκαλεί παράλληλη αύξηση της προσφοράς  $Na^+$  στο αθροιστικό σωληνάριο, που διευκολύνει την επαναρρόφησή του και την αποβολή  $K^+$ . Στη μεταβολική οξέωση και σε μικρότερο βαθμό στην αναπνευστική οξέωση, η απέκκριση του  $K^+$  καταστέλλεται. Αντίθετη είναι η επίδραση στη

μεταβολική αλκάλωση. Επίσης μία αύξηση στα επίπεδα της αλδοστερόνης προκαλεί παράλληλη αύξηση στην ανταλλαγή  $\text{Na}^+$  με το  $\text{K}^+$ , η οποία οδηγεί στην ενίσχυση της απέκκρισης του  $\text{K}^+$ . Η αύξηση του αρνητικού δυναμικού εντός του αυλού, η μείωση της ενδοαυλικής συγκέντρωσης  $\text{K}^+$ , η αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης του σωληναριακού αυλού από το  $\text{K}^+$ , αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την απέκκριση  $\text{K}^+$ .<sup>4</sup> Έτσι, καθώς ο ρυθμός επαναρρόφησης  $\text{K}^+$  κατά μήκος του εγγύς σωληναρίου και στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle παραμένει περίπου σταθερός, η τελική απέκκρισή του εξαρτάται κυρίως από την άπω αποβολή του.

Στην περίπτωση της *χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας* οι ασθενείς έχουν μειωμένη ικανότητα ρύθμισης των μεταβολών του ενδοκυττάριου  $\text{K}^+$ . Η χρόνια νεφρική νόσος είναι συχνή στο γενικό πληθυσμό και η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας αυξάνεται από 2 σε 42%, καθώς ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης μειώνεται από 60 σε 20 ml/min.<sup>4</sup> Όταν ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης είναι <15 ml/min, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες αδυνατούν να προάγουν την απέκκριση του  $\text{K}^+$ , με αποτέλεσμα την παρουσία υπερκαλιαιμίας που είναι δυνατό να επιδεινωθεί εξαιτίας της μειωμένης διούρησης και της οξέωσης, που αποτελούν τυπικές εκδηλώσεις της νεφρικής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, η κατάσταση επιδεινώνεται όταν συνυπάρχουν συννοσηρότητες, όπως σακχαρώδης διαβήτης, εξαιτίας της μείωσης των επιπέδων της ινσουλίνης, της υπερωσμωτικότητας, αλλά και της λήψης αντιυπερτασικών της κατηγορίας των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης και των ανταγωνιστών των AT-1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης.<sup>3</sup> Επιπρόσθετα, πάνω από το 40% των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια δεν ανταποκρίνεται κατά την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας στη σαλβουταμόλη, αν και ο λόγος παραμένει άγνωστος. Ακόμη τα διουρητικά της αγκύλης μόνα ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά προάγουν την καλιούρηση, αλλά θα πρέπει να δίδονται με προσοχή, διότι προκαλούν συστολή του ενδαγγειακού όγκου.<sup>1</sup>

Αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στον κirkάρδιο ρυθμό της απέκκρισης του  $\text{K}^+$ , ο οποίος χρησιμεύει στο να ελαχιστοποιήσει τις διαφορές στη συγκέντρωση μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου  $\text{K}^+$ . Η χορήγηση  $\text{K}^+$  το απόγευμα όταν η απέκκρισή του βρίσκεται στο ζενίθ, έχει ως αποτέλεσμα μία μικρότερη αύξηση των τιμών του στον ορό, από όταν η ίδια ποσότητα χορηγείται τα μεσάνυχτα, όπου η απέκκριση του  $\text{K}^+$  είναι ελάχιστη και

επομένως αυξάνεται η συγκέντρωσή του στον ορό. Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχτεί ότι αυτός ο ρυθμός εξαρτάται από την αλδοστερόνη και την κορτιζόλη. Βάσει αυτών των μελετών η αλδοστερόνη αυξάνει την έκκριση του  $K^+$  το απόγευμα, ενώ δεν προκαλεί κάποια ιδιαίτερη μεταβολή στη συγκέντρωση του  $K^+$  το πρωί ή το βράδυ. Αντίθετα η κορτιζόλη έχει μία θετική επίδραση τις πρώτες πρωινές ώρες στην έκκριση του  $K^+$ . Έχει τελικά αποδειχτεί από μελέτες σε πειραματόζωα ότι η νεφρική απέκκριση του  $K^+$  μέσω των νεφρικών σωληναρίων είναι συγχρονισμένη με τον κερκάρδιο ρυθμό, που ακολουθούν οι προαναφερθείσες ορμόνες, ακόμη και στα εγκεφαλικά κύτταρα.<sup>4</sup>

### **2.3. Μηχανισμοί δράσης φυσιολογικών συστημάτων στην ομοίωση του καλίου**

**Αλδοστερόνη** Αυξάνει τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης, οδηγώντας στη διατήρηση του  $Na^+$ , ενώ το  $K^+$  εκκρίνεται στα ούρα.

**$\beta$ -αδρενεργική διέγερση** Ενεργοποίηση των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων από διεγέρτες όπως η επινεφρίνη, προκαλεί την μετακίνηση του  $K^+$  ενδοκυττάρια. Φάρμακα που αποκλείουν τους  $\beta_2$ -υποδοχείς μπορούν να αποτρέψουν την πρόσληψη του  $K^+$  από τα κύτταρα.

**Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας** Η δραστηριότητα της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης αναστέλλεται παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης ιόντων  $H^+$ . Επομένως, νόσοι ή και φυσιολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν την οξεοβασική ισορροπία μπορεί να επηρεάσουν και την ομοίωση του  $K^+$ .

**Λύση κυττάρων** Η νέκρωση και ο θάνατος των κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού  $K^+$  προκαλώντας διαταραχή στην ομοίωσή του (εγκαυματίες, πολυτραυματίες).

**Σοβαρή άσκηση** Τα μυικά κύτταρα απελευθερώνουν  $K^+$  κατά τη διάρκεια άσκησης μακράς διάρκειας. Συνήθως αυτό δεν είναι πρόβλημα παρά μόνο σε άτομα που ενδέχεται να είναι ήδη ευαίσθητα στις διαταραχές του, όπως διαβητικοί και άτομα που λαμβάνουν  $\beta$ -αναστολείς.



### **3. Ο ρόλος του καλίου σε διάφορα όργανα**

#### **3.1. Ο ρόλος του καλίου στην καρδιά, το πεπτικό σύστημα και το μεταβολισμό**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τόσο το  $\text{Na}^+$ , όσο και το  $\text{K}^+$  αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικά κατιόντα για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Το  $\text{K}^+$  διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην καρδιακή λειτουργία, όσο και στη σύσπαση των σκελετικών και λείων μυικών ινών. Ειδικότερα, συμμετέχει σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις και στον ενεργειακό μεταβολισμό, όπως για παράδειγμα στην πρωτεϊνοσύνθεση και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπου μετατρέπεται η γλυκόζη σε γλουκαγόνο, που αποθηκεύεται στο ήπαρ για να χρησιμοποιηθεί αργότερα με βάση τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. Ακόμη το  $\text{K}^+$  είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη και την οικοδόμηση των μυών. Παρόλο που το  $\text{K}^+$  συμμετέχει σε τόσο σημαντικές λειτουργίες, δεν υπάρχει προστατευτικός μηχανισμός για την διατήρησή του και αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι ακόμη και σε συνθήκες ένδειας  $\text{K}^+$  συνεχίζεται η απέκκρισή του από τους νεφρούς.

#### **3.2. Ο ρόλος του καλίου στο νευρικό σύστημα**

Σημαντική είναι η παρουσία του  $\text{K}^+$  και στην ομαλή λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η διαφορά στη συγκέντρωση μεταξύ  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  δημιουργεί μία διαφορά δυναμικού κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, η οποία όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία ισούται με  $-70 \text{ mV}$ . Στις μεμβράνες διαμέσου διαφόρων ερεθισμάτων όπως ηλεκτρικό, χημικό, μηχανικό, θερμικό προκαλείται εκπόλωση και μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Για τα νευρικά κύτταρα ισχύει ότι και για τα υπόλοιπα κύτταρα και επομένως για κάθε 2 ιόντα  $\text{K}^+$  που εισέρχονται στο κύτταρο εξέρχονται 3 ιόντα  $\text{Na}^+$ . Η μεταφορά είναι ενεργητική και το αποτέλεσμα είναι να γίνει μία άνιση κατανομή των ιόντων αυτών και του ενδοκυττάριου χώρου που διαθέτει λιγότερα θετικά φορτία σε σχέση με τον εξωκυττάριο. Τα νευρικά κύτταρα είναι ηλεκτρικά διεγέρσιμα. Τα κανάλια μέσα από τα οποία διέρχονται τα ιόντα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  διαθέτουν πύλες που ανοίγουν και κλείνουν. Αν θα ανοίξουν ή θα κλείσουν οι πύλες εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Όταν το κύτταρο είναι σε ηρεμία η

μεμβράνη είναι διαπερατή στο  $K^+$  αλλά όχι στο  $Na^+$  και αυτό δημιουργεί το δυναμικό ηρεμίας. Κατά την εκπόλωση ανοίγουν τα κανάλια και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάχυση  $Na^+$  ενδοκυττάρια και την παραγωγή νευρικής ώσης ή δυναμικού ενέργειας. Μετά το δυναμικό ενεργείας ακολουθεί μία ανερέθιστη περίοδος στην οποία δεν μεταδίδεται κανένα ερέθισμα και είναι απαραίτητη για να αποκατασταθεί το δυναμικό ηρεμίας κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης.

### **3.3. Ο ρόλος του καλίου στο μυικό σύστημα**

Όπως και στα νευρικά έτσι και στα μυικά κύτταρα, τόσο η πόλωση, όσο και η εκπόλωση δημιουργούνται λόγω της διαφοράς δυναμικού που προκαλείται από την παρουσία της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης και η αντιστοιχία και σ' αυτή την περίπτωση είναι 3:2 για κάθε μόριο ATP που υδρολύεται. Όταν η μεμβράνη είναι μη διαπερατή στο  $Na^+$  αυτό παραμένει στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ το  $K^+$  στον ενδοκυττάριο. Η μεμβράνη και σ' αυτή την περίπτωση εκπολώνεται με την συνεισφορά ηλεκτρικού, μηχανικού και χημικού ερεθίσματος (ακετυλοχολίνη). Με την παρουσία της ακετυλοχολίνης η μεμβράνη γίνεται διαπερατή στα ιόντα  $Na^+$  και αρχίζει η διαδικασία της εκπόλωσης, η οποία μεταδίδεται κατά μήκος της μεμβράνης που οδηγεί σε απελευθέρωση ιόντων  $Ca^{2+}$  και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη της μυικής συστολής. Σε περιπτώσεις έντονης μυικής άσκησης και σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και σε λήψης β-αναστολέων, η απελευθέρωση του  $K^+$  μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, λόγω της υπερκαλιαιμίας που προκαλείται από την ραβδομύωση.<sup>3</sup>

### **3.4. Ο ρόλος του καλίου στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης**

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος του  $K^+$  στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει ότι συμπλήρωμα  $K^+$  διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο στους ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειώνοντας τη συστολική και τη διαστολική πίεση κατά 4,7 και 3,5 mmHg αντίστοιχα.<sup>6</sup> Μία σειρά από επιδημιολογικές μελέτες προτείνει τη συμπληρωματική χορήγηση  $K^+$  για την αποφυγή ανάπτυξης υπέρτασης. Μία δίαιτα πλούσια σε  $K^+$  αυξάνει την απέκκριση του  $Na^+$  διαμέσου ενεργοποίησης και

απενεργοποίησης μεταφορέων  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ . Οι Terker και συν. απέδειξαν ότι το εξωκυττάριο  $\text{K}^+$  είναι αυτό που εμπλέκεται στην προαναφερθείσα διαδικασία χωρίς τη διαμεσολάβηση ορμονών, αλλά προκαλώντας μεταβολές στο ενδοκυττάριο  $\text{Cl}^-$  που με τη σειρά του διαμορφώνει τη λειτουργία ρυθμιστικών πρωτεϊνών διαφόρων μεταφορέων, συμπεριλαμβανομένου του NCC (Sodium Chloride co-transporter), συνυπεύθυνου για τη μεταφορά του  $\text{K}^+$  και την απέκκριση του  $\text{Na}^+$ .<sup>7</sup>

### **3.5. Ο ρόλος των διαταραχών του καλίου στον οργανισμό**

Η υπερκαλιαιμία και υποκαλιαιμία αποτελούν συχνές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταβολές στην πρόσληψη του  $\text{K}^+$ , σε μεταβαλλόμενη απέκκρισή του ή σε διακυτταρική μετατόπισή του. Όταν αυτές καταστούν σοβαρές μπορούν να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή ηλεκτροκαρδιογραφικές ή νευρομυικές διαταραχές.

Επομένως, προτεραιότητα αποτελεί ο καθορισμός του χρόνου της παρέμβασης με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τα εργαστηριακά και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά (ΗΚΓ/κά) ευρήματα. Ενδείξεις για επείγουσα αντιμετώπιση αποτελούν η σοβαρή ή συμπτωματική υπο- ή υπερ-καλιαιμία, απότομες μεταβολές στα επίπεδα του  $\text{K}^+$ , ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ή η παρουσία συγκεκριμένων συννοσηροτήτων. Βασική προϋπόθεση αντιμετώπισης αποτελεί η ανεύρεση της αιτίας της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου επανεμφάνισης.

## **4. Υποκαλιαιμία**

### **4.1. Αίτια υποκαλιαιμίας**

Η υποκαλιαιμία συμβαίνει στο 21% των νοσηλευόμενων ασθενών και στο 2-3% των εξωτερικών ασθενών. Τα αίτια της υποκαλιαιμίας περιγράφονται στον πίνακα 1.<sup>8</sup> Συχνότερο αίτιο είναι η παθολογική απέκκριση. Δεδομένης της ικανότητας του νεφρού να ρυθμίζει το βαθμό της απέκκρισης του  $\text{K}^+$ , η ανεπαρκής πρόσληψη αποτελεί πολύ σπάνια από μόνη της αιτία της υποκαλιαιμίας. Συχνά όμως συμβάλλει στην επιδείνωση της υποκαλιαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς.<sup>9</sup>

**Νεφρικές απώλειες** Τα διουρητικά αποτελούν την συχνότερη αιτία

υποκαλιαιμίας, απότοκης νεφρικών απωλειών.<sup>10</sup> Αυτού του είδους η υποκαλιαιμία είναι δόσοεξαρτώμενη και τείνει να είναι ήπια (3-3,5 mEq/L), αν και μπορεί να είναι σοβαρότερη όταν συνυπάρχουν και άλλα αίτια.

**Απώλειες από το ΓΕΣ** Είναι συχνή αιτία κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς.<sup>9</sup> Ο μηχανισμός της διαταραχής είναι κυρίως έμμεσος ως νεφρική απάντηση στη σχετιζόμενη με τις απώλειες αλκάλωση.

<b>Παθολογικές απώλειες</b>	<b>Διακυτταρικές μετατοπίσεις</b>	<b>Ανεπαρκής λήψη</b>	<b>Ψευδο-υποκαλιαιμία</b>
<b>I. Φάρμακα:</b> 1) Διουρητικά 2) Υπακτικά 3) Κορτικοειδή  <b>II. Απώλειες από ΓΕΣ</b>  <b>III. Νεφρικές απώλειες</b> 1) Ωσμωτική διούρηση 2) Περίσσεια αλατοκορτικοειδών 3) Τύπου I και II νεφροσωληναριακή νέκρωση 4) Πολυδιψία 5) Ενδογενής βλάβη στη νεφρική μεταφορά  <b>IV. Υπομαγνησισαιμία</b>  <b>V. Αιμοκάθαρση-πλάσμαφαίρεση</b>	<b>I. Φάρμακα:</b> 1) Υπερδοσολογία ινσουλίνης 2) β <sub>2</sub> -συμπαθητικομημητικά 3) Αποσυμφορητικά 4) Ξανθίνες 5) Αμφοτερικίνη Β 6) Δηλητηρίαση απο βεραπαμίλη 7) Δηλητηρίαση από χλωροκίνη 8) Δηλητηρίαση από βάριο 9) Δηλητηρίαση από Κέσιο 10) Αλκάλωση  <b>II. Συν. επανασίτισης</b>  <b>III. Αυξημένη β<sub>2</sub>-αδρενεργική διέγερση</b> 1) Ντελίριο 2) ΚΕΚ 3) Ισχαιμία μυοκαρδίου  <b>IV. Θυρεοτοξίκωση</b>  <b>V. Υποθερμία</b>  <b>VI. Οικογενής παράλυση</b>	<b>I. Ανορεξία</b>  <b>II. Άνοια</b>  <b>III. Ολική παρεντερική διατροφή</b>  <b>IV. Ασιτία</b>	<b>I. Καθυστερημένη ανάλυση δείγματος</b>  <b>II. Σημαντική λευκοκυττάρωση (&gt;75.000 κυτ./mm<sup>3</sup>)</b>

**Πίνακας 1:** Αίτια υποκαλιαιμίας (ΚΕΚ= κρανιοεγκεφαλική κάκωση)

#### 4.2. Εκτίμηση της υποκαλιαιμίας

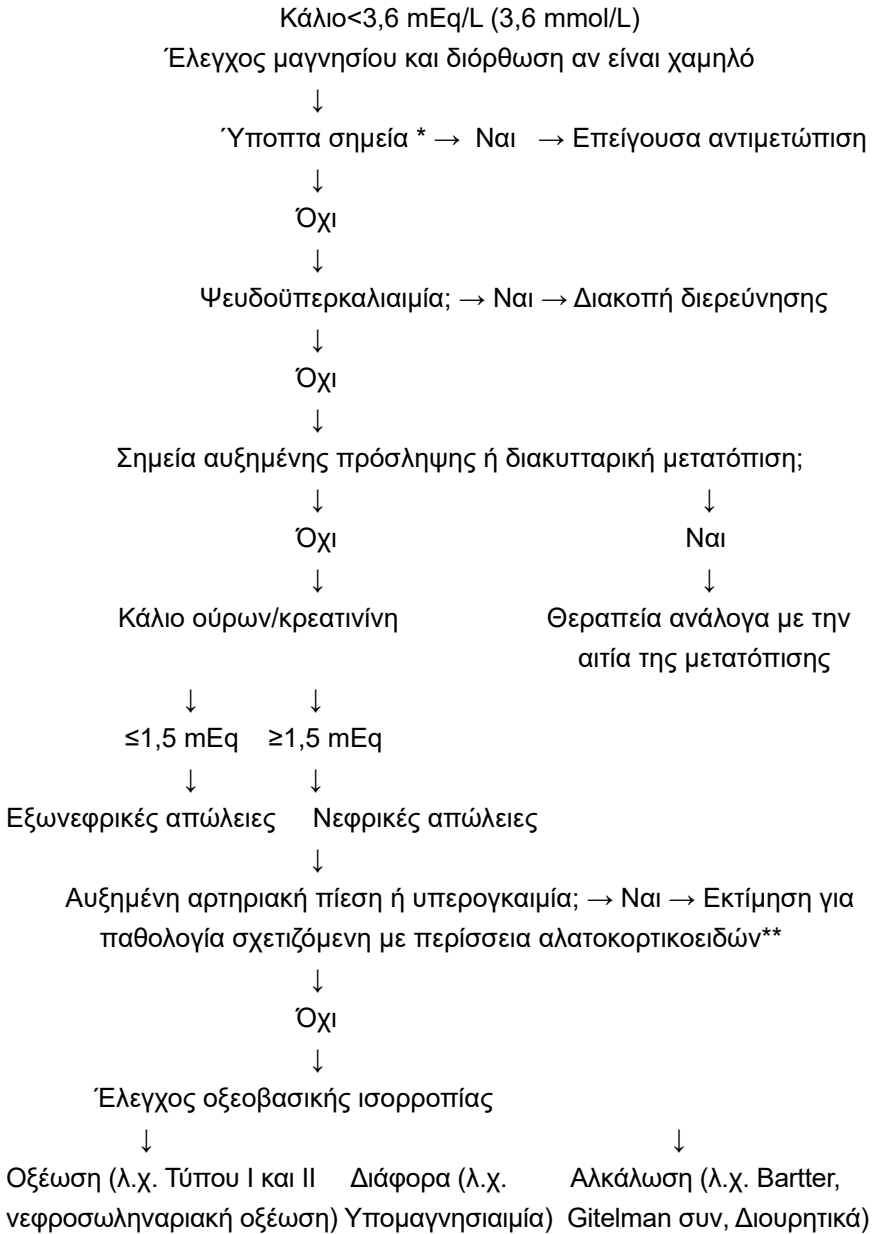
**Γενικές αρχές** Η υποκαλιαιμία συχνά είναι ασυμπτωματική. Η εκτίμηση αρχίζει με σημεία ή συμπτώματα που χρήζουν άμεσης παρέμβασης. Αυτά είναι αδυναμία ή αίσθημα παλμών με αλλαγές στο ΗΚΓ/μα. Οι περισσότερες διαταραχές ρυθμού οφειλόμενες σε υποκαλιαιμία, εμφανίζονται σε ασθενείς με γνωστά καρδιολογικά νοσήματα. Σημαντικό επίσης είναι να διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί συνυπάρχουσα υπομαγνησισαιμία, μιας και η ένδεια μαγνησίου οδηγεί σε ένδεια και επιτείνει τις διαταραχές του ρυθμού.<sup>11</sup>

**Ιστορικό και φυσική εξέταση** Στο ιστορικό θα πρέπει να αναζητούνται απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ), έλεγχος της φαρμακευτικής αγωγής και εκτίμηση του καρδιολογικού υπόβαθρου του ασθενούς. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να εστιάζει στην καρδιακή αρρυθμία και σε νευρολογικές εκδηλώσεις, που ποικίλλουν από αδυναμία έως παράλυση.

**Εργαστηριακή διερεύνηση και ΗΚΓ/μα** Η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με συνεχή μέτρηση των επιπέδων  $K^+$  του ορού. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει επίπεδα σακχάρου και μαγνησίου, ουρίας, κρεατινίνης και οξεοβασικής ισορροπίας. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της απέκκρισης  $K^+$  είναι η συλλογή ούρων 24ώρου. Η φυσιολογική απέκκριση  $K^+$  στα ούρα είναι 15-30 mEq/L. Πιο πρακτική μέθοδο αποτελεί ο υπολογισμός του κλάσματος  $K^+$  ούρων προς κρεατινίνη ούρων. Κλάσμα μεγαλύτερο από 1,5 mEq/mmol είναι ενδεικτικό νεφρικής απέκκρισης. Αν δεν ανευρεθεί προφανής αιτία υποκαλιαιμίας, τότε θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος με τον υπολογισμό της θυρεοειδικής και επινεφριδιακής λειτουργίας.

Η πρώτη ηλεκτροκαρδιογραφική εκδήλωση είναι η μείωση του εύρους του κύματος T. Επίταση της υποκαλιαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε κατάσπαση του ST, αναστροφή του κύματος T, παράταση του PR διαστήματος και κύματα U. Οι αρρυθμίες που σχετίζονται με υποκαλιαιμία είναι φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή και torsade de pointes.<sup>12</sup> Ο κίνδυνος εμφάνισης φυσικά είναι μεγαλύτερος με την σοβαρότητα της υποκαλιαιμίας.

Προτείνεται ο ακόλουθος αλγόριθμος εκτίμησης της υποκαλιαιμίας:



\* Συμπτώματα υποκαλιαιμίας, αλλαγές στο ΗΚΓ, σοβαρή υποκαλιαιμία, ταχέως εξελισσόμενη υποκαλιαιμία, κίρρωση, καρδιοπάθεια.

\*\* (λ.χ. πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, στένωση νεφρικής αρτηρίας, συν. Cushing, Συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία)

### 4.3. Θεραπεία υποκαλιαιμίας

Πρωταρχικός στόχος είναι η πρόληψη από εν δυνάμει απειλητικές για τη ζωή καρδιολογικές διαταραχές ρυθμού, καθώς και νευρομυϊκές διαταραχές, που επιτυγχάνεται με την αύξηση του  $K^+$  σε ασφαλέστερα επίπεδα. Σε δεύτερο χρόνο θα πρέπει να γίνει διάγνωση και αντιμετώπιση της υποκείμενης παθολογίας. Ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιοπάθειας ή εμφράγματος μυοκαρδίου θα πρέπει να διατηρούν επίπεδα  $K^+$  ορού τουλάχιστον στα 4 mEq/L.<sup>13</sup>

Για την υποκαλιαιμία την σχετιζόμενη με τη χρήση διουρητικών, η διακοπή ή η ελάττωση της δΟΣολογίας μπορεί να είναι αποτελεσματική. Θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν φάρμακα του άξονα (ACE, ARBS), καθώς και β-αναστολείς ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά.

Ειδική μέριμνα θα πρέπει να δίδεται και ως προς την υπερβολική αναπλήρωση  $K^+$  που μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία σε νοσηλεύομενους ασθενείς.<sup>14</sup> Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος όταν αντιμετωπίζεται η υποκαλιαιμία από ανακατανομή. Φυσικά θα πρέπει να αναπληρώνεται και το μαγνήσιο.

Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια οδός, η αποδεκτή δόση είναι 20-40 mEq  $K^+$  σε 1 L φυσιολογικού ορού. Η διόρθωση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mEq την ώρα, παρά το ότι έχουν επιτευχθεί ταχύτερες αναπληρώσεις με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (όχι ενδοκαρδιακούς) σε επείγουσες καταστάσεις.<sup>15</sup> Αν ο ρυθμός αναπλήρωσης υπερβεί τα 10 mEq την ώρα, τότε κρίνεται απαραίτητη η συνεχής καρδιακή παρακολούθηση. Στα παιδιά η δΟΣολογία είναι 0,5-1,0 mEq/L/kgΣΒ/ώρα (μέγιστο 40 mEq).<sup>16</sup> Το  $K^+$  δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δεξτροζούχα διαλύματα, μιας και αυτά προκαλώντας έκκριση ινσουλίνης οδηγούν σε επίταση της υποκαλιαιμίας.

## 5. Υπερκαλιαιμία

### 5.1. Αίτια υπερκαλιαιμίας

Η υπερκαλιαιμία προκαλείται από περίσσεια πρόσληψης, μειωμένη απέκκριση ή ενδοκυτάρια μετακίνηση (Πίν. 2).<sup>17</sup> Τα αίτια της υπερκαλιαιμίας συνήθως είναι πολυπαράγοντικά, με τη νεφρική δυσλειτουργία, τη χρήση φαρμάκων και την υπεργλυκαιμία να αποτελούν τις συχνότερες συ-

νυτάρχουσες οντότητες. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η αυξημένη πρόσληψη καλίου αντιρροπείται με την αυξημένη απέκκριση και την ανακατανομή του. Γι' αυτό το λόγο η αυξημένη πρόσληψη από μόνη της δεν μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία.<sup>18</sup>

<i>Ελαττωμένη απέκκριση</i>	<i>Διακυτταρική μετατόπιση</i>	<i>Αυξημένη πρόσληψη</i>	<i>Ψευδουπερκαλιαιμία</i>
<b>I. Οξεία/χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</b>  <b>II. Φάρμακα</b> 1) ACE, ARB 2) ΜΣΑΦ 3) Καλιοσυντηρητικά διουρητικά 4) Τριμεθοπρίμη 5) Ηπαρίνη 6) Λίθιο  <b>III. Ελαττωμένη νεφρική ροή</b> 1) ΟΝΑ/ΧΝΑ 2) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 3) Κίρρωση  <b>IV. Υποαλδοστερονισμός</b> 1) Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός 2) Πρωτοπαθής υπορρενινισμός 3) Επινεφριδική ανεπάρκεια  <b>V. Πρωτοπαθής σωληναριακή βλάβη</b> 1) ΣΕΛ 2) Αποφρακτική ουροπάθεια 3) Αμλοειδωση 4) Δρεπανοκυτταρική νόσος 5) Κληρονομική σωληναριακή βλάβη	<b>I. Ανεπάρκεια/αντίσταση στην ινσουλίνη</b>  <b>II. Οξέωση</b>  <b>III. Υπερωσμωτικότητα</b> 1) Υπεργλυκαιμία 2) Μαννιτόλη  <b>IV. Φάρμακα</b> 1) β-αναστολείς 2) Τοξικότητα από διγοξίνη 3) Σωματοστατίνη 4) Σουκκινυλοχολίνη  <b>V. Κυτταρική λύση</b>  <b>VI. Περιοδική υπερκαλιαιμική παράλυση</b>	<b>I. Συμπληρώματα καλίου</b>  <b>II. Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων</b>  <b>III. Διατροφή πλούσια σε κάλιο</b>  <b>IV. Συμπληρώματα υποκατάστατων που περιέχουν κάλιο</b>  <b>V. Πενικιλίνη G</b>  <b>VI. Συμπληρώματα πρωτεϊνών</b>	<b>I. Αιμόλυση</b> 1) Χρήση Tourniquet 2) Ίσχαμος περιέδεση  <b>II. Ψύξη αίματος</b>  <b>III. Λήψη από φλέβα όπου χορηγείται το κάλιο</b>  <b>IV. Κυτταρική υπερπλασία</b> 1) Σημαντική λευκοκυττάρωση (>75.000 κύτ./mm <sup>3</sup> ) 2) Ερυθροκυττάρωση 3) Θρομβοκυττάρωση  <b>V. Οικογενής ψευδουπερκαλιαιμία</b>

**Πίνακας 2:** Αίτια υπερκαλιαιμίας (ACE= αναστολείς ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, ARB= αναστολείς AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ΜΣΑΦ = μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΣΕΛ= συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, ΟΝΑ= οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ΧΝΑ= χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)

**Μειωμένη νεφρική απέκκριση** Η μειωμένη νεφρική απέκκριση οδηγεί σε διαταραχή του ρυθμού ροής στον άπρω νεφρώνα και στην έκκριση αλδοστερόνης. Η υπερκαλιαιμία δευτερογενώς μπορεί να οφείλεται στην



ελαττωμένη διαχείριση του άλατος και του ύδατος που συμβαίνει στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε κίρρωση ήπατος, σε οξεία νεφρική βλάβη και σε προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Καταστάσεις που οδηγούν σε υποαλδοστερονισμό, όπως η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός (συχνή επιπλοκή της διαβητικής νεφροπάθειας και σωληναριακής νόσου), μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε υπερκαλιαιμία.

**Διακυτταρική μετακίνηση** Πολλαπλοί μηχανισμοί οδηγούν το  $K^+$  εξωκυττάρια ή εμποδίζουν την είσοδό του σ' αυτό. Η αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος, όπως συμβαίνει στον ανεξέλεγκτο σακχαρώδη διαβήτη, οδηγεί το  $K^+$  ακολουθώντας το ύδωρ εκτός κυττάρου. Σχετική έλλειψη ινσουλίνης ή αντίσταση στη δράση της όπως συμβαίνει στους διαβητικούς, εμποδίζει την είσοδο του  $K^+$  στο κύτταρο. Σε απάντηση στην οξέωση, το εξωκυττάριο  $H^+$  ανταλλάσσεται με ενδοκυττάριο  $K^+$ . Τη μεγαλύτερη επιβάρυνση την προκαλεί η μεταβολική οξέωση. Αν θεωρηθεί ότι το 98% του ολικού  $K^+$  του οργανισμού βρίσκεται ενδοκυττάρια, οποιαδήποτε διεργασία οδηγεί σε λύση του κυττάρου, όπως η ραβδομύλυση, το σύνδρομο λύσης του όγκου στην κακοήθεια ή η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία.

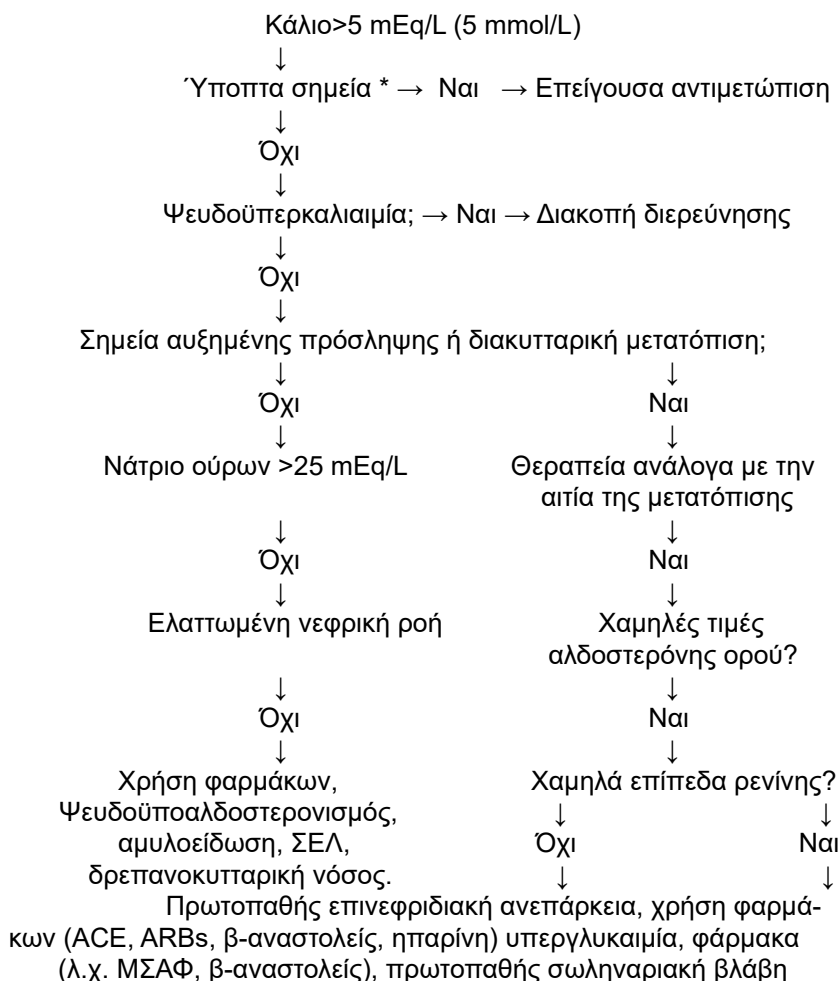
**Φαρμακευτική υπερκαλιαιμία** Η υπερκαλιαιμία η οφειλόμενη σε φάρμακα είναι συχνή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή υποαλδοστερονισμό. Προκαλείται, είτε από φάρμακα που δρουν στην απέκκριση του  $K^+$ , είτε σε εκείνα που δίδονται για να θεραπεύσουν ή να αποτρέψουν την υποκαλιαιμία.<sup>12</sup>

Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE) προκαλούν στο ήμισυ των περιπτώσεων φαρμακευτικά εκλυόμενη υπερκαλιαιμία και περίπου 10% των ασθενών που ξεκινούν αγωγή με ACE ή ARB θα αναπτύξουν υπερκαλιαιμία σ' ένα χρόνο.<sup>19</sup> Ο συνδυασμός ACE και ARB έχει αποδειχτεί επιβλαβής και θα πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης, ο επιπολασμός της ηλεκτρολυτικής αυτής διαταραχής αυξήθηκε με την προσθήκη καλιοσυντηρητικών διουρητικών όπως η σπιρονολακτόνη, βασικό φάρμακο στην αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλα φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία αποτελούν η ηπαρίνη, οι β-αναστολείς, η διγοξίνη, η τριμεθοπρίμη και τα ΜΣΑΦ.<sup>20</sup>

## 5.2. Εκτίμηση της υπερκαλιαιμίας

**Βασικές αρχές** Όπως και στη υποκαλιαιμία, έτσι και στην υπερκαλιαιμία βασική αρχή της αντιμετώπισης είναι η αναγνώριση της σοβαρότητας και η επείγουσα ή όχι αντιμετώπιση. Η υπερκαλιαιμία βλάπτει επίσης την ηλεκτρική αγωγιμότητα και συσταλτικότητα του καρδιακού μυός. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στους νεφροπαθείς, επειδή είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Προτείνεται ο παρακάτω αλγόριθμος διερεύνησης της υπερκαλιαιμίας:



\*Συμπτώματα υπερκαλιαιμίας, αλλαγές στο ΗΚΓμα, σοβαρή υπερκαλιαιμία, ταχέως εξελισσόμενη, υποκείμενη καρδιακή νόσος, κίρρωση, νεφροπάθεια

**Ιστορικό και φυσική εξέταση** Η σοβαρή υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, παράλυση, αίσθημα παλμών και παραισθησίες. Η χρόνια νεφρική, η καρδιακή και η ηπατική ανεπάρκεια μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αναγνωρίσει τις φαρμακευτικές ουσίες που περιλαμβάνονται στην αγωγή του ασθενούς, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υπερκαλιαιμία, όπως και να ρωτήσει σχετικά με τις διατροφικές του συνήθειες. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, όπως επίσης και την εκτίμηση του ενδοαγγειακού όγκου, έτσι ώστε να αναγνωρίσει αιτίες νεφρικής υποάδρευσης ικανής να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία.

**Εργαστηριακή διερεύνηση και ΗΚΓ/μα** Η επανάληψη της εξέτασης αίματος είναι απαραίτητη για την αναγνώριση πιθανής ψευδοϋπερκαλιαιμίας, που μπορεί να συμβεί κατά την αιμοληψία. Άλλες εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ουρίας και κρεατινίνης του ορού, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών των ούρων, καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίσης η μέτρηση θα πρέπει να περιλαμβάνει και τα επίπεδα γλυκόζης του ορού, προς εκτίμηση πιθανής υπεργλυκαιμίας. Τέλος σημαντική κρίνεται και η μέτρηση της ρενίνης του ορού, της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης, για τη διερεύνηση νεφρικής και επινεφριδιακής δυσλειτουργίας.

Το ΗΚΓ/μα θα πρέπει να γίνεται όταν τα επίπεδα του  $K^+$  ξεπεράσουν τα 6 mEq/L, όταν υπάρχουν συμπτώματα υπερκαλιαιμίας, όταν υπάρχει υποψία ταχέως εξελισσόμενης υπερκαλιαιμίας και σε ασθενείς με νεφρική, καρδιακή δυσλειτουργία ή κίρρωση ήπατος και εμφανίζουν υπερκαλιαιμία για πρώτη φορά. Τα ΗΚΓ/κά ευρήματα δεν έχουν, ούτε ειδικότητα, ούτε ευαισθησία για τη διάγνωση της υπερκαλιαιμίας. Έτσι παρά το ότι η ύπαρξη των ευρημάτων αυτών στο ΗΚΓ/μα χρήζει άμεσης παρέμβασης, αυτή η απόφαση της παρέμβασης δεν θα πρέπει να βασίζεται μόνο στην παρουσία ή απουσία αυτών. Τα οξυκόρυφα T επάρματα είναι γενικά το πρωιμότερο σημείο της υπερκαλιαιμίας. Άλλα ΗΚΓ/κά ευρήματα αποτελούν η επιπέδωση του κύματος P, η παράταση του PR διαστήματος και η διεύρυνση του διαστήματος QRS.<sup>12</sup> Η αρρυθμία που προκαλείται από υπερκαλιαιμία περιλαμβάνει την φλεβοκομβική βραδυκαρδία, την κοιλιακή ταχυκαρδία, την κοιλιακή μαρμαρυγή και την ασυστολία.

### 5.3. Θεραπεία της υπερκαλιαιμίας

**Βασικές αρχές** Η βασική αρχή που διέπει τη θεραπεία είναι η αποτροπή κακοήθων αρρυθμιών καθώς και νευρομυικών διαταραχών. Γενικά η θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στη μετακίνηση του  $K^+$  ενδοκυττάρια, στην απομάκρυνση της περίσσειάς του και στην αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Ενδείξεις για την κατάλληλη παρέμβαση αποτελούν η συμπτωματολογία εξαιτίας υπερκαλιαιμίας, αλλαγές στο ΗΚΓ/μα, σοβαρή υπερκαλιαιμία (>6,5 mEq/L ή 6,5 mmol/L), ταχέως εξελισσόμενη υπερκαλιαιμία ή συνύπαρξη συννοσηροτήτων (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ή νεφρική ανεπάρκεια).<sup>17,21-24</sup> Είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση του  $K^+$ , μιας και οι ασθενείς έχουν την τάση να ξαναεμφανίσουν υψηλές τιμές αν δεν αντιμετωπιστεί η υποκείμενη παθολογία. Στον πίνακα 3 συνοψίζεται η φαρμακευτική προσέγγιση αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας.

**Επείγουσα θεραπεία Ενδοφλέβιο ασβέστιο** Θα πρέπει να χορηγείται όταν υπάρχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές. Αν μετά από 5 min το ΗΚΓ/μα συνεχίζει να έχει σημεία υπερκαλιαιμίας, τότε η δόση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται.

**Ινσουλίνη και γλυκόζη** Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μετακίνησης του  $K^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο. Τυπικά δίνονται 10 IU ινσουλίνης με 25 gr γλυκόζης προς αποφυγή υπογλυκαιμίας.<sup>25</sup>

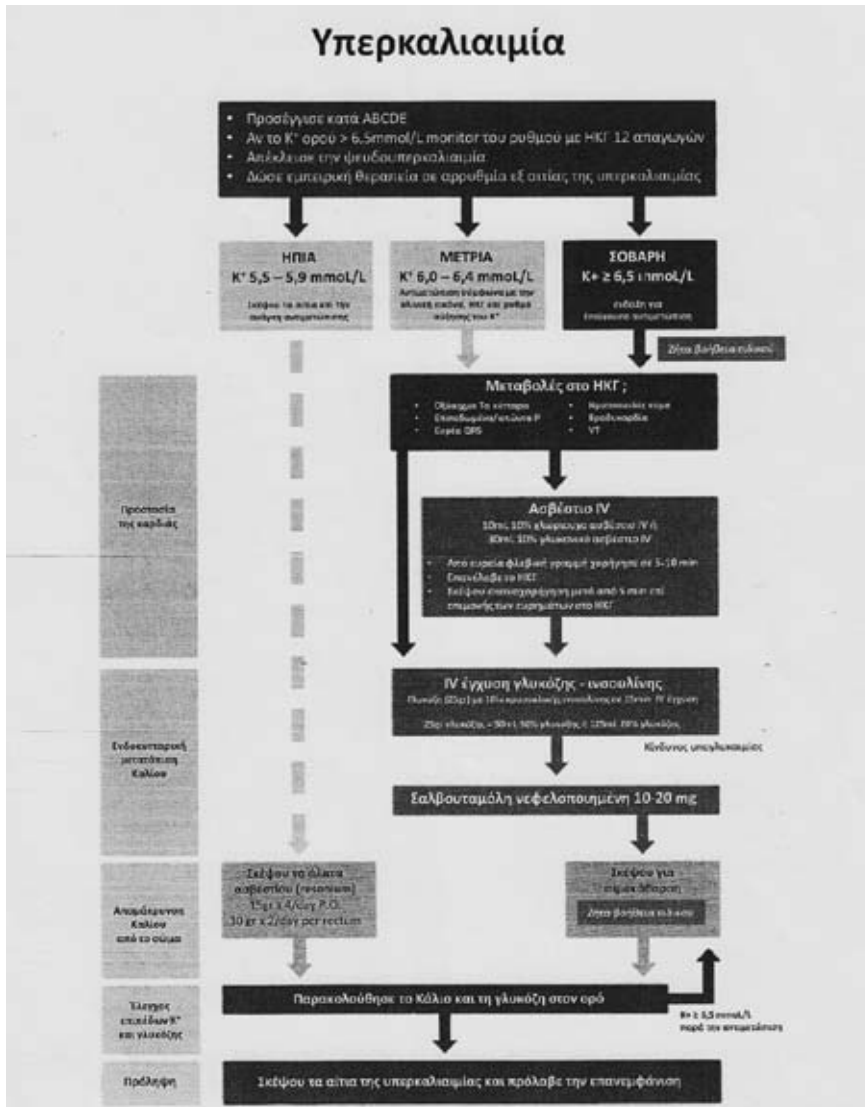
**Εισπνεόμενοι β-διεγέρτες** Ικανοί να μεταφέρουν το  $K^+$  ενδοκυττάρια.<sup>17,25</sup> Η συνιστώμενη δόση είναι 10-20 mg και είναι 4 με 8 φορές μεγαλύτερη από την τυπική εισπνεόμενη δόση. Η συγχορήγηση με ινσουλίνη ενισχύει τη δράση των αγωνιστών.

**Διττανθρακικά** Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση τους. Για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Θέση έχει στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας όταν συνυπάρχει με μεταβολική οξέωση.<sup>17</sup>

Φάρμακο	Δοσολογία	Έναρξη	Διάρκεια	Κατά προσέγγιση ελάττωση K <sup>+</sup>	Μηχανισμός	Προειδοποίηση
<b>Οξεία φάση</b> Ασβέστιο	CaCl <sub>2</sub> 10 ml 10% διαλύματος ΕΦ σε 5-10 min ή γλυκονικό ασβέστιο 30 ml 10% διαλύματος ΕΦ σε 5-10 min	Άμεσα	30-60 min	-	Σταθεροποίηση της κутταρικής μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου. Καμία δράση στο K <sup>+</sup> ορού ή στο ολικό K <sup>+</sup> οργανισμού	Ίσως ενισχύσει τη δράση της διγοξίνης. Το CaCl <sub>2</sub> πιθανό να προκαλέσει φλεβίτιδα ή ιστική νέκρωση
Ινσουλίνη	10 iu ΕΦ και ακολούθως άμεσα 50 ml διαλύματος γλυκόζης 50% (25 gr) ΕΦ	15 min	≥2 ώρες	0,7-1 mEq/L	Μεταφορά K <sup>+</sup> στον ενδοκυττάριο χώρο. Καμία επίδραση στο ολικό K <sup>+</sup> του οργανισμού	Πιθανή πρόκληση υπογλυκαιμίας. Αν γλυκόζη ορού >250 mg/dl μη απαραίτητο το διάλυμα. Συνέργεια με ινσουλίνη
Αμπουτερόλη	10-20 mg εισπνεόμενο	30 min	≥2 ώρες	0,5-1 mEq/L	Μεταφορά K <sup>+</sup> στον ενδοκυττάριο χώρο. Καμία επίδραση στο ολικό K <sup>+</sup> του οργανισμού	Μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία. Προσοχή σε καρδιοπάθεια. Συνέργεια με ινσουλίνη
<b>Υποξία φάση</b> Sodium polystyrene sulfonate (kayexalate)	Από του στόματος: 15 gr, 1-4 φορές ημερησίως. Από το ορθό: 30-40 gr, κάθε 6 ώρες σε μορφή κλύσματος	2-24 ώρες	Κυμαινόμενο	Κυμαινόμενο	Παγιδεύει το K <sup>+</sup> στη θέση του Na <sup>+</sup> . Ελαττώνει το ολικό K <sup>+</sup> του οργανισμού	Συσχέτιση με γαστρεντερικές επιπλοκές, κυρίως όταν συνδυάζεται με σορβιτόλη. Να μη δίδεται σε ασθενείς με κίνδυνο εντερικής δυσλειτουργίας

**Πίνακας 3:** Φαρμακευτική προσέγγιση υπερκαλιαιμίας

Έχει επίσης προταθεί στις Διεθνείς συστάσεις καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης ο παρακάτω αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας<sup>24,26</sup>:



## 6. Ρύθμιση διαταραχών καλίου σε ειδικές καταστάσεις

Σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών απαιτείται πολύ προσεκτική ρύθμιση των επιπέδων  $K^+$  του ορού.<sup>29</sup> Στον γηριατρικό πληθυσμό τα επίπεδα του  $K^+$  πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 3,5 και 5,1 mEq/L προκειμένου να αποφεύγονται υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, καθώς και ο θάνατος εξαιτίας καρδιαγγειακών αιτιών. Για τους ασθενείς με υπέρταση ή καρδιακή

ανεπάρκεια, υψηλότερη τιμή (4,0 mEq/L) έχει προταθεί για τον «ορισμό» της υποκαλιαιμίας. Για τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM), κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή λίγο μετά το OEM ένα ακόμα υψηλότερο όριο έχει προταθεί για την υποκαλιαιμία (δηλαδή 4,5 mEq/L). Τέλος, η θνησιμότητα ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο έχει ήδη αρχίσει να αυξάνει σε επίπεδα με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM ορού πάνω από 5,0 mEq/L).<sup>30</sup>

Στον πίνακα 4 αναφέρονται οι συστάσεις για τη ρύθμιση και την αντιμετώπιση των διαταραχών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM σε ειδικές καταστάσεις).

Συστάσεις	Τεκμηρίωση	Βιβλιογραφία
Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή έμφραγμα μυοκαρδίου θα πρέπει να διατηρούν $K^+$ ορού τουλάχιστον 4 mEq/L	C	13
Ενδοφλέβιο $K^+$ θα πρέπει να χορηγείται σε σοβαρή υποκαλιαιμία (<2,5 mEq/L), αλλαγές στο ΗΚΓ/μα ή συμπτώματα ή σημεία υποκαλιαιμίας ή αυτούς που δεν ανέχονται την από του στόματος αναπλήρωση	C	15
Άμεση παρέμβαση και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση συστήνονται σε σοβαρή υποκαλιαιμία ή σοβαρή υπερκαλιαιμία, αλλαγές στο ΗΚΓ/μα, σημεία ή συμπτώματα, ταχέως εξελισσόμενης υπερκαλιαιμίας ή ιστορικό με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση ή νεφρική ανεπάρκεια	C	13,17,22,23,27
Ενδοφλέβιο ασβέστιο θα πρέπει να χορηγείται όταν υπάρχουν ΗΚΓ/κές αλλαγές	C	17,18,24
Ενδοφλέβια ινσουλίνη και γλυκόζη, εισπνεόμενος β-διεγέρτης και αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματικά στην οξεία θεραπεία υπερκαλιαιμίας	B	28
Το Kayexalate μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην ελάττωση του ολικού $K^+$ του οργανισμού	C	18

**Πίνακας 4:** Συστάσεις ρύθμισης καλίου

Συμπερασματικά, το  $K^+$  διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιακή λειτουργία, στο νευρικό σύστημα και στη σύσπαση των σκελετικών και λείων μυικών ινών. Η εξωκυτάρια συγκέντρωσή του πρέπει να ρυθμίζεται σε αυστηρά όρια μεταξύ 3,5-5 mEq/L, επειδή η απόκλιση από τα προαναφερθέντα όρια οδηγεί στην υπο- ή στην υπερ-καλιαιμία, που αποτελούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Zacchia M, Abategiovanni M L, Stratigis S, Capasso G. Potassium: From physiology to clinical implications. *Kidney Dis* 2016; 2: 72-79.
2. Κουλουρίδης Ε, Κουλουρίδης Ι. Βασικές αρχές της παθοφυσιολογίας του νεφρικού σωληναρίου σε μοριακό επίπεδο. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014, 26(3): 195-222.
3. Pohl H R, Wheeler JS, Murray EH. Sodium and potassium in health and disease, Chapter 2, Sigel eds., 2013, *Interrelations between Essential Ions and Human Services, Metal Ions in Life Sciences*.
4. Michelle LG, Rabinovitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 60-72.
5. Warth R, Barhanin J. The multifaceted phenotype of the knockout mouse for the KCNE1 potassium channel gene. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 639-648.
6. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015; 33: 1509-1520.
7. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 2015; 21: 39-50.
8. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 2002; 18(2): 273-288.
9. Reid A, Jones G, Isles C. Hypokalemia: common things occurs commonly - a retrospective survey. *JRSM Short Rep.* 2012; 3(11): 80.
10. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(10): 4E-9E.
11. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 40-45.
12. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations; electrolyte abnormalities. *JeMERG Med* 2004; 27(2): 153-160.
13. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(2): 155-161.



14. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(12): 3471-3477.
15. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002; 92(Suppl 1): 28-32.
16. Ingram TC, Olsson JM. In brief: hypokalemia. *Pediatr Rev* 2008; 29(9): e50-e51.
17. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: A review. *J Intens Care Med* 2005; 20(5): 272-290.
18. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci* 2014; 347(2): 93-100.
19. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of ACE and ARBs. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(3): e156-e166.
20. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126(3): 256-263.
21. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and hyperkalemia. *Am Family Phys* 2015; 92(6): 487-495.
22. Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, et al. Management of hyperkalemia. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43(3): 246-251.
23. Charytan D, Goldfard DS. Indications for hospitalization in patients with hyperkalemia. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1605-1611.
24. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 8. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*.2010; 8(10): 1400-1433.
25. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008; 36(12): 3246-3251.
26. 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency Cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015; 132(Suppl 1): S2-S39.
27. Perazella MA. Drug induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109(4): 307-314.
28. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD003235.
29. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, et al. Association of abnormal serum potassium levels with arrhythmias and cardiovascular mortality: a

systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32(2): 197-212.

30. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46(3): 213-221.

## Ερωτήσεις

### 1. Η εξωκυτάρια συγκέντρωση $K^+$ πρέπει να ρυθμίζεται σε αυστηρά όρια:

- α) Μεγαλύτερη των 3 mEq/L;
- β) Μεταξύ 3,5-5 mEq/L;
- γ) Μεγαλύτερη του 4 mEq/L;
- δ) Μεταξύ 3-5,5 mEq/L;

### 2. Υποκαλιαιμία εμφανίζεται μόνο σε:

- α) Μεταβολική αλκάλωση;
- β) Μεταβολική οξέωση;
- γ) Αναπνευστική αλκάλωση;
- δ) Αναπνευστική και μεταβολική αλκάλωση;

### 3. Οντότητες που συνυπάρχουν με υπερκαλιαιμία:

- α) Νεφρική δυσλειτουργία;
- β) Υπεργλυκαιμία;
- γ) Χρήση φαρμάκων;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 4. Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία :

- α) Αναστολείς ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης;
- β) Ηπαρίνη;
- γ)  $\beta$ -διεγέρτες;
- δ) Το α και β;

**5. Σε ασθενείς με υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια το  $K^+$  προτιμάται να είναι:**

- α) Πάνω από 4,0 mEq/L;
- β) Κάτω από 4,0 mEq/L;
- γ) Πάνω από 3,0 mEq/L;
- δ) Πάνω από 3,5 mEq/L;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. δ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. α

## Σε ποια επίπεδα υπερκαλιαιμίας πρέπει να διακόπτονται οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης;

**Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός,**

*Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ και ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ομοιοστασία και νεφρική διαχείριση του καλίου
3. Επισκόπηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του άξονα του ΣΡΑΑ
  - 3.1. Επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
  - 3.2. Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ
  - 3.3. Επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε μελέτες παρατήρησης
  - 3.4. Η συσχέτιση των επιπέδων καλίου με τη θνησιμότητα σε κοόρτες ασθενών
  - 3.5. Επιπτώσεις από την ανεπαρκή αποκλεισμό του ΣΡΑΑ
4. Παρακολούθηση των επιπέδων καλίου σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑΑ
5. Παλαιότερες και αναδυόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την υπερκαλιαιμία
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά από την έναρξη θεραπείας με αποκλεισμό του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση είναι ~2%, αλλά ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας αυξάνεται σημαντικά στο διπλό αποκλεισμό του άξονα ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπερκαλιαιμία

- Κυριότεροι προγνωστικοί δείκτες εκδήλωσης υπερκαλιαιμίας είναι ο  $eGFR \leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, τα επίπεδα καλίου ορού προ θεραπείας  $>4,5$  mEq/L, η χορήγηση μεγάλων δόσεων αποκλειστών του άξονα, η μεγάλη ηλικία και η παρουσία συννοσηρών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιακή ανεπάρκεια

- Πέρα από την ισχυρή συσχέτιση των υψηλών επιπέδων καλίου ορού ( $>5,5$  mEq/L) με αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας, επιπλέον κίνδυνοι δημιουργούνται από τη διακοπή ή τη μείωση της δοσολογίας παραγόντων με τεκμηριωμένο καρδιο- και νεφρο-προστατευτικό όφελος, στο πλαίσιο κλινικά έκδη-

λης υπερκαλιαιμίας ή εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας

- Ο προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου είναι απαραίτητο βήμα για την εκτίμηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ένδειξη για αποκλεισμό του άξονα πριν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων

- Η συχνή και περιοδική εκτίμηση των επιπέδων του καλίου μετά την έναρξη θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ φάνηκε ότι μειώνει την επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε κλινικές μελέτες παρατήρησης

- Νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες που δεσμεύουν το κάλιο στον εντερικό σωλήνα (όπως το *patiomer* και το *sodium zirconium cyclosilicate*) βρίσκονται υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες ή έχουν ήδη λάβει έγκριση για τη μακροχρόνια θεραπεία της υπερκαλιαιμίας, ανοίγοντας τον ορίζοντα για αποτελεσματικότερο αποκλεισμό του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

## 1. Εισαγωγή

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του όγκου πλάσματος, της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της καρδιαγγειακής λειτουργίας<sup>(1-3)</sup>. Ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ αποτελεί μία σημαντική θεραπευτική στρατηγική με τεκμηριωμένο όφελος στην υπέρταση, στην πρωτεϊνουρική χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)<sup>(4)</sup>, στην καρδιακή ανεπάρκεια και στο σακχαρώδη διαβήτη. Στην κλινική πράξη, ωστόσο, η δυνατότητα για επαρκή αποκλεισμό του ΣΡΑΑ είναι περιορισμένη, εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης υπερκαλιαιμίας μετά την έναρξη θεραπείας με αναστολείς ρενίνης, του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης, ιδίως όταν οι παράγοντες αυτοί χορηγούνται σε συνδυασμό<sup>(1-3)</sup>. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως η ΧΝΝ με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≤45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, τα προ θεραπείας επίπεδα καλίου στον ορό ≥4,5 mEq/L, η μεγάλη ηλικία και η συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(1-3)</sup>. Επιπλέον, η ταυτόχρονη θεραπεία με μία σειρά παραγόντων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου στον οργανισμό, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι β-αποκλειστές, η ηπαρίνη, οι αναστολείς καλσινευρίνης, μπορεί να αυξήσει σημαντικά την επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ<sup>(1-3)</sup>.

Σ' αυτό το άρθρο, παρέχεται μία αναλυτική επισκόπηση της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη μονοθεραπεία ή το διπλό αποκλει-

σμό του ΣΡΑΑ, ιδίως σε ομάδες ασθενών με υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση αυτής της σοβαρής ηλεκτρολυτικής διαταραχής, όπως οι ασθενείς με ΧΝΝ. Αναλύονται, επίσης, οι παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας και παρατίθενται οι διαθέσιμες και οι αναδυόμενες θεραπευτικές επιλογές που έχουν ως στόχο να επιτρέψουν τον αποτελεσματικότερο αποκλεισμό του ΣΡΑΑ.

## 2. Ομοιοστασία και νεφρική διαχείριση του καλίου

Η ομοιοστασία του καλίου στον οργανισμό επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου μεταβολών στη νεφρική απέκκρισή του στα αθροιστικά σωληνάκια. Το κάλιο του ορού είναι σχεδόν πλήρως ιονισμένο και δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, οπότε διηθείται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο σπείραμα. Το 65-70% του διηθούμενου φορτίου καλίου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>(5-7)</sup>. Σ' αυτό το τμήμα συμβαίνει πολύ μικρή ρύθμιση της απέκκρισης σε απάντηση μεταβολών στη διαιτητική πρόσληψη του καλίου. Το κάλιο εκκρίνεται από το κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle - κυρίως στους εν τω βάθει νεφρώνες - και επαναρροφάται στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ . Αποτέλεσμα αυτών των δύο δράσεων είναι η μέτρια καθαρή επαναρρόφηση καλίου σ' αυτό το τμήμα του σωληναρίου. Σημαντική αναστολή της επαναρρόφησης καλίου μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, τα οποία αναστέλλουν τον ευαίσθητο στη φουροσεμίδη συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η ρύθμιση της μεταφοράς του καλίου γίνεται φυσιολογικά διαμέσου ενεργού έκκρισης και επαναρρόφησης στα άπω και αθροιστικά σωληνάκια<sup>(5-7)</sup>.

Τα κύρια ή θεμέλια κύτταρα των φλοιικών αθροιστικών σωληναρίων εκκρίνουν κάλιο. Το νάτριο επαναρροφάται διαμέσου των καναλιών  $\text{Na}^+$  της ελεύθερης επιφάνειας (Epithelial sodium channel, ENaC), τα οποία διεγείρουν τη  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ αση της βασικοπλάγιας επιφάνειας, με αποτέλεσμα τη διατήρηση σταθερά υψηλής της συγκέντρωσης του καλίου ενδοκυττάρια. Το κάλιο που προσλαμβάνεται από τη βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμελιών κυττάρων εκκρίνεται στον αυλό των σωληναρίων διαμέσου των διαύλων  $\text{K}^+$  ROMK (renal outer medullary potassium) της ελεύθερης επιφάνειας και του συμμεταφορέα  $\text{K}^+-\text{Cl}^-$ . Τα εμβόλιμα κύτταρα επαναρροφούν κάλιο διαμέσου της  $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ ασης της ελεύθερης επιφάνειάς τους. Η πρωτεΐνη

αυτή εκκρίνει ενεργητικά  $H^+$  στο σωληναριακό αυλό σε ανταλλαγή με  $K^+$ , με αποτέλεσμα την καθαρή επαναρρόφηση του καλίου<sup>(5-7)</sup>. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη μεταφορά του καλίου στα θεμέλια κύτταρα των φλοιικών αθροιστικών σωληναρίων είναι κατά σειρά σπουδαιότητας η προσφορά  $Na^+$  στον άπω νεφρώνα, η αλδοστερόνη, το pH και η συγκέντρωση καλίου στον εξωκυττάριο χώρο. Η αλδοστερόνη ασκεί μία σειρά δράσεων που τελικά οδηγούν σε μείωση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα. Η αλδοστερόνη αυξάνει τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+-ATPάσης$ , η οποία πρακτικά υπάρχει στη μεμβράνη κάθε κυττάρου και οδηγεί σε μετακίνηση του καλίου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο (ανακατανομή). Η αλδοστερόνη αυξάνει τη νεφρική απέκκριση καλίου διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  της βασικοπλάγιας επιφάνειας και αύξησης της έκφρασης των καναλιών ENaC στην ελεύθερη επιφάνεια των θεμελιών κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου. Τέλος, η αλδοστερόνη μειώνει τα επίπεδα καλίου σε μικρότερο βαθμό διαμέσου αύξησης της εντερικής απέκκρισης καλίου<sup>(5-7)</sup>.

Η ομοιοστασία του καλίου διατηρείται και τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα παραμένουν συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια μέχρις ότου ο GFR μειωθεί σημαντικά και οι ασθενείς χάσουν >50% των νεφρώνων. Η προσαρμογή αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αυξημένη σωληναριακή απέκκριση καλίου ανά νεφρώνα, ενώ σε μικρότερο βαθμό στην προσαρμογή αυτή συμμετέχει και η αυξημένη εντερική απέκκριση καλίου σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. Ωστόσο, η μέγιστη απεκκριτική ικανότητα για το κάλιο είναι σημαντικά διαταραγμένη στους ασθενείς με ΧΝΝ, εξαιτίας του μειωμένου αριθμού των εναπομεινάντων λειτουργικών νεφρώνων, με αποτέλεσμα να καθίσταται δυσχερής η νεφρική διαχείριση ενός οξέος φορτίου καλίου<sup>(5-7)</sup>. Πέρα από την ενδογενή διαταραχή στη νεφρική διαχείριση του καλίου, μία άλλη παθοφυσιολογική διαταραχή που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας στη ΧΝΝ είναι ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, ο οποίος παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη<sup>(8)</sup>. Η πρωτοπαθής νεφρική κατακράτηση  $NaCl$  σ' αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε έκπτυξη του εξωκυττάρου όγκου υγρών, καταστροφή και ατροφία της παρασπειραματικής συσκευής και τελικά σε μειωμένη σύνθεση ρενίνης. Ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός εκδηλώνεται κλινικά με υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV)<sup>(8)</sup>. Επιπλέον, όταν

η ενδονεφρική ροή πλάσματος μειώνεται στην προχωρημένη ΧΝΝ, η μειωμένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα οδηγεί σε σημαντική μείωση της ικανότητας των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων να απεκκρίνουν κάλιο σε ανταλλαγή με  $\text{Na}^+$ . Αυτό το σενάριο παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνυπάρχουσα έκπτωση του GFR. Εάν στους ήδη διαταραγμένους ομοιοστατικούς μηχανισμούς προστεθούν και οι επιδράσεις φαρμάκων που αναστέλλουν τη βιοσύνθεση ή ανταγωνίζονται τις δράσεις των αλατοκορτικοειδών, όπως οι αναστολείς ρενίνης, οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ, τότε ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας είναι σημαντικά μεγαλύτερος<sup>(5)</sup>.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ γενικά ανέχονται την υπερκαλιαιμία με λιγότερες καρδιολογικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός αυτής της ανοχής δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Ωστόσο, η άνοδος του καλίου στον ορό σε επίπεδα  $>6,0 \text{ mEq/L}$  ή η παρουσία ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών υποδηλώνουν μία κλινικά σημαντική και δυνητικά απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία, η οποία απαιτεί επείγουσα και επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση<sup>(5)</sup>.

### **3. Επισκόπηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ**

Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση, η χρήση των αποκλειστών του ΣΡΑΑ ως μονοθεραπεία έχει συσχετιστεί με χαμηλή επίπτωση υπερκαλιαιμίας, της τάξης του 2%<sup>(3)</sup>. Ωστόσο, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά από αποκλεισμό του ΣΡΑΑ είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι:  $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , επίπεδα καλίου στον ορό πριν την έναρξη θεραπείας  $\geq 4,5 \text{ mEq/L}$ , η μεγάλη ηλικία και η παρουσία συν-νοσηρών καταστάσεων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>(1;2;5;9)</sup>.

#### **3.1. Επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές**

Στη μελέτη Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)<sup>(10)</sup>, 1.715 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια



τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή αντιυπερτασική θεραπεία με ιρβεσαρτάνη (300 mg/24ωρο), αμλοδιπίνη (10 mg/24ωρο) ή εικονικό φάρμακο για 2,5 έτη. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας (που ορίστηκε ως κάλιο ορού  $\geq 6,0$  mEq/L) ήταν 18,6% στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έναντι 6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,001$ )<sup>(10)</sup>. Στη μελέτη Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)<sup>(11)</sup>, 1.513 ασθενείς με προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή θεραπεία με λοσαρτάνη (50-100 mg/24ωρο) ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα σε συμβατική αντιυπερτασική θεραπεία. Η λοσαρτάνη σχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας έναντι του εικονικού φαρμάκου [Hazard Ratio (HR): 2,0, 95% Confidence Interval (CI): 1,56-2,57]<sup>(11)</sup>. Σε μία post-hoc ανάλυση, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας (η οποία ορίστηκε ως κάλιο ορού  $\geq 5,5$  mEq/L) κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας ήταν 10,8% στην ομάδα της λοσαρτάνης έναντι 5,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η θεραπεία με λοσαρτάνη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στους 6 μήνες θεραπείας [Odds Ratio (OR): 2,80, 95% CI: 2,00-3,90]<sup>(12)</sup>.

Η επίδραση των αποκλειστών του ΣΡΑΑ στα επίπεδα του καλίου σε ασθενείς με μη διαβητική ΧΝΝ αξιολογήθηκε στη μελέτη African American Study of Kidney Disease (AASK)<sup>(13)</sup>. Σε αυτή, 1.094 Αφρο-Αμερικανοί ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση και μακρολευκωματουρία τυχαιοποιήθηκαν στο να επιτευχθεί στόχος μέσης ΑΠ (ΜΑΠ) 102-107 mmHg ή  $\leq 92$  mmHg και σε έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με μετοπρολόλη (2,5-10 mg/24ωρο), ραμιπρίλη (2,5-10 mg/24ωρο) ή αμλοδιπίνη (5-10 mg/24ωρο)<sup>(13)</sup>. Σε μία δευτερογενή ανάλυση κατά την οποία οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα του eGFR κατά την είσοδο στη μελέτη, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν 11,2% στους ασθενείς με  $eGFR \leq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, έναντι μόνο 1,6% στους ασθενείς με  $eGFR > 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η θεραπεία με ραμιπρίλη αύξησε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σχέση με την αμλοδιπίνη (HR: 7.00, 95% CI: 2,29-21,39) και τη μετοπρολόλη (HR: 2,85, 95% CI: 1,50-5,42)<sup>(14)</sup>.

### 3.2. Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ

Στη μελέτη Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril

Global Endpoint Trial (ONTARGET)<sup>(15)</sup>, 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με τον αΜΕΑ ραμιπρίλη (10 mg/24ωρο), τον ΑΥΑ τελμισαρτάνη (80 mg/24ωρο) ή σε συνδυασμένη θεραπεία και με τους δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες για 56 μήνες. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας (η οποία ορίστηκε σε επίπεδα καλίου ορού  $\geq 5,5$  mEq/L) ήταν υψηλότερη με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (1,29 έναντι 0,74 επεισόδια υπερκαλιαιμίας ανά 100 ασθενείς-μήνες παρακολούθησης,  $p < 0,001$ )<sup>(15)</sup>. Στη μελέτη Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE)<sup>(16)</sup>, 8.561 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή θεραπεία με τον αναστολέα ρενίνης αλiskιρένη (300 mg/24ωρο) ή σε εικονικό φάρμακο ως προσθήκη σε προϋπάρχουσα θεραπεία με αΜΕΑ ή ΑΥΑ. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου υπότασης (12,1% έναντι 8,3%,  $p < 0,001$ ) και υπερκαλιαιμίας (11,2% έναντι 7,2%,  $p < 0,001$ ) στην ομάδα του διπλού αποκλεισμού του ΣΡΑΑ<sup>(16)</sup>. Η μελέτη Veteran's Administration Nephron-Diabetes Trial (VA-NEPHRON-D) διακόπηκε, επίσης, πρόωρα εξαιτίας αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων φαρμακευτικών επιδράσεων<sup>(17)</sup>. Στη μελέτη αυτή, 1.448 ασθενείς με νεφροπάθεια από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν ήδη θεραπεία με λoσαρτάνη (100 mg/24ωρο) τυχαιοποιήθηκαν σε επιπρόσθετη θεραπεία με λισινοπρίλη (10-40 mg/24ωρο) ή σε εικονικό φάρμακο. Η συνδυασμένη θεραπεία συσχετίστηκε με 70% αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης (HR: 1,70, 95% CI: 1,3-2,2) και 2,8 αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (HR: 2,8, 95% CI: 1,8-4,3)<sup>(17)</sup>. Όταν η μελέτη VA-NEPHRON-D διακόπηκε, ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ έδειξε μία ισχυρή τάση για αναστολή της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε ΧΝΝ τελικού σταδίου, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Η υπόθεση ότι ο πρόωρος τερματισμός της μελέτης VA-NEPHRON-D δε θα πρέπει να θεωρηθεί ως το οριστικό τέλος του διπλού αποκλεισμού του ΣΡΑΑ υποστηρίχτηκε από μία μετα-ανάλυση του 2015, η οποία περιέλαβε 157 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ενσωματώνοντας στοιχεία από 43.256 ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο)<sup>(18)</sup>. Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ συσχετίστηκε με 32% μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε ΧΝΝ τελικού σταδίου, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (OR: 0,62, 95% CI: 0,43-0,90). Η συνδυασμέ-

νη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (OR: 2,69; 95% CI: 0,97-7,47) και οξείας νεφρικής βλάβης (OR: 2,69; 95% CI: 0,98-7,38), αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα, καθώς τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας περιλάμβαναν το 1,0<sup>(18)</sup>.

Η προσθήκη ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αλδοστερόνης έχει συσχετιστεί με βελτίωση της καρδιο- και νεφρο-προστατευτικής δράσης της μονοθεραπείας με αΜΕΑ και ΑΥΑ. Μία παλαιότερη μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές αλδοστερόνης προκάλεσε επιπρόσθετη μείωση στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με ΧΝΝ [Weighted Mean Difference (WMD): -0,8 gr/24ωρο, 95% CI: -1,27 έως -0,33 gr/24ωρο]<sup>(19)</sup>. Όμως, ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με την προσθήκη ανταγωνιστή της αλδοστερόνης αύξησε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά περίπου 3 φορές (RR: 3,06, 95% CI: 1,26-7,41)<sup>(19)</sup>. Μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών επιβεβαίωσε ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές αλδοστερόνης προσφέρει μία επιπλέον επίδραση στη μείωση της πρωτεϊνουρίας, αλλά αυξάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (RR: 2,0, 95% CI: 1,25-3,20)<sup>(20)</sup>.

Ένας νέος, εκλεκτικός, μη στεροειδικός ανταγωνιστής αλδοστερόνης, που ονομάζεται φινερενόνη, φάνηκε ότι προσφέρει όφελος στη μείωση της λευκωματουρίας παρόμοιο με εκείνο των άλλων φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας, χωρίς να προκαλεί τόσο σημαντική αύξηση των επιπέδων του καλίου<sup>(21)</sup>. Η επίδραση της φινερενόνης αξιολογήθηκε στη μελέτη Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN)<sup>(22)</sup>, στην οποία 821 διαβητικοί ασθενείς με υψηλή ή πολύ υψηλή λευκωματουρία που λάμβαναν ήδη αΜΕΑ ή ΑΥΑ τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή θεραπεία με φινερενόνη (1,25-20 mg/24ωρο) ή εικονικό φάρμακο. Η φινερενόνη μείωσε τη λευκωματουρία κατά έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο, καθώς ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων μειώθηκε κατά 33% και 38% έναντι των επιπέδων κατά την έναρξη της μελέτης στις ομάδες που έλαβαν φινερενόνη 15 και 20 mg/24ωρο, ενώ η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν χαμηλή 4,1% και 2,6%, αντίστοιχα<sup>(22)</sup>. Ωστόσο, η μικρή αύξηση των επιπέδων του καλίου ως απάντηση στη θεραπεία με φινερενόνη μπορεί, μερικώς τουλάχιστον, να εξηγηθεί από τον μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς της μελέτης. Πάνω από το 60% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ARTS-DN

είχαν  $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ενώ οι ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό  $> 4,8 \text{ mEq/L}$  και αυτοί με  $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  υπό θεραπεία με καλιοσυντηρητικά διουρητικά αποκλείστηκαν από τη μελέτη<sup>(22)</sup>. Μελέτες φάσης 3 με φινερενόνη που αξιολογούν τις καρδιο- και νεφρο-προστατευτικές επιδράσεις αυτού του νεότερου παράγοντα με μικρότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είναι σε εξέλιξη.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας που καταγράφηκε στις παραπάνω αναφερθείσες κλινικές δοκιμές μπορεί να μην αντανακλά με ακρίβεια την πραγματική επίπτωση και βαρύτητα της σοβαρής αυτής ηλεκτρολυτικής διαταραχής στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι ασθενείς που εντάσσονται σε κλινικές δοκιμές είναι σε μεγάλο βαθμό προσεκτικά επιλεγμένοι και υποβάλλονται σε αυστηρή παρακολούθηση στο πλαίσιο προγραμματισμένων επισκέψεων ενός κλινικού πρωτοκόλλου. Επίσης, πολλοί ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας-όπως οι ασθενείς με σημαντική έκπτωση του  $eGFR$  ή με υψηλά επίπεδα καλίου στον ορό-αποκλείονται προκαταβολικά από τις κλινικές δοκιμές, αλλά στην καθημερινή κλινική πράξη λαμβάνουν θεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑΑ. Η παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών στις κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν στις καρδιο- και νεφρο-προστατευτικές επιδράσεις των αποκλειστών του ΣΡΑΑ είναι αυστηρότερη και η πιθανότητα ενδελεχούς αναφοράς, καταγραφής και κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας με διαιτητική προσαρμογή και τροποποίηση του αντιυπερτασικού σχήματος είναι θεωρητικά μεγαλύτερη, σε σύγκριση με το ότι συμβαίνει στη συνήθη κλινική πράξη. Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση, οι κλινικοί γιατροί οφείλουν να παρακολουθούν στενά τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και να ανακαλύπτουν τη νεοεμφανιζόμενη υπερκαλιαιμία στους ασθενείς στους οποίους χορηγούν αποκλειστές του ΣΡΑΑ.

### **3.3. Επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε μελέτες παρατήρησης**

Η σχέση του αποκλεισμού του ΣΡΑΑ με την υπερκαλιαιμία ερευνήθηκε σ' έναν αριθμό μελετών παρατήρησης. Σε μία ανάλυση 1.818 Βετεράνων που άρχισαν θεραπεία με  $\alpha\text{ΜΕΑ}$  σ' ένα κέντρο των ΗΠΑ κατά τη διάρκεια 1992-1993, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν 11%. Μετά από ένα έτος παρακολούθησης, η επανεμφάνιση σοβαρής υπερκαλιαιμίας (ορισμένη ως κάλιο ορού  $> 6 \text{ mEq/L}$ ) σε ασθενείς υπό θεραπεία με  $\alpha\text{ΜΕΑ}$  ήταν 10%<sup>(23)</sup>. Σε

μία επόμενη αναδρομική ανάλυση ασθενών με ΧΝΝ που έλαβαν θεραπεία με αΜΕΑ κατά τη διάρκεια των ετών 1998-2006, 2,8% από τους 5.171 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη εμφάνισαν υπερκαλιαιμία<sup>(24)</sup>. Η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών και οι μεγάλες δόσεις αΜΕΑ ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Σε μία μικρή, μη τυχαίοποιημένη μελέτη παρέμβασης 46 ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3-4 και ανθεκτική υπέρταση, η προσθήκη θεραπείας με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης συσχετίστηκε με μία μέση αύξηση των επιπέδων του καλίου της τάξης του 0,4 mEq/L, με το 17,3% των ασθενών να αναπτύσσει υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης<sup>(25)</sup>.

Με σκοπό την αξιολόγηση της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας, οι Eiphoon και συν.<sup>(26)</sup> πραγματοποίησαν μία αναδρομική ανάλυση ηλεκτρονικών καταγραφών 245.808 ασθενών που παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον ένα έτος σε νοσοκομεία Βετεράνων στις ΗΠΑ. Η ολική επίπτωση της υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια του 2005 ήταν 3,2%. Η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ συσχετίστηκε με 41% αύξηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας (OR: 1,41, 95% CI: 1,37-1,44)<sup>(26)</sup>. Μετά από προσαρμογή στη στατιστική ανάλυση για πολλούς παράγοντες κινδύνου, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ ήταν υψηλότερη σ' εκείνους με ΧΝΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (επίπτωση: 7,67 έναντι 2,30 επεισόδια υπερκαλιαιμίας ανά 100 ασθενείς-μήνες παρακολούθησης)<sup>(26)</sup>.

### **3.4. Η συσχέτιση των επιπέδων καλίου με τη θνησιμότητα σε κοόρτες ασθενών**

Μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης προτείνουν μία σχέση σχήματος U ανάμεσα στα επίπεδα καλίου στο ορό με την ολική θνητότητα. Σε μία προοπτική ανάλυση 820 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Renal Research Institute CKD (RRI-CKD)<sup>(27)</sup>, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα καλίου (4,0-5,5 mEq/L), οι ασθενείς με επίπεδα καλίου  $\leq 4$  mEq/L κατά την περίοδο παρακολούθησης (HR: 1,73, 95% CI: 1,02-2,95), όπως και οι ασθενείς με επίπεδα καλίου  $> 5,5$  mEq/L (HR: 1,57, 95% CI: 0,78-3,20) είχαν αυξημένο κίνδυνο ολικής θνητότητας κατά τη διάρκεια 2,6 ετών παρακολούθησης<sup>(27)</sup>.

Μία μεταγενέστερη ανάλυση 36.359 ασθενών με ΧΝΝ που εντάχθηκαν σε μία ηλεκτρονική βάση καταγραφής ιατρικών δεδομένων κατά τη διάρκεια των ετών 2005-2009, συγκρινόμενοι με την ομάδα αναφοράς με επίπεδα καλίου 4,0-4,9 mEq/L, οι ασθενείς με υποκαλιαιμία (HR: 1,95, 95% CI: 1,74-2,18) και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα καλίου >5,5 mEq/L (HR: 1,65, 95% CI: 1,48-1,84), εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου παρακολούθησης 2,6 ετών<sup>(28)</sup>. Σε μία άλλη προοπτική ανάλυση 56.266 ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3-4 που εντάχθηκαν σε μία ηλεκτρονική βάση καταγραφής στην Καλιφόρνια κατά την περίοδο 2009-2013, η υποκαλιαιμία [Incidence Rate Ratio (IRR): 3,05, 95% CI: 2,53-3,68] και τα επίπεδα καλίου ορού >6 mEq/L συσχετίστηκαν με αυξημένη ολική θνητότητα (IRR: 3,31, 95% CI: 2,52-4,34)<sup>(29)</sup>.

Η σχέση των επιπέδων του καλίου με τη θνητότητα αξιολογήθηκε σε μία ανάλυση 2.662.462 Αμερικανών Βετεράνων που συμμετείχαν στη μελέτη Racial and Cardiovascular Risk Anomalies in Chronic Kidney Disease (RCAV)<sup>(30)</sup>. Χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφοράς τα επίπεδα καλίου της τάξης των 4,2 mEq/L, τόσο τα υψηλότερα, όσο και τα χαμηλότερα επίπεδα καλίου συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας. Αυτή η σχέση σχήματος U μεταξύ των επιπέδων του καλίου και της θνησιμότητας διαπιστώθηκε στους Αφρο-Αμερικανούς, αλλά και στους μη Αφρο-Αμερικανούς, προτείνοντας ότι η φυλή δεν μεταβάλλει τη σχέση των επιπέδων του καλίου με την ολική θνητότητα<sup>(30)</sup>.

Τέλος, η σχέση των επιπέδων καλίου με την ολική θνητότητα μελετήθηκε σε μία μετα-ανάλυση 27 προοπτικών Διεθνών μελετών κοόρτης (10 στο γενικό πληθυσμό, 7 σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και 10 σε ασθενείς με ΧΝΝ), η οποία περιέλαβε δεδομένα από 1.217.989 συμμετέχοντες με μέση περίοδο παρακολούθησης 6,9 έτη<sup>(31)</sup>. Η μέση τιμή του καλίου κατά την έναρξη της παρακολούθησης ήταν 4,2±0,4 mEq/L, ο μέσος eGFR ήταν 83,0±23,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 17% των συμμετεχόντων είχε αυξημένα επίπεδα αλβουμινουρίας. Και σ' αυτή τη μεγάλη μετα-ανάλυση, η σχέση μεταξύ των επιπέδων καλίου με τις ανεπιθύμητες εκβάσεις έλαβε τη μορφή U, ενώ ο μικρότερος κίνδυνος ανεπιθύμητων εκβάσεων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με επίπεδα καλίου μεταξύ 4,4-4,5 mEq/L. Ορίζοντας την τιμή καλίου 4,2 mEq/L ως σημείο αναφοράς στην ανάλυση επιβίωσης, τα επίπεδα καλίου >5,5 mEq/L σχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου ολικής θνητότητας κατά 22% (HR: 1,22, 95% CI: 1,15-1,29), ενώ τα επίπεδα καλι-

ου <3,0 mEq/L σχετίστηκαν και αυτά με αυξημένο κατά 49% κίνδυνο ολικής θνητότητας (HR: 1,49, 95% CI: 1,26-1,76)<sup>(31)</sup>. Η σχέση τύπου U μεταξύ των επιπέδων καλίου και της ολικής θνητότητας ήταν σταθερή σε ανάλυση υπο-ομάδων και δεν επηρεάστηκε από τα επίπεδα του eGFR, της αλβουμινουρίας, τη χρήση αποκλειστών του ΣΡΑΑ και το είδος της κοόρτης<sup>(31)</sup>.

### **3.5. Επιπτώσεις από την ανεπαρκή αποκλεισμό του ΣΡΑΑ**

Εκτός από την άμεση σχέση της υπερκαλιαιμίας με τη θνησιμότητα, η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με τη διστακτικότητα των γιατρών να χορηγήσουν αποκλειστές του ΣΡΑΑ. Σε μία πρόσφατη ανάλυση 194.456 εξωτερικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Geisinger Health System<sup>(32)</sup>, υπερκαλιαιμία (ορισμένη ως επίπεδα καλίου>5,5 mEq/L) διαπιστώθηκε στο 2,3% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια 3 ετών παρακολούθησης. Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας οδήγησε σε αλλαγή της αντιυπερτασικής θεραπείας στο 26,4% των ασθενών. Η πιο συνηθισμένη αλλαγή αντιυπερτασικής αγωγής ήταν η διακοπή ή και η μείωση των αναστολέων του ΣΡΑΑ και των καλιοσυντηρητικών διουρητικών (29,1% και 49,6% των ασθενών που λάμβαναν αντίστοιχα τη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή)<sup>(32)</sup>. Στην προαναφερθείσα ανάλυση από την ηλεκτρονική βάση καταγραφής στην Καλιφόρνια, η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα διακοπής των αποκλειστών του ΣΡΑΑ, ανεξάρτητα από το επίπεδο του eGFR (IRR: 1,70, 2,21, 1,71 και 1,81 για επίπεδα eGFR 50-59, 40-49, 30-39 και <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> αντίστοιχα, p<0,001 για όλα τις υπο-ομάδες)<sup>(29)</sup>. Αν η διακοπή των αποκλειστών του ΣΡΑΑ μεταβάλλει τον καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο στους ασθενείς που αναπτύσσουν ή έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για υπερκαλιαιμία παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστο.

## **4. Παρακολούθηση των επιπέδων καλίου σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑΑ**

Εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με ΧΝΝ και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, ώστε να διαπιστώνεται το στάδιο της νεφρικής νόσου και τα επίπεδα καλίου πριν από την έναρξη θεραπείας με αποκλειστές του ΣΡΑΑ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες Kidney Disease

Outcomes Quality Initiative (KDOQI) συστήνουν τα παρακάτω πριν από τη χορήγηση αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης:

- καμία παρέμβαση σε ασθενείς με επίπεδα καλίου  $\leq 4,5$  mEq/L,
- οδηγίες για περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης καλίου σε ασθενείς με επίπεδα καλίου από 4,6-5,0 mEq/L,
- διαιτητικές οδηγίες και φαρμακευτικές παρεμβάσεις που μειώνουν το κάλιο ταυτόχρονα με την έναρξη αποκλειστών του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με επίπεδα καλίου από 5,1-5,5 mEq/L και
- άμεση έναρξη θεραπειών που μειώνουν το κάλιο πριν από την έναρξη αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα καλίου  $> 5,5$  mEq/L<sup>(33)</sup>.

Επιπλέον, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ με ανταγωνιστές αλδοστερόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συστήνουν τον αποκλεισμό από τέτοιου είδους θεραπευτικές παρεμβάσεις ασθενών με αρχικά επίπεδα κρεατινίνης ορού 2,0-2,5 mg/dl και επίπεδα καλίου  $> 5,0$  mEq/L<sup>(34)</sup>.

Η συχνότητα του εργαστηριακού ελέγχου μετά την έναρξη θεραπειών με αποκλειστές του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα με τα KDOQI ποικίλλει και καθορίζεται με βάση τα αρχικά επίπεδα καλίου ορού. Σε ασθενείς με baseline επίπεδα καλίου  $\leq 4,5$  mEq/L, ο έλεγχος συστήνεται κάθε 4-12 εβδομάδες. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με baseline επίπεδα καλίου 4,6-5,0 mEq/L ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2-4 εβδομάδες και συχνότερα από κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με baseline επίπεδα καλίου  $> 5,0$  mEq/L<sup>(33)</sup>. Η American Heart Association (AHA) συστήνει τη στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου, χωρίς ωστόσο να καθορίζει με ακρίβεια τα χρονικά διαστήματα της παρακολούθησης<sup>(34)</sup>.

Παρά τις προαναφερθείσες κατευθυντήριες οδηγίες, μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η παρακολούθηση των μεταβολών του καλίου σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑΑ στην καθημερινή κλινική πράξη είναι ανεπαρκής. Οι Raebel και συν. έδειξαν ότι μόνο ένας στους 3 ασθενείς που λάμβανε θεραπεία με αΜΕΑ, ΑΥΑ ή ανταγωνιστή αλδοστερόνης είχε εργαστηριακό έλεγχο των επιπέδων καλίου σε ετήσια βάση<sup>(35,36)</sup>. Η παρακολούθηση του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας χρειάζεται σαφώς βελτίωση, καθώς δεδομένα από μία προοπτική κοόρτη 27.355 ασθενών υπό αντιυπερτασική θεραπεία, με κάποιον αποκλειστή



του ΣΡΑΑ προτείνουν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιοδικό εργαστηριακό έλεγχο είχαν 50% μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε παρακολούθηση των επιπέδων καλίου<sup>(37)</sup>. Ομοίως, μία άλλη ανάλυση ασθενών με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη έδειξε ότι η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου σχετίστηκε με 71% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας<sup>(38)</sup>. Πέρα από τον προσδιορισμό των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης ορού, άλλοι ερευνητές αξιολόγησαν το ρόλο επιπρόσθετων δοκιμασιών στην πρόβλεψη της νεφρικής διαταραχής στη διαχείριση του καλίου. Κλινικές μελέτες, ωστόσο, έδειξαν ότι η επαναληψιμότητα του προσδιορισμού της κλασματικής απέκκρισης καλίου ή της διασωληναριακής κλίσης καλίου ήταν περιορισμένη<sup>(39)</sup>. Οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες της ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας φάνηκε σε προοπτικές μελέτες ότι είναι ο  $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  και τα προ θεραπείας επίπεδα καλίου ορού  $> 4,5 \text{ mEq/L}^{(1,3)}$ . Υπό αυτές τις συνθήκες, οι ασθενείς που δε συμμορφώνονται με τις οδηγίες για περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης καλίου και αρχίζουν θεραπεία με αποκλεισμό του ΣΡΑΑ μπορούν να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία μέσα στις πρώτες 7 ημέρες, οπότε ο γρήγορος εργαστηριακός επανέλεγχος είναι το σημείο κλειδί για την πρόληψη αυτού του κινδύνου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η προσεκτική εκτίμηση του βιοχημικού προφίλ κάθε ασθενούς και ειδικότερα ο προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας και ο έλεγχος των επιπέδων καλίου πριν από τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων είναι απαραίτητος. Επίσης, η προσεκτική εφαρμογή των προτεινόμενων οδηγιών και ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπερκαλιαιμία φαίνεται ότι μπορεί να μεταφραστεί σε σημαντικό κλινικό όφελος:

- τη μείωση της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας μετά τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ και
- την αποφυγή της πρώιμης διακοπής θεραπειών με τεκμηριωμένο καρδιο- και νεφρο-προστατευτικό όφελος.

## **5. Παράγοντες και αναδυόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την υπερκαλιαιμία**

Η μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αποκλειστές του ΣΡΑΑ στηρίζονταν έως πρόσφατα σε κλασι-

κές θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είχαν ως στόχο τη μείωση των υψηλών αποθεμάτων καλίου στις αποθήκες του οργανισμού. Σ' αυτό το πλαίσιο, κύρια θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDOQI συστήνουν ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου υπερκαλιαιμίας, η διαιτητική πρόσληψη καλίου δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2-3 gr (50-75 mEq/24ωρο)<sup>(33)</sup>. Η διακοπή των συμπληρωμάτων καλίου που μπορεί να λαμβάνουν από τους στόματος πολλοί ασθενείς αποτελεί μία απαραίτητη θεραπευτική παρέμβαση. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τη μείωση των επιπέδων καλίου και συχνά εφαρμόζονται στην κλινική πράξη είναι η χρήση των διουρητικών της αγκύλης ή των θειαζιδικών διουρητικών (ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία), ώστε να αυξηθεί η σωληναριακή απέκκριση καλίου και να αντισταθμιστεί η προκαλούμενη από τους αποκλειστές του ΣΡΑΑ κατακράτηση καλίου. Η απομάκρυνση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που επηρεάζουν την ομοιοστασία ή τη νεφρική διαχείριση του καλίου, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η ηπαρίνη, η διγοξίνη, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, οι αναστολείς καλσινευρίνης είναι μία ακόμη ενδεικνυόμενη θεραπευτική παρέμβαση για τη μείωση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας στις περιπτώσεις ασθενών, όπου η χορήγηση τέτοιων φαρμάκων δεν είναι απόλυτα επιβεβλημένη. Ωστόσο, τα μέτρα αυτά σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι αποτελεσματικά και κατά συνέπεια, η αμέσως επόμενη θεραπευτική παρέμβαση για τη μακροχρόνια διαχείριση της υπερκαλιαιμίας είναι η διακοπή ή η μείωση της δόσολογίας των αποκλειστών του ΣΡΑΑ<sup>(1,2,5)</sup>.

Το σουλφονικό πολυστιρένιο (kayexalate), μία ρητίνη που ανταλλάσσει το νάτριο με το κάλιο στο παχύ έντερο, έχει εγκριθεί από τον Food and Drug Administration (FDA) το 1958 και αποτελούσε επί πολλές 10ετίες τη μόνη διαθέσιμη ιοντο-ανταλλακτική θεραπεία για την οξεία και μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας<sup>(1,2,5)</sup>. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα είναι περιορισμένα. Στη μόνη έως σήμερα διαθέσιμη κλινική δοκιμή, η οποία δημοσιεύτηκε το 2015, 33 ασθενείς με ΧΝΝ και μέτρια υπερκαλιαιμία (επίπεδα καλίου ορού: 5,0-5,9 mEq/L) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν σουλφονικό πολυστιρένιο (30 gr ημερησίως από το στόμα) ή εικονικό φάρμακο για 7 ημέρες<sup>(40)</sup>. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το σουλφονικό πολυστιρένιο μείωσε τα επίπεδα καλίου κατά 1,04

mEq/L (διαφορά ανάμεσα στις ομάδες:  $-1,04$  mEq/L, 95% CI:  $-1,37$  έως  $-0,71$ ,  $p < 0,001$ )<sup>(40)</sup>, χωρίς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση υπερνατριαιμίας και στις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μικρή διάρκεια της παρέμβασης σ' αυτή τη μελέτη, ωστόσο, δεν μπορεί να υποστηρίξει την ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του σουλφονικού πολυστιρενίου στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Η έως σήμερα κλινική εμπειρία υποστηρίζει ότι η μακροχρόνια χρήση του σουλφονικού πολυστιρενίου σχετίζεται με αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, υπερνατριαιμία, διάρροια και με άλλες γαστρεντερικές παρενέργειες. Το 2009, ο FDA εξέδωσε μία προειδοποίηση, βασιζόμενη σε συσσωρευμένα δεδομένα που έδειχναν αυξημένη συχνότητα σοβαρών γαστρεντερικών παρενεργειών (κυρίως υψηλή επίπτωση νέκρωσης εντέρου) σε ασθενείς που έλαβαν σουλφονικό πολυστιρένιο, είτε από το στόματος, είτε σε συνδυασμό με σορβιτόλη υπό τη μορφή ενέματος<sup>(41,42)</sup>.

Τα τελευταία έτη έχουν αξιολογηθεί σε μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές δύο νεότεροι παράγοντες που δεσμεύουν το κάλιο στο γαστρεντερικό σωλήνα<sup>(1,9)</sup>. Το patiomer είναι ένα οργανικό, μη απορροφούμενο, ελεύθερο νατρίου πολυμερές που συνδέει το κάλιο και το ανταλλάσει με το ασβέστιο στο έντερο. Το sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) είναι ένα μη απορροφούμενο, μη διαλυτό, ανόργανο κρυσταλλοειδές που εκλεκτικά παγιδεύει το κάλιο μέσα στο βλεννογόνο του εντέρου σε ανταλλαγή με νάτριο και υδρογονοκατιόντα<sup>(1,9)</sup>. Στο υπόβαθρο ισχυρών δεδομένων από κλινικές δοκιμές που υποστηρίζουν ότι το patiomer μειώνει και διατηρεί σε φυσιολογικό εύρος τα επίπεδα καλίου για μεγάλο διάστημα παρακολούθησης<sup>(43-45)</sup>, χωρίς να αυξάνει σημαντικά των κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών, ο παράγοντας αυτός έχει λάβει έγκριση από τον FDA και από τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων και αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη μακροχρόνια θεραπεία της υπερκαλιαιμίας. Το ZS-9 βρίσκεται υπό αξιολόγηση σε μεγάλες κλινικές δοκιμές και αναμένεται να λάβει έγκριση στο μέλλον<sup>(46,47)</sup>. Τυχαίοποιημένες μελέτες αξιολογούν την ερευνητική υπόθεση ότι η χορήγηση των νεότερων αυτών θεραπειών για την υπερκαλιαιμία θα επιτρέψει τη χορήγηση αποκλειστών του ΣΡΑΑ σε βέλτιστες δόσεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εκδήλωση αυτής της σοβαρής ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Ένα βήμα σ' αυτή την κατεύθυνση είναι η μελέτη Spironolactone With Patiomer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (AMBER)<sup>(48)</sup>, η οποία

έχει ως σκοπό να τυχαιοποιήσει 290 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ΧΝΝ και επίπεδα καλίου στον ορό 4,3-5,1 mEq/L σε διπλή-τυφλή θεραπεία με σπιρονολακτόνη και *raligomer* έναντι θεραπείας με σπιρονολακτόνη και εικονικό φάρμακο. Κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης είναι η διαφορά μεταξύ των ομάδων στο ποσοστό των ασθενών που θα ανεχτούν τη σπιρονολακτόνη μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

## 6. Συμπεράσματα

Ενώ στους ασθενείς με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά από μονοθεραπεία με αΜΕΑ ή ΑΥΑ είναι ~2%, δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και προοπτικές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας αυξάνεται σε 5-10% στους ασθενείς με ΧΝΝ και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι παρά το προσδοκόμενο θεραπευτικό όφελος, ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας και άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών και έτσι σήμερα ο συνδυασμός αΜΕΑ και ΑΥΑ δεν έχει καμία ένδειξη σ' όλο το θεραπευτικό φάσμα της υπέρτασης. Πέρα από την ξεκάθαρη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων καλίου (>5,5 mEq/L) με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, η κλινικά έκδηλη υπερκαλιαιμία ή ο κίνδυνος ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας μπορεί να σχετίζεται με κινδύνους που απορρέουν από τη διακοπή ή τη διστακτικότητα των γιατρών στην έναρξη θεραπείας με αποκλειστές του ΣΡΑΑ, παρά το ισχυρά τεκμηριωμένο καρδιο- και νεφρο-προστατευτικό όφελος αυτών των παραγόντων. Η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών και ο προσεκτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου αποτελούν βασικά στοιχεία στην εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας. Η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου ανά 4-12 εβδομάδες στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (λ.χ. σε ασθενείς με eGFR<45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, αρχικά επίπεδα καλίου >4,5 mEq/L, με συν-νοσηρές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η καρδιακή ανεπάρκεια) έχει φανεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Νεότερες θεραπείες με παράγοντες που δεσμεύουν το κάλιο στο έντερο και αποτρέπουν την απορρόφησή του φάνηκε σε μεγάλες κλινικές δοκιμές ότι μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα καλίου και διατηρούν μακροπρόθεσμα τη νορμοκαλιαιμία σε ασθενείς υπό θεραπεία με αποκλειστές του

ΣΡΑΑ. Απαιτούνται περισσότερα κλινικά δεδομένα από κλινικές μελέτες ώστε να αποσαφηνιστεί εάν αυτές οι νέες θεραπείες για την υπερκαλιαιμία θα μειώσουν την πρώιμη διακοπή και θα επιτρέψουν τον αποτελεσματικότερο αποκλεισμό του ΣΡΑΑ στο μέλλον.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int* 2018; 93: 325-334.
2. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2205-2215.
3. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 531-548.
4. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 64.
5. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34: 333-339.
6. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 259-273.
7. Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol* 2013; 33: 215-228.
8. Oh MS, Carroll HJ, Clemmons JE, Vagnucci AH, Levison SP, Whang ES. A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease. *Metabolism* 1974; 23: 1157-1166.
9. Bakris GL. Current and future potassium binders. *Nephrol News Issues* 2016; 30: Suppl-31.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
11. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
12. Miao Y, Dobre D, Heerspink HJ, et al. Increased serum potassium

affects renal outcomes: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 2011; 54: 44-50.

13. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.

14. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1587-1594.

15. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.

16. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-2213.

17. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.

18. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 2047-2056.

19. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-551.

20. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD007004.

21. Haller H, Bertram A, Stahl K, Menne J. Finerenone: a new mineralocorticoid receptor antagonist without hyperkalemia: an opportunity in patients with CKD? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 41.

22. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 884-894.

23. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using

angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry?  
Arch Intern Med 1998; 158: 26-32.

24. Johnson ES, Weinstein JR, Thorp ML, et al. Predicting the risk of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease starting lisinopril. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 266-272.

25. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009; 30: 418-424.

26. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-1162.

27. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 762-769.

28. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2015; 41: 456-463.

29. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 90-100.

30. Chen Y, Sang Y, Ballew SH, et al. Race, serum potassium, and associations with ESRD and mortality. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2): 244-251.

31. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 1535-1542.

32. Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension* 2016; 67: 1181-1188.

33. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-290.

34. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Prac-

tice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-e479.

35. Raebel MA, McClure DL, Chan KA, et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother* 2007; 41: 193-200.

36. Raebel MA, McClure DL, Simon SR, et al. Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2007; 16: 55-64.

37. Raebel MA, Ross C, Xu S, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 326-333.

38. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1814-1819.

39. Ponda MP, Hostetter TH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 668-677.

40. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 2136-2142.

41. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013; 126: 264-274.

42. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 409-416.

43. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: The AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 151-161.

44. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 820-828.

45. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients



with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015; 372: 211-221.

46. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 2223-2233.

47. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med 2015; 372: 222-231.

48. Relypsa, Inc NCT03071263: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (AMBER). ClinicalTrials.gov, 2017. 2015.

## Ερωτήσεις

**1. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση μετά από έναρξη θεραπείας με κάποιον αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι:**

- α) ~2%;
- β) 2-5%;
- γ) 5-10%;
- δ) >10%;

**2. Ο συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με ανταγωνιστή των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει ένδειξη σε:**

- α) Ασθενείς με βαριά ιδιοπαθή υπέρταση;
- β) Ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου;
- γ) Ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και πρωτεϊνουρία >1 gr/24ωρο;
- δ) Σε κανένα από τα παραπάνω;

**3. Κύριοι προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας μετά την έναρξη θεραπείας με αποκλεισμό του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αποτελούν:**

- α) Ο eGFR≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- β) Ο eGFR≤45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- γ) Τα επίπεδα καλίου ορού προ θεραπείας >4,5 mEq/L;

δ) Το β και το γ;

**4. Σε έναν ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, eGFR 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και επίπεδα καλίου ορού 4,5 mEq/L, στον οποίο αποφασίζετε την έναρξη μονοθεραπείας με ραμιπρίλη 5 mg ημερησίως για ρύθμιση της αρτηριακής του πίεσης, ο επανέλεγχος των επιπέδων καλίου σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να διενεργείται κάθε:**

- α) 2-4 εβδομάδες;
- β) 4-12 εβδομάδες;
- γ) Κάθε 6 μήνες;
- δ) 1 φορά ετησίως;

**5. Τι από τα παρακάτω ισχύει για τη μακροχρόνια θεραπεία με σουλφονικό πολυστιρένιο (Kayexalate) για τον έλεγχο των επιπέδων καλίου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο;**

- α) Το kayexalate έχει ένδειξη μόνο στην οξεία αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας;
- β) Το kayexalate δεν έχει αξιολογηθεί ως μακροχρόνια θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές;
- γ) Το kayexalate έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπερνατρίαμίας, εντερικής νέκρωσης και άλλων σοβαρών γαστρεντερικών παρενεργειών;
- δ) Το β και γ ισχύουν;

### **Σωστές απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. δ
- 4. β
- 5. δ

# Επίπτωση του λιθίου στο κάλιο και νάτριο του οργανισμού

*Ηλίας Μηνασίδης,*

*Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 ΓΣΝΕ  
και ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκης*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νεφρική αποβολή λιθίου
3. Φυσιολογία μηχανισμού συμπύκνωσης των ούρων
4. Προκαλούμενος από το λίθιο νεφρογενής άποιος διαβήτης
5. Επίδραση του λιθίου σε σωληναριακούς μεταφορείς ύδατος/ηλεκτρολυτών
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το λίθιο θεωρείται πλέον το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής
- Η προκαλούμενη από το λίθιο νεφροτοξικότητα είναι μία γνωστή επιπλοκή και περιλαμβάνει σωληναριακές διαταραχές (κυρίως νεφρογενή άποιο διαβήτη και νεφροσωληναριακή οξέωση) και προοδευτική χρόνια νεφρική νόσο
- Η κλινική εικόνα του νεφρογενή άποιο διαβήτη περιλαμβάνει πολυουρία, με συνοδή αφυδάτωση και υπερνατριαιμία
- Η παθογένεια του άποιο διαβήτη από το λίθιο είναι πολυπαραγοντική
- Η δράση του λιθίου σε σωληναριακούς μεταφορείς ιόντων προκαλεί νατριούρηση και καλιούρηση

## 1. Εισαγωγή

Το λίθιο έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για πάνω από 150 έτη, καθώς, ήδη από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα, υποστηρίζονταν η χρήση των αλάτων του στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας και της νεφρολιθίασης. Έναν αιώνα αργότερα ανακοινώθηκαν εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς πάσχοντες από μανία, ως συνέχεια αντίστοιχων παρατηρήσεων σε πειραματόζωα. Ωστόσο, οι θάνατοι κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση, που αποδόθηκαν στη χρήση του χλωριούχου λιθίου ως υποκατάστατου του επιτραπέζιου αλατιού, καθυστέρησαν την έγκρισή του για τη θεραπεία της μανίας έως το 1970<sup>1</sup>.

Το λίθιο θεωρείται πλέον το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής και λαμβάνεται από το 0,5% περίπου του Δυτικού πληθυσμού. Η αγωγή αυτή παρουσιάζει κατασταλτική δράση στις τάσεις αυτοκτονίας και εκτιμώμενη επιτυχή μείωση των μανιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων στο 70-80% των ασθενών<sup>1</sup>.

Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι μικρές δόσεις λιθίου (λ.χ. 0,4-0,6 mmol/L) μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις και θετικές επιπτώσεις στην κυτταρική υπερπλασία των αθροιστικών σωληναρίων της έσω μυελώδους μοίρας, οι οποίες μπορεί να αποδειχτούν προστατευτικές στην οξεία νεφρική βλάβη<sup>2</sup>.

Ωστόσο, η προκαλούμενη από το λίθιο νεφροτοξικότητα είναι μία επιπλοκή, γνωστή από τότε που εισήχθη στη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης, που έχει περιορίσει σημαντικά τη χρήση του. Η νεφρική προσβολή περιλαμβάνει σωληναριακές διαταραχές, κυρίως νεφρογενή άπιοιο διαβήτη και νεφροσωληναριακή οξέωση και προοδευτική χρόνια νεφρική νόσο<sup>1</sup>.

## 2. Νεφρική αποβολή λιθίου

Το λίθιο είναι ένα μονοσθενές κατιόν της οικογένειας των αλκαλικών μετάλλων, όπως το νάτριο και το κάλιο και η συγκέντρωσή του στα σωματικά υγρά δεν είναι σημαντική (<0,2 mEq/L). Μετά τη χορήγησή του από το στόμα, απορροφάται πλήρως στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε περίπου 8 ώρες, ενώ από τις λοιπές φαρμακολογικές του ιδιότητες αξιοσημείωτο είναι το στενό εύρος των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου στον ορό του αίματος, κυμαινόμενο από 0,6 έως 1,5 mEq/L<sup>3</sup>.

Το λίθιο διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και το μεγαλύτερο ποσοστό του επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο, με τον ίδιο τρόπο που επαναρροφάται και το 70% του διηθούμενου νατρίου. Μάλιστα, έχει χρησιμοποιεί και ως ποσοτικός δείκτης της επαναρρόφησης του νατρίου σ' αυτό το σωληναριακό τμήμα. Οι ακριβείς μεταφορές του λιθίου δεν έχουν επιβεβαιωθεί, ωστόσο θεωρείται ότι επαναρροφάται διαμέσου της ίδιας αντλίας επαναρρόφησης του μεγαλύτερου ποσοστού του διηθούμενου νατρίου, δηλαδή του αντιμεταφορέα νατρίου/υδρογόνου (NHE), με τον οποίο παρουσιάζει ισχυρή συγγένεια. Λόγω της έκφρασης του NHE1 στη βασικοπλάγια επιφάνεια όλων των σωληναριακών κυττάρων, εκτός από την πυκνή κηλίδα και τα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων,

η αντλία αυτή συμβάλλει στη βασικοπλάγια μεταφορά του λιθίου σ' όλα τα σωληναριακά τμήματα<sup>2</sup>.

Ένα πολύ μικρότερο ποσοστό (3-10%) του διηθούμενου λιθίου επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου παρακυτταρικών οδών. Η διαδικασία αυτή συντηρείται από την διαμεμβρανική ηλεκτρική διαφορά, που δημιουργεί η έξοδος του  $K^+$  διαμέσου της αντλίας ROMK και η λειτουργία του  $Na^+/K^+/2Cl^-$  συμμεταφορέα<sup>2</sup>.

Το υπόλοιπο λίθιο επαναρροφάται στα τελικά τμήματα των άπω και στα αθροιστικά σωληνάρια, στα οποία δεν γίνεται παρακυτταρική μεταφορά, εξαιτίας των σφιχτών συνδέσεων, αλλά διαμέσου της επιθηλιακής αντλίας νατρίου (ENaC). Παρά το μικρό ποσοστό επαναρρόφησης, σ' αυτά τα σωληναριακά τμήματα το λίθιο παρουσιάζει τις σημαντικές του επιδράσεις. Συγκεκριμένα, στην αυλική επιφάνεια των αθροιστικών σωληναρίων, η πρόσληψή του από την ENaC ενισχύεται από την πολύ μεγαλύτερη συγγένεια της αντλίας με το λίθιο, σε σύγκριση με το νάτριο. Στη συνέχεια, συσσωρεύεται ενδοκυττάρια στα θεμέλια κύτταρα, λόγω της πολύ μικρότερης συγγένειας αντίστοιχα με την βασικοπλάγια αντλία αποβολής νατρίου ( $Na^+-K^+-ATPάση$ ). Αυτή η ενδοκυττάρια συσσωρεύσή του και η επίδρασή του σε μεταγενέστερες οδούς σηματοδότησης, πιθανά προκαλεί τη παρατηρούμενη τοξικότητα σε χρόνια χορήγησή του<sup>3</sup>.

Συνολικά, το 60% του διηθημένου λιθίου επαναπορροφάται στο εγγύς σωληνάριο και το 20% στην αγκύλη του Henle και στο αθροιστικό σωληνάριο, με τελική κλασματική απέκκριση 20%<sup>2</sup>.

### 3. Φυσιολογία μηχανισμού συμπύκνωσης των ούρων

Η διατήρηση του ισοζυγίου του ύδατος στον οργανισμό απαιτεί ένα σύστημα, που εξασφαλίζει ότι η καθημερινή πρόσληψη νερού αναπληρώνει την απώλειά του. Η ρύθμιση της αποβολής ύδατος από τους νεφρούς είναι ένας από τους σημαντικούς παράγοντες της ικανότητας του οργανισμού να ανταπεξέλθει σ' αυτές τις απαιτήσεις και να διατηρήσει το ισοζύγιο ύδατός του. Δύο διαδικασίες είναι η βάση της ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων: η δημιουργία υπέρτονου μυελού και η είσοδος των αντλιών ύδατος, των υδατοπορινών (AQP), στην αυλική (AQP2) και στη βασικοπλάγια (AQP3 και AQP4) επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου. Αυτή η τοποθέτηση των αντλιών επιτρέπει την επαναρρόφηση ύδατος κατά μήκος της

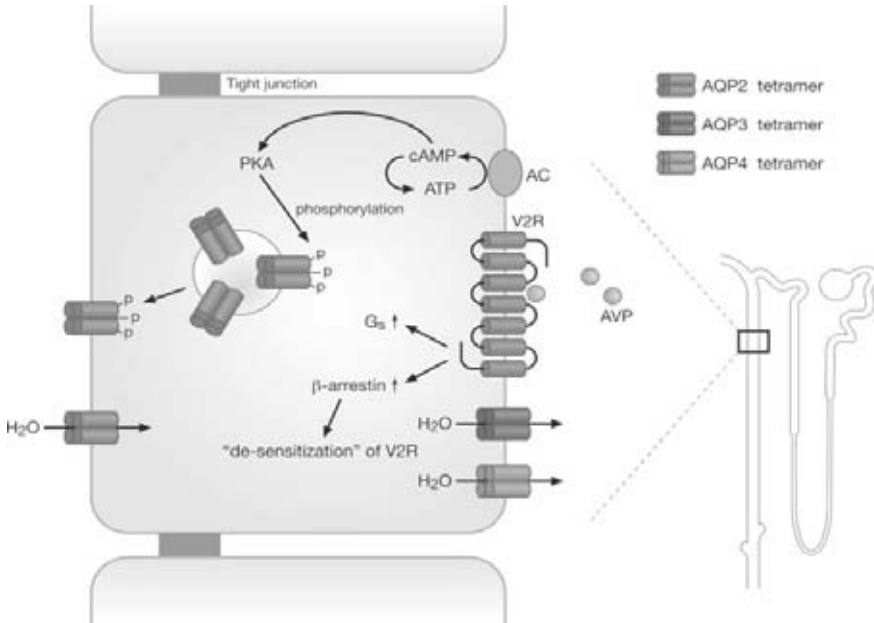
κλίσης συγκέντρωσης μεταξύ του αθροιστικού σωληναριακού αυλού και του υπερωσμωτικού μυελώδους διαμέσου χώρου<sup>4</sup>.

Οι αυξήσεις στην ωσμωτικότητα του πλάσματος ή οι μειώσεις στον όγκο του αίματος δημιουργούν αντανακλαστικά την ανάγκη στον οργανισμό να διατηρήσει ύδωρ. Ακόμη και πολύ μικρές μεταβολές, λιγότερο και από 1%, στην ωσμωτικότητα του πλάσματος διεγείρουν τους ωσμωυποδοχείς στον υποθάλαμο, προκαλώντας την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (αργινίνη βαζοπρεσσίνη, AVP) από την υπόφυση. Παρόμοια απάντηση προάγεται διαμέσου των τασεοϋποδοχέων από τη μείωση του όγκου αίματος, αν και σ' αυτή την περίπτωση απαιτείται μεγαλύτερη μεταβολή, συγκεκριμένα 5-10%<sup>2</sup>.

Η επίδραση της AVP στη διατήρηση του ύδατος προκαλείται κυρίως από τη δέσμευσή της στον υποδοχέα βαζοπρεσσίνης τύπου 2 (AVPR2), ενός μέλους της κατηγορίας υποδοχέων των συζευγμένων με την πρωτεΐνη G, που εντοπίζονται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στη βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων. Η σύνδεση της AVP με τον AVPR2 στο αθροιστικό σωληνάριο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα και την αλληλεπίδρασή του με την κυτοσολική G πρωτεΐνη, GαS, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση. Αυτό το γεγονός επιφέρει αυξημένα επίπεδα cAMP και οδηγεί σ' έναν καταρράκτη ενδοκυτταρικών συμβάντων, μεταξύ των οποίων είναι η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και η μετακίνηση σωματιδίων μεταφοράς, που περιέχουν την αντλία ύδατος AQP2, από τα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα αποθήκευσης στην αυλική επιφάνεια του κυττάρων. Στην αυλική κυτταροπλασματική μεμβράνη, η AQP2 εμφανίζεται λειτουργικά ως ομοτετραμερές μόριο και έχει το ρόλο του ελέγχου του ρυθμού επαναρρόφησης του ύδατος κατά μήκος της ωσμωτικής του κλίσης. Η ωσμωτική αυτή κλίση οφείλεται στην επαναπορρόφηση του διηθήματος στο παχύ ανιόν σκέλος της μυελώδους μοίρας, διαδικασία που ρυθμίζεται επίσης από την AVP. Συγκεκριμένα, η AVP αυξάνει την ικανότητα επαναρρόφησης του νατρίου σ' αυτό το σωληναριακό τμήμα, διαμέσου διέγερσης της έκφρασης και δραστηριότητας της αντλίας NKCC2 (BSC1)<sup>5</sup>.

Το ύδωρ που εισέρχεται στο θεμέλιο κύτταρο διαμέσου της AQP2, εξέρχεται διαμέσου των AQP3 και AQP4 στη βασικοπλάγια επιφάνεια. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενεργοποίηση του AVPR2 με τη μεσολάβηση της AVP οδηγεί σε καρβοξυτελική φωσφορυλίωση του AVPR2, σε πρόσληψη της β-αρρεστίνης και σε εσωτερικοποίηση του υποδοχέα. Αυτή η διαδι-

κασία επιδρά αρνητικά στον AVPR2 και αποτρέπει την παρατεταμένη και υπερβολική επαναρρόφηση του ύδατος (Εικ. 1)<sup>2</sup>.



**Εικόνα 1:** Η εξαρτημένη από την AVP μεταφορά της AQP2 στο θεμέλιο κύτταρο του νεφρικού αθροιστικού σωληναρίου

Στον άνθρωπο, η παρουσία της AVP μπορεί να αυξήσει την ωσμωτικότητα των ούρων σε περίπου 1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O και να μειώσει την παραγωγή ούρων στα 0,5 ml/min. Αντίθετα, σε απουσία της AVP, η ωσμωτικότητα μπορεί να μειωθεί στα 50 mOsm/kg H<sub>2</sub>O και ο ρυθμός ροής των ούρων να αυξηθεί στα 20 ml/min. Μετά την αποκατάσταση του ισοζυγίου του ύδατος, τα επίπεδα της AVP μειώνονται στο πλάσμα, καθώς και τα επίπεδα της AQP2 στην αυλική επιφάνεια<sup>1</sup>.

Εκτός από τη ρύθμιση της τελικής συγκέντρωσης των ούρων, το αθροιστικό σωληνάριο είναι σημαντικό και στη ρύθμιση του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών. Περίπου 5% του διηθούμενου νατρίου επαναρροφάται σ' αυτό το σωληναριακό τμήμα. Συγκεκριμένα, στα θεμέλια κύτταρα το νάτριο εισέρχεται παθητικά κατά μήκος της αυλικής επιφάνειας διαμέσου της ευαίσθητης στην αμιλοριδίνη επιθηλιακής αντλίας νατρίου (ENaC) λόγω της ηλεκτροχημικής κλίσης, που διατηρείται από την Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση στη βασικοπλάγια επιφάνεια. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν κάλιο διαμέσου

της αντλίας  $K^+$  στην αυλική επιφάνεια. Η διαδικασία αυτή ελέγχεται από την αλδοστερόνη, μία αλατοκορτικοειδή ορμόνη, η οποία προκαλεί τη μεταγραφή των γονιδίων της  $ENaC$ , της βασικοπλάγιας  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και της αυλικής αντλίας  $K^+$ .

#### 4. Προκαλούμενος από το λίθιο νεφρογενής άποιος διαβήτης

Η γνωστότερη νεφρική βλάβη, που προκαλείται από το λίθιο, είναι η μειωμένη ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων, η οποία μπορεί να διαπιστωθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής και η επίπτωσή της καταγράφεται σε σχετική μελέτη τουλάχιστον στο 54% των ασθενών. Η διαταραχή αυτή είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του λιθίου, αλλά σε περίπτωση συνέχισής του εγκαθίσταται μη αναστρέψιμη πολυουρία και πολυδιψία στο 20-40% των ασθενών. Αυτή η κλινική εικόνα εμφανίζεται πρώιμα, είναι η τυπική του νεφρογενή άποιου διαβήτη και είναι ανθεκτική στη δράση της AVP<sup>6</sup>.

Οι ασθενείς περιγράφουν συχνά έντονο αίσθημα δίψας, ιδιαίτερα για κρύο νερό και με διατηρημένη ικανότητα πρόσληψης νερού επιτυγχάνουν φυσιολογική ωσμωτικότητα ορού και ενδοαγγειακό όγκο. Ωστόσο, σε ανεπαρκή πρόσληψη νερού (διαταραγμένο αίσθημα δίψας, αδυναμία πρόσβασης σε νερό) αναπτύσσονται συμπτώματα αφυδάτωσης-υπερωσμωτικότητας, που έχουν ως χαρακτηριστικό την υπερνατριαιμία. Το επίπεδο νατρίου του ορού δεν μπορεί ακριβώς να προβλέψει την κλινική εικόνα του ασθενή με άποιο διαβήτη, ενώ είναι ιδιαίτερα σημαντική η χρονιότητα της υπερωσμωτικότητας, έτσι ώστε η οξεία σχετίζεται συχνά με σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις, σε αντίθεση με τα ηπιότερα συμπτώματα των ασθενών με υποξεία και χρόνια υπερωσμωτικότητα<sup>6</sup>.

Πειραματικές μελέτες αποκάλυψαν ότι η προκαλούμενη από το λίθιο πολυουρία οφείλεται στην αξιοσημείωτη μείωση των ρυθμιζόμενων από την AVP αντλιών ύδατος AQP2 στο νεφρικό αθροιστικό σωληνάριο. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί, ωστόσο οι επικρατέστεροι περιλαμβάνουν την επηρεασμένη παραγωγή κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, τη μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων AVP και τη μειωμένη έκφραση των AQP2. Η χρόνια χορήγηση λιθίου έχει επίσης αποδειχτεί ότι επάγει την αναδιαμόρφωση του αθροιστικού σωληναρίου, αυξάνοντας την αναλογία



των εμβόλιμων κυττάρων σε σύγκριση με τα θεμέλια, τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε πειραματόζωα<sup>7</sup>.

Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του λιθίου στα θεμέλια κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, οδηγεί σε αναστολή σχηματισμού της cAMP, πιθανά διαμέσου αλληλεπιδράσεων των οδών της ινοσιτόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η μείωση αυτή επιδρά αρνητικά στη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και στη συνέχεια, στην αναστολή φωσφορυλίωσης της κύριας αντλίας επαναρρόφησης του ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια, της AQP2. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή μεταφοράς της AQP2 στην αυλική επιφάνεια του κυττάρου και η επακόλουθη διαταραχή συμπίκνωσης των ούρων<sup>7</sup>.

Εκτός από την καταστολή της AQP2, άλλες μέθοδοι πρόκλησης πολυουρίας από το λίθιο περιλαμβάνουν τη μειωμένη έκφραση των μεταφορέων της ουρίας (UT) UT-A1, UT-A3 και UT-B, διαμέσου αναστολής της προκαλούμενης από την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) φωσφορυλίωσης των μεταφορέων αυτών<sup>7</sup>.

Το λίθιο προάγει επίσης την αναστολή της κινάσης 3 της συνθάσης του γλυκογόνου (GSK3) και κυρίως της β ισομορφής (GSK3β), ενός ενζύμου που ελέγχει τη μεταφορά του ύδατος και του νατρίου διαμέσου των AQP2 και ENaC, αντίστοιχα. Το αποτέλεσμα της επίδρασης αυτής του λιθίου είναι το κύτταρο να καταστεί λιγότερο ευαίσθητο στη δράση της AVP και της αλδοστερόνης. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός δράσης της GSK3 περιλαμβάνει τον ευαίσθητο στην ωσμωτικότητα μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα 5 των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων (NFAT5), ο οποίος είναι ένας μεταγενέστερος στόχος της GSK3 και ρυθμίζει την έκφραση, τόσο του UT-A, όσο δυνητικά και της AQP2<sup>7</sup>.

Μία άλλη υπόθεση για την ανάπτυξη του νεφρογενούς άποιου διαβήτη προέκυψε από την παρατήρηση ότι το λίθιο μπορεί να επάγει (διεγείρει) την έκφραση της κυκλοξυγενάσης 2 (COX2). Τόσο η COX1, όσο και η COX2, εκφράζονται στους νεφρούς και οι συντιθέμενες από αυτές προσταγλανδίνες θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προκαλούμενη από το λίθιο πολυουρία. Υπό κανονικές συνθήκες, η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) έχει ανασταλτική επίδραση στην ADH, διαμέσου της δράσης της στον υποδοχέα EP3 και της επακόλουθης μείωσης των επιπέδων της cAMP. Είναι αξιοσημείωτο ότι η αύξηση της τοπικής παραγωγής PGE<sub>2</sub> και COX2 αποδόθηκε στην αναστολή της GSK3 και καθώς το λίθιο δεν φαίνεται να μετα-

βάλλει την έκφραση της COX1, υποδεικνύεται η COX2 ως η πρωταρχική πηγή αυξημένης παραγωγής της PGE2<sup>8</sup>.

Το λίθιο φαίνεται, επίσης, να μειώνει τα επίπεδα οργανικών ωσμωλίων του μυελού, όπως η ινοσιτόλη, η ταυρίνη, η βεταΐνη και η σορβιτόλη, γεγονός που μπορεί να μειώσει την ωσμωτική κλίση του μυελού και να αποτελέσει έναν επιπλέον μηχανισμό διαταραχής συμπύκνωσης των ούρων από αυτό<sup>8</sup>.

Ενώ οι μηχανισμοί δράσης της AVP στη ρύθμιση του ύδατος και του νατρίου έχουν αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό, μία ποικιλία αυτοκρινών και παρακρινών παραγόντων φαίνεται να έχει παρόμοιο ρόλο. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες περιλαμβάνουν την PGE2, την ενδοθληνίνη και εξωκυτάρια νουκλεοτίδια (ATP/UTP). Οι παράγοντες αυτοί, δρώντας διαμέσου των υποδοχέων των συζευγμένων με την πρωτεΐνη (G protein-coupled) και οι επακόλουθοι σχετιζόμενοι οδοί σηματοδότησης μειώνουν τα κυτταρικά επίπεδα της cAMP και αναστέλλουν τη δράση της AVP στο αθροιστικό σωληνάριο. Σήμερα, αυτή η ενδογενής ρύθμιση αποτελεί αντικείμενο εκτενούς έρευνας, προσπαθώντας να ερμηνεύσει τις λεγόμενες ανθεκτικές στη βαζοπρεσίνη καταστάσεις<sup>9</sup>.

Μεταξύ αυτών των ενδογενών μηχανισμών του νεφρού, η πουρινεργική σηματοδότηση από εξωκυτάρια νουκλεοτίδια, όπως τα ATP/ADP/UTP, είναι ένα σχετικά νέο πεδίο μελέτης. Ο ευρύτερα μελετημένος πουρινεργικός υποδοχέας στο νεφρό είναι ο υποδοχέας P2Y2, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σηματοδότηση, διαμέσου του υποδοχέα αυτού, ανταγωνίζεται τη δράση της AVP στο αθροιστικό σωληνάριο για την επαναρρόφηση ύδατος. Συγκεκριμένα, ο υποδοχέας P2Y2 είναι ένας Gi/Gq-συζευγμένος εξωκυτάριος νουκλεοτιδικός υποδοχέας, η ενεργοποίηση του οποίου έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα της φωσφοϊνοσιδικής οδού και την επακόλουθη παραγωγή της φωσφορικής ινοσιτόλης 3 (IP3) και της διασυγλυκερόλης (DAG). Η DAG θεωρείται ότι ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση (PKC), η οποία, δρώντας διαμέσου της ανασταλτικής πρωτεΐνης G (Gi), αποσυνδέει τη σηματοδότηση του υποδοχέα V2 με την αδενυλική κυκλάση, ακόμη και στην παρουσία της AVP. Επίσης, η PKC δυνητικά ενεργοποιεί την κυτοσολική φωσφολιπάση A2 (cPLA2), η οποία απελευθερώνει ελεύθερο αραχιδονικό οξύ, το υπόστρωμα για τη σύνθεση της PGE2 από τις κυκλοξυγονάσες. Πειραματικά έχει μάλιστα δείχτει ότι τα νουκλεοτίδια ATP/UTP αυξάνουν την παραγωγή της PGE2, με τη γνωστή επακόλουθη δράση σε

προσταγλανδινικούς υποδοχείς, όπως ο EP3, που εκφράζεται άφθονα στα αθροιστικά σωληνάκια. Επομένως, η ενεργοποίηση του υποδοχέα P2Y2 έχει διπλή ανταγωνιστική επίδραση στην AVP, με άμεση παρεμβολή στη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, διαμέσου της οδού DAG-PKC-GI, και έμμεσα με την αυξημένη παραγωγή της PGE2. Επιπλέον, είναι υπό διερεύνηση και τρίτη πιθανή οδός, η αύξηση των κυτταρικών επιπέδων του ελεύθερου (ιονισμένου)  $Ca^{2+}$ , το οποίο ενεργοποιεί τις φωσφοδιεστεράσες (PDE), διαμέσου της οδού ασβεστίου-καλμοδουλίνης (CaM), με αποτέλεσμα τη μείωση των κυτταρικών επιπέδων της cAMP<sup>10</sup>.

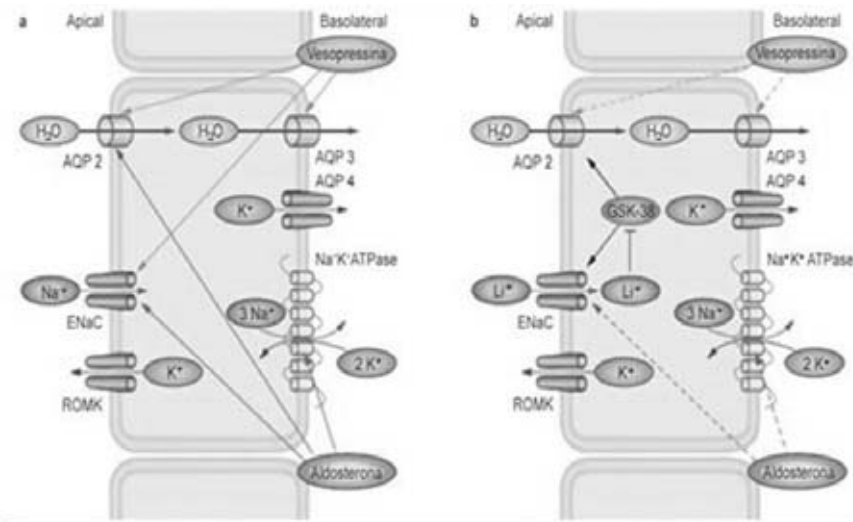
Ο υποδοχέας P2Y2, εκφραζόμενος στο κορυφαίο τμήμα του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου, εμπλέκεται και στη ρύθμιση της επαναρρόφησης του νατρίου διαμέσου της αντλίας ENaC. Καθώς το αθροιστικό σωληνάριο είναι το μοναδικό νεφρικό τμήμα, όπου η επαναρρόφηση ύδατος και νατρίου δεν συνδυάζονται και μπορούν να ρυθμιστούν ανεξάρτητα από την AVP και την αλδοστερόνη, αντίστοιχα, η έκφραση και η λειτουργία του υποδοχέα P2Y2 στη βασική και κορυφαία επιφάνεια του σωληναρίου αποκτά σημαντική λειτουργική σημασία. Η έκφραση στη βασική πλευρά αντιτίθεται στη δράση της AVP, ενώ η αυλική έκφραση αντιτίθεται στη δράση της αλδοστερόνης, επομένως ο υποδοχέας P2Y2 μπορεί ανεξάρτητα να ρυθμίσει τις λειτουργίες και των δύο ορμονών, εξαρτώμενος από τη διαθεσιμότητα των αγωνιστών του (ATP/UTP) στο εξωκυττάριο περιβάλλον<sup>10</sup>.

## 5. Επίδραση του λιθίου σε σωληναριακούς μεταφορείς ύδατος/ηλεκτρολυτών

Το λίθιο φαίνεται να επιδρά σε πολλούς νεφρικούς μεταφορείς ηλεκτρολυτών και διηθήματος και η άρση αυτής της επίδρασης έχει φανεί σε πειραματικά πρότυπα να αναστρέφει το νεφρογενή άπιοιο διαβήτη. Το γνωστότερο παράδειγμα αποτελεί η αντλία ENaC, διαμέσου της οποίας το λίθιο συσσωρεύεται ενδοκυττάρια. Άλλο αποτέλεσμα της επίδρασης του λιθίου είναι η μειωμένη έκφραση του συμμεταφορέα NKCC2, η οποία αποδεικνύεται από την ευεργετική επίδραση των αναστολέων της COX-2, οι οποίοι διαμέσου άρσης της ανασταλτικής επίδρασης της PGE<sub>2</sub> στην παραγωγή της cAMP, αυξάνουν την έκφραση του υποδοχέα και βελτιώνουν την πολυουρία<sup>5</sup>. Επίσης, έχει διαπιστωθεί μειωμένη έκφραση του mRNA του αντιμεταφορέα Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση, η οποία συμβάλλει σε αντίστοιχη μειωμένη

έκφραση της AQP2 και πολυουρία. Άλλα παραδείγματα είναι η αυξημένη έκφραση του μεταφορέα νατρίου rBSC1 και η μειωμένη έκφραση των μεταφορέων ουρίας UT-A1 και UT-A3, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ωσμωτικότητα του νεφρικού μυελού και την επακόλουθη άρση της διέγερσης της επαναρρόφησης ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια. Παρόμοια, μπορεί να προκληθεί μεταβολή και συγκεκριμένων νεφρικών μεταφορέων οξέων-βάσεων, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της  $H^+-K^+-ATPάση$ <sup>8</sup>.

Εκτός από την ανθεκτική στην AVP πολυουρία, ο προκαλούμενος από το λίθιο νεφρογενής άποιος διαβήτης χαρακτηρίζεται επίσης από νατριούρηση και καλιούρηση. Η υποκείμενη αιτία της διαταραχής αυτής δεν είναι καλά κατανοητή, αν και η αρχική εκτίμηση αφορούσε τη δράση του λιθίου στην AVP και/ή την αλδοστερόνη, με την επακόλουθη αναστολή της επαναρρόφησης του νατρίου και του καλίου (Εικ. 2).



**Εικόνα 2:** Η μεταφορά ύδατος, νατρίου και καλίου στο θεμέλιο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (a) και στην παρουσία λιθίου (b).

Σχετικά με την επίδραση του λιθίου στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν καθοριστεί τόσο επαρκώς, όσο στην αντίστοιχη επίδραση του φαρμάκου στο σύστημα βαζοπρεσίνης-αθροιστικού σωληναρίου. Οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης σε ασθενείς και πειραμα-

τόζωα, που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λίθιο, χωρίς ωστόσο αυτή η αύξηση να είναι σε θέση να αντιρροπήσει αποτελεσματικά την προκαλούμενη νατριούρηση, γεγονός που αποδεικνύει την αντίσταση του αθροιστικού σωληναρίου στην αλδοστερόνη. Αυτή η αντίσταση υπήρξε αντικείμενο πειραματικών μελετών και ενοχοποιήθηκε η μειωμένη δραστηριότητα και αυλική έκφραση του ENaC. Μάλιστα, αποδείχτηκε ότι κυρίως η α υπομονάδα της αντλίας παρουσιάζει αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης, επί παρουσίας του λιθίου, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή μεταφορά της από ενδοκυτταρικά τμήματα στην αυλική επιφάνεια<sup>5</sup>.

Επιπλέον, η απόδειξη ότι ο υποδοχέας P2Y<sub>2</sub> αντιτίθεται στη δραστηριότητα, τόσο της AVP, όσο και της αλδοστερόνης, οδήγησε σε πειραματικές μελέτες ελέγχου της επίδρασης του υποδοχέα αυτού στη λειτουργία ενός ή περισσότερων αντλιών/μεταφορέων νατρίου και καλίου. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν θετικά σχετικά με τη μείωση της νατριούρησης και της καλιούρησης από τον αποκλεισμό του υποδοχέα αυτού και διερευνήθηκαν οι υποκείμενοι μηχανισμοί. Συγκεκριμένα, δεν αποδείχτηκε ότι η καταστολή του υποδοχέα P2Y<sub>2</sub>, ενίσχυσε την επανααρρόφηση του Na<sup>+</sup> από την αντλία ENaC διαμέσου της αλδοστερόνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ρόλος της αυξημένης επαναπρόσληψης του Na<sup>+</sup> στο ευαίσθητο στην AVP παχύ ανιόν σκέλος (mTAL), επιβεβαιωτικό του οποίου ήταν τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης NKCC2 στη μυελώδη μοίρα. Επίσης, οι νουκλεοτιδικοί υποδοχείς P2Y<sub>2</sub> πιθανά επιφέρουν μεγαλύτερη ωσμωτικότητα στο νεφρικό μυελό και εντονότερη ανταπόκριση στη φουροσεμίδα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η πειραματικά αυξημένη έκφραση και/ή δραστηριότητα της αντλίας NKCC2 θα μπορούσε να μειώσει την παροχή Na<sup>+</sup> στον άπω νεφρώνα και το αθροιστικό σωληνάριο και να αντισταθμίσει την απώλειά του στα αντίστοιχα σωληναριακά τμήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας του λιθίου<sup>11</sup>.

Σχετικά με την καλιούρηση, διαπιστώθηκε μειωμένη λειτουργία της αντλίας καλίου BK στη μυελώδη μοίρα, γεγονός που χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης, σχετικά με τη συσχέτιση με τη μείωση της καλιούρησης από τα νουκλεοτίδια P2Y<sub>2</sub><sup>11</sup>.

Η αποβολή νατρίου και καλίου με τα ούρα μπορεί μάλιστα να ενεργοποιήσει μηχανισμούς, οι οποίοι οδηγούν σε κατακράτηση λιθίου και επακόλουθη δηλητηρίαση, γεγονός που μπορεί να εξελιχθεί σ' έναν φαύλο κύκλο. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει τη κλινική σημασία της αναστολής

του υποδοχέα P2Y<sub>2</sub>, καθώς βελτιώνει σημαντικά τη νατριούρηση και την καλιούρηση, σε αντίθεση με τις λοιπές θεραπευτικές μεθόδους, οι οποίες μπορεί την επιτείνουν τη νατριούρηση (αμιλορίδη) ή και να προκαλέσουν δηλητηρίαση από το λίθιο (θειαζίδες, αναστολέα COX2)<sup>11</sup>.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Jobson L, Geraldo B, Krasnalhia L, et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 600-606.
2. Alsady M, Baumgarten R, Deen P, de Groot T. Lithium in the kidney: Friend and foe? *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1587-1595.
3. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674.
4. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1324-1331.
5. Kishore BK, Ecelbarger CM. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(9): F1139-F1149.
6. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev* 2013; 34(2): 278-301.
7. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: Unraveling the complex pathophysiological threads of the lightest metal. *Nephrology (Carlton)* 2018.
8. Rej S, Pira S, Marshe V, et al. Molecular mechanisms in lithium-associated renal disease: a systematic review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1843-1853.
9. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Heiney KM, et al. Clopidogrel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signalling* 2015; 11: 507-518.
10. Kishore BK, Carlson NG, Ecelbarger CM, et al. Targeting renal purinergic signalling for the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Physiol (Oxf)*.2015; 214(2): 176-188.
11. Zhang Y, Li L, Kohan DE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Attenuation of lithium-induced natriuresis and kaliuresis in P2Y<sub>2</sub> receptor knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(3): F407-F416.

## Ερωτήσεις

### 1. Το λίθιο προκαλεί στο νάτριο του οργανισμού:

- α) Υπονατριαιμία και νατριούρηση;
- β) Υπερνατριαιμία και νατριούρηση;
- γ) Υπονατριαιμία και αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου;
- δ) Υπερνατριαιμία και αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου;

### 2. Το λίθιο προκαλεί στο κάλιο του οργανισμού:

- α) Υπερκαλιαιμία;
- β) Υποκαλιαιμία;
- γ) Καλιούρηση;
- δ) Αυξημένη επαναρρόφηση;

### 3. Το λίθιο επαναρροφάται κυρίως στο/στην:

- α) Εγγύς εσπειραμμένο σωληνάριο;
- β) Αγκύλη του Henle;
- γ) Άπω εσπειραμμένο σωληνάριο;
- δ) Αθροιστικό σωληνάριο;

### 4. Η σημαντικότερη, σχετικά με τη δράση του λιθίου, αντλία είναι:

- α) Η  $Na^+-K^+-ATPάση$ ;
- β) Η  $Na^+-K^+-2Cl^-$ ;
- γ) Η  $NHE$ ;
- δ) Η  $ENaC$ ;

### 5. Το λίθιο προκαλεί:

- α) Μειωμένη έκφραση των μεταφορέων ουρίας  $UT$ ;
- β) Αυξημένη έκφραση του συμμεταφορέα  $NKCC2$ ;
- γ) Αυξημένη έκφραση  $mRNA$  του συμμεταφορέα  $Na^+-K^+-ATPάση$ ;
- δ) Μειωμένη έκφραση του  $ENaC$ ;

## Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. α
- 4. δ
- 5. α

## Επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης καλίου και νατρίου στον οργανισμό

*Δάφνη Μείμαριδου,  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α' ΓΝ Κιλκίς*

### Περιεχόμενα

#### 1. Εισαγωγή

- 1.1. Αλλαγές στις διατροφικές μας συνήθειες με το πέρασμα των αιώνων
- 1.2. Τι εννοούμε λέγοντας αυξημένη πρόσληψη νατρίου και καλίου

#### 2. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου

- 2.1. Νάτριο και αρτηριακή υπέρταση
- 2.2. Νάτριο και επιδράσεις σε όργανα-στόχου
  - 2.2.1. Νάτριο και καρδιαγγειακός κίνδυνος
  - 2.2.2 Νάτριο και άλλες παθήσεις
    - 2.2.2.1. Καρκίνος στομάχου
    - 2.2.2.2. Νεφρολιθίαση
    - 2.2.2.3. Οστεοπόρωση
    - 2.2.2.4. Παχυσαρκία
    - 2.2.2.5. Άσθμα, αγγειακή άνοια, νόσος Meniere

#### 3. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης καλίου

- 3.1. Κάλιο και αρτηριακή υπέρταση
- 3.2. Κάλιο και ΑΕΕ
- 3.3. Κάλιο και οστεοπόρωση
- 3.4. Κάλιο και νεφρολιθίαση
- 3.5. Κάλιο και ΧΝΝ
  - 3.5.1. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης καλίου σε ασθενείς με ΧΝΝ

#### 4. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Ο σημερινός άνθρωπος λαμβάνει πολύ περισσότερο νάτριο και λιγότερο κάλιο απ' όσο χρειάζεται

- Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου αποτελεί σημαντική αιτία αύξησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και ακολούθως, της καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου, αιτίες αυξημένης θνητότητας της σύγχρονης εποχής

- Ανεξαρτήτως της αύξησης της ΑΠ, η αυξημένη κατανάλωση νατρίου, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, νεφρικής νόσου, παχυσαρκίας, οστεοπόρωσης, νεφρολιθίασης, καρκίνου στομάχου και άσθματος. Αξιόπιστος και οικονομικός τρόπος προσδιορισμού της λήψης νατρίου είναι η μέτρηση της 24ωρης αποβολής του στα ούρα

- Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη καλίου εμφανίζει ανάστροφη σχέση με την εμ-



φάνιση ΑΠ και κινδύνου ανάπτυξης ΑΕΕ, οστεοπόρωσης και νεφρολιθίασης και φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)

- Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (2012), ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά μείωση της πρόσληψης νατρίου στα 2 gr ημερησίως, καθώς και αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας καλίου τουλάχιστον >3.510 mg/24ωρο

- Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι καταναλώνεται σχεδόν τη 2πλάσια με 3πλάσια ποσότητα νατρίου καθημερινά, ενώ η πρόσληψη καλίου είναι αρκετά χαμηλότερη από τη συνιστώμενη

- Ο στόχος μείωσης της πρόσληψης νατρίου και αύξησης του καλίου, αποτελεί την πιο αποτελεσματική και οικονομικά ωφέλιμη στρατηγική μείωσης της καρδιαγγειακής θνητότητας

## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Αλλαγές στις διατροφικές μας συνήθειες με το πέρασμα των αιώνων

Οι διατροφικές συνήθειες των μακρινών μας προγόνων ήταν πλούσιες σε κάλιο και φτωχές σε νάτριο. Έτσι, αναπτύχθηκαν μηχανισμοί απέκκρισης καλίου και κατακράτησης νατρίου που παρείχαν προστασία από την επικίνδυνη υπερκαλαιμία, ενώ εξασφάλιζαν τον απαιτούμενο όγκο στον οργανισμό μέσω της κατακράτησης νατρίου. Στη Νεολιθική Εποχή (περίπου 10.000 με 3.000 π.Χ.) με την ανάπτυξη της γεωργίας, η διατροφή άρχισε να αλλάζει. Ο άνθρωπος ξεκίνησε να καταναλώνει πολύ περισσότερο νάτριο και λιγότερο κάλιο.

Στη σύγχρονη εποχή, η χρήση του άλατος σε καρυκεύματα και επεξεργασμένα τρόφιμα έχει αυξήσει την κατανάλωσή του. Η «πέινα» μας για αλάτι φαίνεται να μεγαλώνει, ενώ ο σημερινός τρόπος διατροφής έχει μειώσει την ημερήσια πρόσληψη καλίου. Η ημερήσια πρόσληψη άλατος στις Δυτικές κοινωνίες είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από την πρόσληψη καλίου, ενώ στις πρωτόγονες κοινωνίες η πρόσληψη άλατος ήταν 7 φορές μικρότερη από εκείνη του καλίου<sup>(1)</sup>. Στις ΗΠΑ, η πρόσληψη άλατος αυξήθηκε κατά 55% από τη 10ετία του 1970<sup>(2)</sup>. Οι μηχανισμοί (αποβολής καλίου και κατακράτησης νατρίου) που κάποτε προστάτευαν τον άνθρωπο, αδυνατούν να προσαρμοστούν στα νέα δεδομένα της σημερινής διατροφής. Έτσι, ο οργανισμός μας καλείται να ζήσει σε συνθήκες ένδειας καλίου και υπερφόρτωσης νατρίου. Η υπερκατανάλωση άλατος συνδέεται με την ανάπτυξη ΑΥ και έτσι, της καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου. Ανεξάρτητα από την αύξηση της ΑΠ, η αυξημένη κατανάλωση νατρίου επιτείνει τον κίνδυ-

νο ανάπτυξης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, νεφρικής νόσου, παχυσαρκίας, οστεοπόρωσης, νεφρολιθίασης, καρκίνου του στομάχου και άσθματος<sup>(3)</sup>. Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη καλίου εμφανίζει ανάστροφη σχέση με την εμφάνιση ΑΥ και κινδύνου ανάπτυξης ΑΕΕ, οστεοπόρωσης και νεφρολιθίασης και φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)<sup>(4)</sup>. Η ικανότητα διατήρησης της συγκέντρωσης του καλίου σε φυσιολογικά επίπεδα (3,5-5,0 mEq/L), παρά την αυξημένη πρόσληψή του (φτάνοντας έως και τα 15 gr καλίου/24ωρο), ρυθμίζεται από τον φυσιολογικό νεφρό<sup>(5)</sup>.

### **1.2. Τι εννοούμε λέγοντας αυξημένη πρόσληψη νατρίου και καλίου;**

Ο σύγχρονος τρόπος διατροφής έχει αλλάξει την ισορροπία μεταξύ του προσλαμβανόμενου νατρίου και καλίου. Λαμβάνεται πολύ περισσότερο νάτριο απ' όσο απαιτείται καθημερινά και αρκετά λιγότερο κάλιο από τις επιθυμητές τιμές πρόσληψης.

Στην Παλαιολιθική Εποχή, η πρόσληψη καλίου υπολογίζεται ότι κυμαίνονταν από 6.000-11.600 mg/24ωρο (150-290 mmol/24ωρο) και του νατρίου από 460-920 mg/24ωρο (20-40 mmol/24ωρο). Στη σημερινή εποχή, η λήψη καλίου υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 1.200-2.800 mg/24ωρο (30-70 mmol/24ωρο), ενώ του νατρίου από 1.840-5.750 mg/24ωρο (80-250 mmol/24ωρο). Αυτή η αλλαγή έχει οδηγήσει σε μείωση του λόγου προσλαμβανόμενου καλίου/νατρίου από >3 σε <0,4<sup>(6)</sup>. Η αύξηση του λόγου πρόσληψης καλίου/νατρίου (όπως προσδιορίζεται από το λόγο της 24ωρης αποβολής τους στα ούρα) σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας από τη μεμονωμένη μείωση του νατρίου ή την αύξηση του καλίου. Τα τελευταία έτη, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει θέσει στόχους ημερήσιας κατανάλωσης νατρίου και καλίου. Έτσι, προτείνεται η λήψη 2 gr/24ωρο νατρίου και >3.500 mg/24ωρο καλίου<sup>(7)</sup>. Ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο λόγος καλίου/νατρίου φτάνει το 1,18.

## **2. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου**

*“Hence if too much salt is used for food, the pulse hardens (Huang Ti Nei Ching Su Wen [The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine],*

2698-2598 π.Χ.). Ίσως το απόσπασμα αυτό από την κλασική ιατρική του Κίτρινου Αυτοκράτορα, να αποτελεί την πρώτη παρατήρηση της επίδρασης του άλατος στον οργανισμό.

## 2.1. Νάτριο και αρτηριακή υπέρταση

Τα τελευταία 100 περίπου έτη, αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών που έχουν επιβεβαιωθεί και από μελέτες παρέμβασης, παρά τις αρκετές αμφισβητήσεις, έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου αποτελεί σημαντική αιτία αύξησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και συνακόλουθα της καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου και καρδιαγγειακής θνητότητας. Δεν απαντούν όμως όλα τα άτομα με τον ίδιο τρόπο στην αυξημένη πρόσληψη νατρίου. Η «νατριο-ευαισθησία» που παρατηρείται, περιγράφει μία ομάδα ατόμων που μειώνουν ή αυξάνουν σημαντικά την ΑΠ κατά τη διάρκεια χρονικών περιόδων περιορισμού ή φόρτισης με νάτριο αντίστοιχα<sup>(8)</sup>. Αρχικά συνδέθηκε με μία ιδιομορφία ή ελάττωμα του νεφρού να αποβάλλει την πλεονάζουσα ποσότητα νατρίου της διατροφής. Έχει αποδοθεί σε κληρονομικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και χαρακτηρίζει τους ασθενείς χαμηλής ρενίνης. Αντίθετα, στα «νατριο-ανθεκτικά» άτομα εμφανίζεται ελάχιστη επίδραση στην ΑΠ με τις αλλαγές στη διατροφική πρόσληψη νατρίου.

Στον πίνακα 1 απεικονίζονται οι κυριότερες ομάδες που τείνουν να εμφανίσουν νατριο-ευαισθησία ή νατριο-ανθεκτικότητα<sup>(9)</sup>.

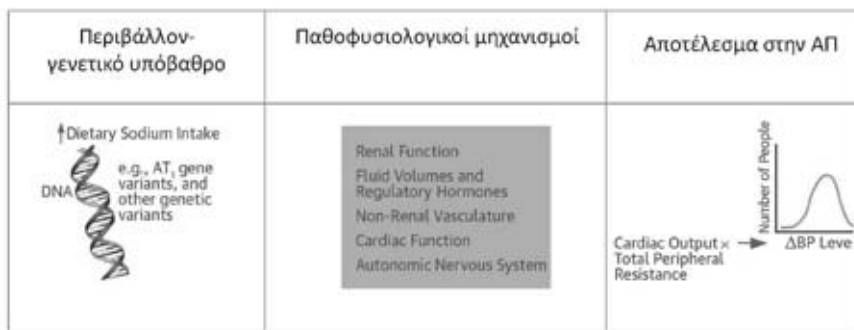
Νατριοανθεκτικοί	Νατριοευαίσθητοι
Νεαρή ηλικία	Ηλικιωμένοι
Μέση ηλικία	Υπερτασικοί
Νορμοτασικοί	Αφρο-Αμερικανοί
Καυκάσια φυλή	ΧΝΝ
	Ιστορικό προεκλαμψίας
	Χαμηλό βάρος γέννησης

**Πινάκας 1:** Νατριο-ευαισθησία και νατριο-ανθεκτικότητα σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες

Η ύπαρξη νατριο-ευαισθησίας σε νορμοτασικούς ενήλικες προδιαθέτει σε μελλοντική εμφάνιση ΑΥ, ενώ σε υπερτασικούς έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα. Επίσης, η ευαισθησία της ΑΠ στην πρόσληψη άλατος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο από

τα επίπεδα της ΑΠ<sup>(10)</sup>. Μολονότι το ενδιαφέρον για την παθοφυσιολογία της νατριο-ευαισθησίας είναι μεγάλο, στην κλινική πράξη δεν μας απασχολεί, γιατί είναι πολύ δύσκολο να μετρηθεί.

Οι *μηχανισμοί* με τους οποίους το αυξημένο νάτριο ενέχεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Έχουν περάσει πλέον 50 έτη από την διατύπωση της θεωρίας της «αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας ολοκλήρου του οργανισμού» του Guyton και συν<sup>(11)</sup>. Έκτοτε, πολλές θεωρίες προσπάθησαν να δώσουν απάντηση. Στην εικόνα 1 απεικονίζονται οι πιθανοί μηχανισμοί που μεσολαβούν στην ανάπτυξη ΑΥ λόγω αυξημένης πρόσληψης νατρίου. Κυρίαρχος παραμένει ο ρόλος των νεφρών και ιδιαίτερα σημαντικά το νευρο-ορμονικό σύστημα, το περιβάλλον και το γονιδιακό υπόστρωμα<sup>(9)</sup>.



**Εικόνα 1:** Μηχανισμοί με τους οποίους η αυξημένη πρόσληψη νατρίου ενέχεται στην παθοφυσιολογία της ΑΥ

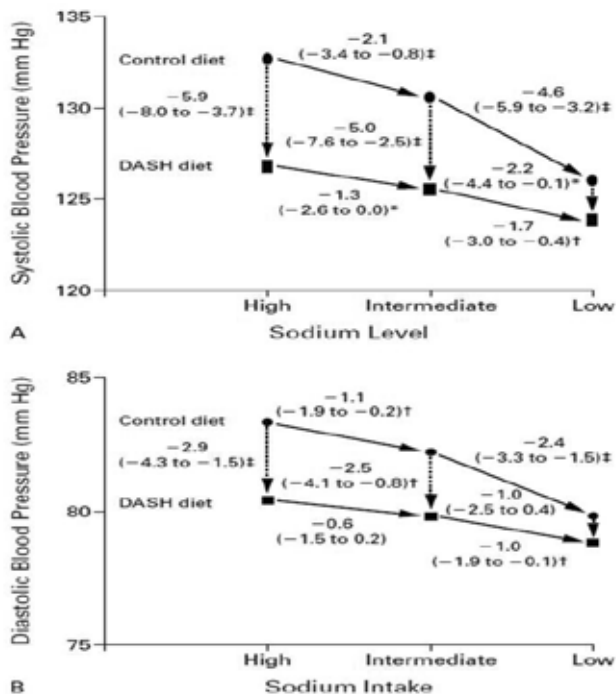
**Κύριες μελέτες** Το 1904, σε μία δημοσίευση των Ambard και Beaujard<sup>(12)</sup>, διατυπώθηκε η άποψη ότι η διατροφική πρόσληψη νατρίου έχει σημαντική επίδραση στην ΑΠ. Η πρώτη όμως επιστημονική καταγραφή της σχέσης άλατος-υπέρτασης ήρθε στη 10ετία του '60, όταν ο Dahl και συν.<sup>(13)</sup> έδειξαν γραμμική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης νατρίου και του επιπολασμού της υπέρτασης σε πέντε ομάδες πληθυσμού. Έκτοτε, ακολούθησαν μελέτες και σε πειραματικά πρότυπα, επιδημιολογικές και παρέμβασης, που όλο και περισσότερο συνδέσαν τη σχέση αυξημένης πρόσληψης άλατος και ανάπτυξης υπέρτασης. Μελέτη-σταθμός στη 10ετία του '80, υπήρξε η *INTERSALT*<sup>(14)</sup> (International Study of Salt and Blood Pressure), μία μεγάλη Διεθνής προσπάθεια 32 Χωρών (52 πληθυσμοί), σε >10.000 άτομα, ηλικίας 20-59 ετών, στα οποία η πρόσληψη άλατος (εύρος ημερήσιας πρό-

σληψης από 0,5-15 gr) και καλίου, εκτιμήθηκε με την μέτρηση της 24ωρης απέκκρισης νατρίου και καλίου στα ούρα. Πράγματι, βρέθηκε *θετική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης άλατος και ΑΥ*, η οποία μάλιστα αυξανόταν με την πρόοδο της ηλικίας. Η μελέτη *DASH*<sup>(15)</sup> (Dietary Approaches to Stop Hypertension), μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη διατροφής, έδειξε σαφώς ότι η μείωση της πρόσληψης άλατος μειώνει ουσιαστικά την ΑΠ, όχι μόνο σε υπερτασικούς, αλλά και σε νορμοτασικούς και υπήρξε σημαντική δοσοεξαρτώμενη απάντηση.

Παρατηρήθηκε περαιτέρω πτώση της ΑΠ με τον περιορισμό του άλατος σε ομάδα ασθενών που τράφηκε με τη δίαιτα DASH (πλούσια σε φρούτα και λαχανικά-άρα με περισσότερο κάλιο και χαμηλά κορεσμένα λιπαρά). Η μελέτη αυτή είναι σημαντική διότι δείχνει το όφελος από τη μείωση πρόσληψης άλατος σε υπερτασικούς και μη, αλλά και το πρόσθετο όφελος από την αύξηση του προσλαμβανόμενου καλίου (Εικ. 2).

Πολλαπλές μετα-αναλύσεις<sup>(16)</sup> και συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών, έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης νατρίου και συστολικής ΑΠ, καθώς και σημαντική μείωσή της με περιορισμό του άλατος της διατροφής.

**Η διαμάχη** Υπήρξε βέβαια και η αντίθετη άποψη, που αμφισβήτησε τις επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης νατρίου. Δημιούργησε μία έντονη αντιπαράθεση<sup>(17)</sup>, επικαλούμενη μεθοδολογικά λάθη στις προηγούμενες μελέτες. Δικαιολογημένη αντίδραση εάν σκεφτεί κανείς ότι υποκινήθηκε κυρίως από το Ινστιτούτο Άλατος ([www.saltinstitute.org](http://www.saltinstitute.org)), το οποίο υπερασπιζόταν τα συμφέροντα της βιομηχανίας των επεξεργασμένων τροφίμων, η οποία προσθέτει στα τρόφιμα το 77% του καταναλισκόμενου άλατος<sup>(18)</sup>.



**Εικόνα 2:** Μελέτη DASH: Αλλαγές στην ΑΠ και στην 24ωρη απέκκριση νατρίου ούρων αναλόγως της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου (υψηλή πρόσληψη 150 mmol, μέτρια 100 mmol και χαμηλή 50 mmol)

Μετά από επανεξέταση των ευρημάτων, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία παραμένει στην αρχική της θέση και μάλιστα βασιζόμενη σε ισχυρά και πειστικά επιστημονικά δεδομένα, φτάνει τη σύσταση για πρόσληψη νατρίου ακόμη και στα 1.500 mg/24ωρο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου<sup>(19)</sup>.

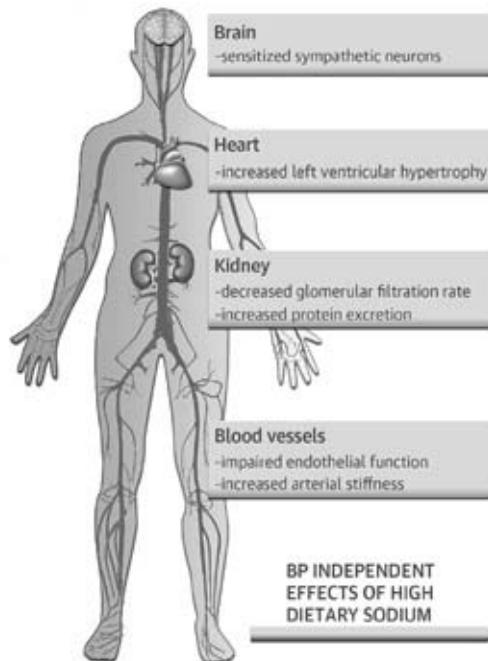
### 2.2. Νάτριο και επιδράσεις σε όργανα-στόχου

Έχει πλέον αποδειχτεί ότι, ανεξαρτήτως της αύξησης της ΑΠ, η αυξημένη κατανάλωση νατρίου μπορεί να έχει αρνητική επίδραση σε πολλά όργανα-στόχου<sup>(9)</sup>, όπως το αγγειακό δίκτυο, η καρδιά, οι νεφροί και περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (Εικ. 3).

**Αρτηρίες** Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν *δυσλειτουργία του ενδοθηλίου* κατά τη διάρκεια φόρτισης με νάτριο, χωρίς μεταβολές στην ΑΠ. Δυσλειτουργία ενδοθηλίου στη φόρτιση με νάτριο παρουσίασαν επίσης νορμοτα-

σικοί άνδρες και νορμοτασικά αλλά νατριο-ευαίσθητα άτομα, αποδεικνύοντας ότι το νάτριο επιδρά στο ενδοθήλιο ανεξαρτήτως της ΑΠ. Οι επιβλαβείς αυτές επιδράσεις του νατρίου, προκύπτουν πιθανά από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου όπως το υπεροξείδιο, που προκαλούν μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Μελέτες καλλιέργειας κυττάρων υποστηρίζουν ότι η αυξημένη έκθεση σε νάτριο προκαλεί σκλήρυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων και καταστροφή του γλυκοκάλυκα. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου προκαλεί *δυσκαμψία αρτηριών* ανεξαρτήτως της ΑΠ<sup>(20)</sup>, η οποία πιθανά σχετίζεται με τις προ-ινωτικές δράσεις του TGF-β.

**Εγκέφαλος** Το νάτριο μπορεί να έχει δράση στους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους που ρυθμίζουν την ΑΠ. Αυξημένο νάτριο στη διατροφή τρωκτικών, προκάλεσε ευαισθητοποίηση των συμπαθητικών νευρώνων στον προμήκη μυελό, οδηγώντας σε *αυξημένη απαντητικότητα του συμπαθητικού* σε ποικιλία ερεθισμάτων<sup>(21)</sup>. Αυτό έχει συσχετιστεί με μία μεγάλη μεταβλητότητα τιμών ΑΠ. Ακόμη όμως και σε απουσία ΑΥ, αυτή η συνεχής αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις σε όργανα-στόχου.



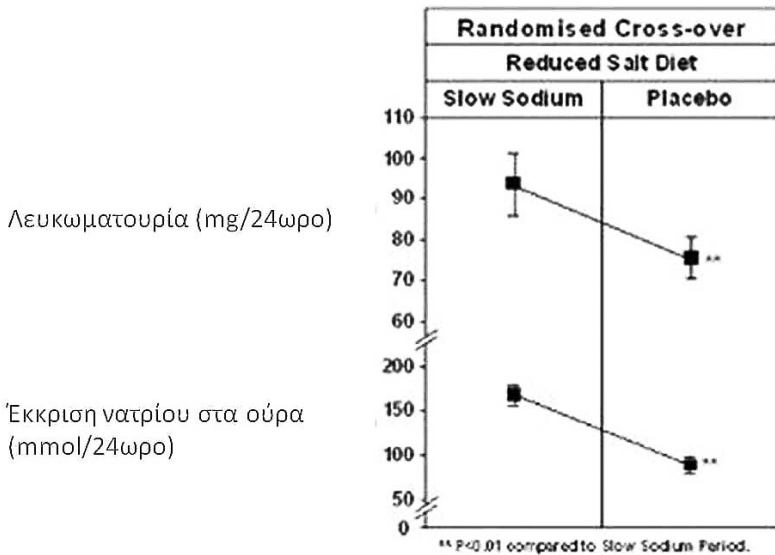
**Εικόνα 3:** Επιδράσεις της αυξημένης πρόσληψης νατρίου ανεξαρτήτως της ΑΠ [Farquhar et al, J Am Coll Cardiol 2015; 65(10): 1042-1050]

**Νεφροί** Αν και ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος, υπάρχουν ενδείξεις ότι το αυξημένο νάτριο σχετίζεται με *μείωση της νεφρικής λειτουργίας*<sup>(22)</sup>. Η φόρτιση με νάτριο σε υπερτασικούς αρουραίους, προκάλεσε αύξηση:

- της νεφροσκλήρυνσης,
- της κρεατινίνης του ορού,
- της ενδοσπειραματικής πίεσης και
- της λευκωματουρίας<sup>(23)</sup>.

Το 1998, σε μία αναδρομική μελέτη 57 ασθενών με ΧΝΝ (μέσος χρόνος παρακολούθησης 3 έτη), η μείωση της πρόσληψης νατρίου ακολουθήθηκε από επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου με παρόμοιο έλεγχο της ΑΠ και στις δύο ομάδες<sup>(24)</sup>.

Μελέτες επίσης έδειξαν, άμεση σχέση μεταξύ αυξημένης πρόσληψης νατρίου και λευκωματουρίας<sup>(25)</sup>, ενώ σε μία διπλή τυφλή μελέτη φάνηκε ότι μειώνοντας την πρόσληψη άλατος από 10 στα 5 gr/24ωρο, μειώθηκε η λευκωματουρία κατά 19% και η ΑΠ σε Αфро-Αμερικανούς υπερτασικούς<sup>(26)</sup> (Εικ. 4).



**Εικόνα 4:** Μεταβολές έκκρισης νατρίου στα ούρα και λευκωματουρίας μετά από μέτρια μείωση της πρόσληψης νατρίου σε 40 υπερτασικούς Αфро-Αμερικανούς

Σε ασθενείς με λευκωματουρία ή σακχαρώδη διαβήτη, η αντιπρωτεϊνOURική δράση των αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μειώνεται με



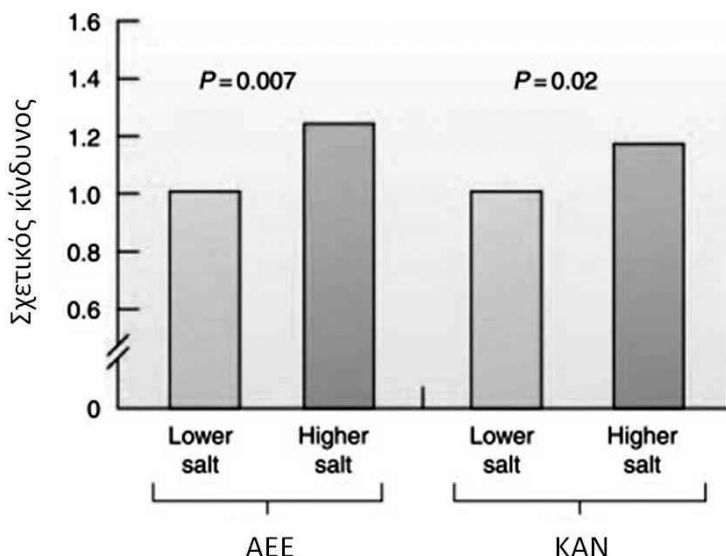
την αυξημένη πρόσληψη άλατος<sup>(27)</sup>, ενώ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, η μειωμένη λήψη άλατος οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο του βάρους μεταξύ των συνεδριών και σε ευκολότερη ρύθμιση της ΑΠ.

**Καρδιά** Η ΑΥ αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου *ανάπτυξης υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας*<sup>(28)</sup>. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να αυξήσει το πάχος και τη μάζα του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας ανεξαρτήτως του ύψους της ΑΠ. Έτσι, μεταξύ ενηλίκων με ΑΥ, αυτοί με την μεγαλύτερη απέκκριση νατρίου στα ούρα είχαν μεγαλύτερη μάζα αριστεράς κοιλίας. Σημαντικό ρόλο στην επίδραση του νατρίου επί της μάζας της αριστεράς κοιλίας φαίνεται να έχουν τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης<sup>(29)</sup>.

### 2.2.1. Νάτριο και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η αυξημένη ΑΠ είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) και ευθύνεται για το 62% των ΑΕΕ και για το 49% της στεφανιαίας νόσου. Επομένως, η αυξημένη λήψη άλατος που οδηγεί σε ΑΥ είναι υπεύθυνη για την πρόκληση πολλών ΑΕΕ και στεφανιαίων επεισοδίων κάθε έτος. Αποτελέσματα μελετών, έδειξαν άμεση σχέση μεταξύ εκδήλωσης ΑΕΕ και αυξημένης πρόσληψης άλατος, ανεξάρτητα από την επίδραση στην ΑΠ<sup>(30)</sup>. Όταν συγκρίθηκαν διαφορετικοί πληθυσμοί (με διαφορετικές διατροφικές συνήθειες) υπήρξε πολύ στενή συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης άλατος και θνητότητας από ΑΕΕ ανεξαρτήτως του ύψους της ΑΠ.

Στις δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες *ΤΟΗΡ Ι* και *II*<sup>(31)</sup> (Trials of Hypertension Prevention) εξετάστηκαν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της μείωσης του άλατος της διατροφής στην επίπτωση της ΚΑΝ σε περισσότερους από 3.000 συμμετέχοντες σε μία περίοδο 18 μηνών (ΤΟΗΡ Ι) και 36-48 μηνών (ΤΟΗΡ ΙΙ). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τα άτομα στις ομάδες παρέμβασης μείωσαν την πρόσληψη άλατος κατά 25-30% από ένα μέσο όρο 10 gr/24ωρο, με αποτέλεσμα την πτώση της ΑΠ κατά 1,7/0,9 mmHg (ΤΟΗΡ Ι) και κατά 1,2/0,7 mmHg (ΤΟΗΡ ΙΙ). Στη διάρκεια παρακολούθησης, 10-15 έτη μετά, τα άτομα με χαμηλή πρόσληψη άλατος, παρουσίασαν 25% χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>(32)</sup> (Εικ. 5). Επίσης, φάνηκε ο ευεργετικός ρόλος του καλίου της διατροφής, αφού υψηλότερες τιμές του λόγου πρόσληψης καλίου/νατρίου, συνοδεύτηκαν από μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑΝ.



**Εικόνα 5:** Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης AEE και KAN μετά από αύξηση στην πρόσληψη άλατος κατά 5 gr/24ωρο

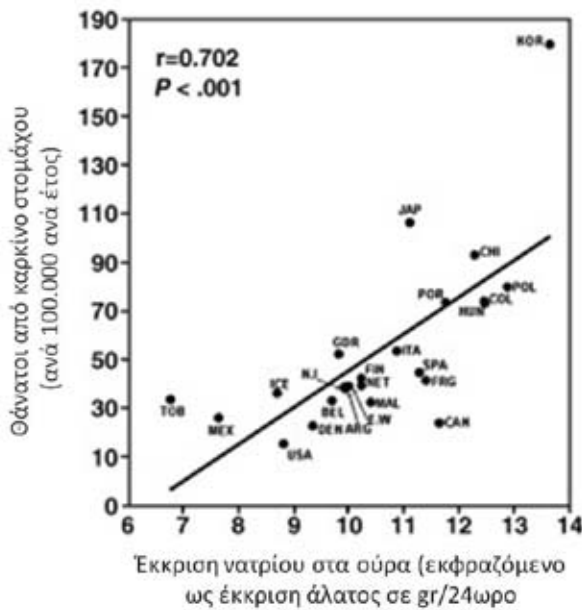
Οι He και MacGregor<sup>(33)</sup>, έδειξαν δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ ελάττωσης της κατανάλωσης νατρίου και μείωσης της συστολικής ΑΠ. Ταυτόχρονα, μία άλλη ανασκόπηση συσχέτισε τη μειωμένη λήψη άλατος με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AEE και θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου<sup>(34)</sup>. Οι δύο αυτές αναφορές συνέβαλαν ώστε το 2013 ο ΠΟΥ να καθιερώσει κατευθυντήρια οδηγία, θέτοντας ως Παγκόσμιο στόχο τη μείωση του μέσου όρου πρόσληψης άλατος κατά 30% έως το 2025, για την πρόληψη και τον έλεγχο των μη μεταδοτικών νόσων.

## 2.2.2. Νάτριο και άλλες παθήσεις

### 2.2.2.1. Καρκίνος στομάχου

Έχει παρατηρηθεί ότι σε Χώρες με αυξημένη πρόσληψη νατρίου όπως η Κίνα, η Ιαπωνία και η Κορέα, παρουσιάζεται ιδιαίτερος αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στομάχου<sup>(35)</sup>. Το αλάτι, αυξάνει τη δράση του H. Pylori και μπορεί να δράσει ως φλεγμονώδης παράγοντας του επενδυτικού στρώματος του στομάχου, εκθέτοντάς το σε καρκινογόνα. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 7 προοπτικών μελετών από τους D'Elia και συν. (270.000 άτομα

με διάρκεια παρακολούθησης 6-15 έτη), η αυξημένη πρόσληψη άλατος συνοδεύτηκε από μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στομάχου<sup>(36)</sup> σε ποσοστό έως και 68% (Εικ. 6). Ομοίως, το 2007, μία άλλη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών διαπίστωσε ότι για κάθε gr πρόσληψης άλατος ημερησίως, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου αυξήθηκε κατά 8%.



**Εικόνα 6:** Σχέση μεταξύ 24ωρης έκκρισης νατρίου και θνητότητας από καρκίνο του στομάχου

#### 2.2.2.2. Νεφρολιθίαση

Το 1964 από τον Kleeman<sup>(38)</sup>, αναφέρεται για πρώτη φορά σχέση μεταξύ αυξημένης πρόσληψης νατρίου και έκκρισης ασβεστίου. Ο ερευνητής παρατήρησε αύξηση της ασβεστιουρίας έως και 82%, έπειτα από αλλαγή της χαμηλής σε νάτριο δίαιτας (1,1 gr/24ωρο) σε υψηλής (24,5 gr/24ωρο). Η ασβεστιουρία ευθύνεται για το σχηματισμό νεφρικών λίθων, γίνεται έτσι κατανοητό ότι μία δίαιτα υψηλή σε νάτριο, ενέχει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ΑΥ είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη νεφρολιθίασης<sup>(39)</sup>. Έτσι, η μείωση της πρόσληψης άλατος σ' αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερως χρήσιμη, καθώς όχι μόνο θα μειώσει την ΑΠ, αλλά και την ασβεστιουρία.

### 2.2.2.3. Οστεοπόρωση

Η αυξημένη πρόσληψη άλατος αυξάνει την ασβεστιουρία (κινητοποιώντας ασβέστιο κυρίως από τα οστά) και τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της πρόσληψης άλατος, μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα. Σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες φάνηκε ότι, η σχέση της 24ωρης έκκρισης νατρίου με την απώλεια της οστικής πυκνότητας από το ισχίο σε διάστημα 2 ετών, ήταν τόσο ισχυρή όσο αυτή που σχετίζεται με την πρόσληψη ασβεστίου. Έτσι, μία μείωση πρόσληψης άλατος από 10 στα 5 gr/24ωρο, υπολογίστηκε ότι θα είχε την ίδια επίδραση στην οστική πυκνότητα του ισχίου ως μία αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου στα 1.000 mg/24ωρο (μία ποσότητα που δύσκολα επιτυγχάνεται χωρίς συμπληρώματα ασβεστίου)<sup>(37)</sup>.

### 2.2.2.4. Παχυσαρκία

Η πρόσληψη νατρίου αποτελεί έμμεση αιτία ανάπτυξης παχυσαρκίας. Η λήψη αλμυρής τροφής αυξάνει τη δίψα. Έχει βρεθεί ότι το 31% των υγρών που καταναλώνουν παιδιά ηλικίας 4-18 ετών μετά από ένα αλμυρό γεύμα είναι αναψυκτικά, τα οποία έχει αποδειχτεί ότι σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία<sup>(40)</sup>. Έχει εκτιμηθεί, ότι η μείωση της πρόσληψης άλατος από 10 gr/24ωρο στο συνιστώμενο επίπεδο των 5 gr, θα μειώσει την κατανάλωση υγρών κατά ~350 ml/24ωρο. Μία μελέτη που ανέλυσε τις πωλήσεις άλατος και ανθρακούχων ποτών στις ΗΠΑ μεταξύ 1985 και 2005 έδειξε μία στενή σχέση μεταξύ των δύο, καθώς και μία παράλληλη σύνδεση με την παχυσαρκία.

### 2.2.2.5. Άσθμα, αγγειακή άνοια, νόσος Meniere

Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα του άσθματος<sup>(41)</sup>, πιθανότατα αυξάνοντας τη βρογχική υπερδραστηριότητα.

Σημαντικός είναι ο καλός έλεγχος της ΑΠ ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειακής άνοιας.

Σε άτομα που ήδη έχουν υποστεί ένα ΑΕΕ, υπερδιπλασιάζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης αγγειακής άνοιας. Σε μία προοπτική μελέτη φάνηκε ότι ασθενείς με υψηλότερη ΑΠ κατά τη διάρκεια των 32 ετών παρακολούθησης

παρουσίασαν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης αγγειακής άνοιας<sup>(42)</sup>. Ως εκ τούτου, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου ευθύνεται έμμεσα για την ανάπτυξη αγγειακής άνοιας.

Μία δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, υπήρξε η βασική μέθοδος πρόληψης των κρίσεων της νόσου *Meniere* από τη 10ετία του '30, αν και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν έχουν γίνει ακόμη γνωστοί. Πιθανότατα, η αύξηση της αλδοστερόνης<sup>(43)</sup> σε μία δίαιτα χαμηλή σε νάτριο, μπορεί να οδηγήσει σε απορρόφηση της λέμφου μέσα στον λαβύρινθο του έσω ωτός και σε αποφυγή αύξησης της πίεσης τοπικά (ενδολεμφικός ύδρωπας).

### 3. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης καλίου

Το κάλιο είναι ένας εξαιρετικά σημαντικός ηλεκτρολύτης, όπως υποστηρίζεται από τις πρόσφατες Κατευθυντήριες Οδηγίες Διατροφής και μάλιστα αποτελεί ένα «θρεπτικό συστατικό δημοσίου υγειονομικού ενδιαφέροντος»<sup>(44)</sup>, λόγω της χαμηλής πρόσληψής του στη σύγχρονη εποχή. Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι το κάλιο εμπλέκεται στους μηχανισμούς της ΑΠ και είναι εμφανής η αντίστροφη σχέση τους. Η *αυξημένη πρόσληψη καλίου εμφανίζει ανάστροφη σχέση με την εμφάνιση ΑΥ*, ιδιαίτερα σε υπερτασικούς νατριο-ευαίσθητους ασθενείς με αυξημένη πρόσληψη νατρίου. Επίσης, *μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΑΕΕ, οστεοπόρωσης και νεφρολιθίασης*. Δίαιτα πλούσια σε φυτικής προέλευσης πρωτεΐνη (με αυξημένο κάλιο και χαμηλό νάτριο), *φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)*, διαμέσου καλύτερου ελέγχου της μεταβολικής οξέωσης και αποφυγής κινδύνου υπερφόρτωσης με φώσφορο.

#### 3.1. Κάλιο και αρτηριακή υπέρταση

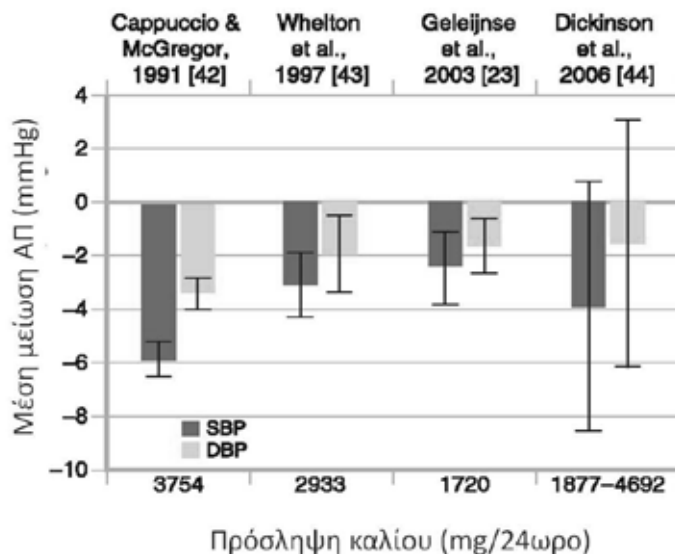
Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη καλίου σε φυσιολογικά επίπεδα, είναι αντιστρόφως ανάλογη του επιπολασμού της υπέρτασης<sup>(45)</sup>. Επιπλέον, τα συμπληρώματα καλίου και η αποφυγή της υποκαλιαιμίας μειώνουν την ΑΠ στους υπερτασικούς. Επίσης, η ΑΠ αυξάνεται σε υπερτασικούς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε κάλιο και αυτό σχετίζεται με αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου<sup>(46)</sup>.

**Μηχανισμοί δράσης** Οι μηχανισμοί με τους οποίους δίαιτα υψη-

λή σε κάλιο μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της ΑΠ, είναι περίπλοκοι και ελάχιστα κατανοητοί. Η αύξηση του εξωκυττάριου καλίου, ακόμη και εντός φυσιολογικών ορίων, οδηγεί σε *αγγειοδιαστολή των λείων μυικών ινών των αγγείων*, μέσω αύξησης της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ . Η αύξηση της δραστηριότητας της αντλίας, προκαλεί ελάττωση του ενδοκυττάριου  $\text{Na}^+$ , το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  λόγω ενεργοποίησης της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ , με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή<sup>(47)</sup>. Εκτός από την αγγειοδιαστολή, προτείνονται και άλλοι μηχανισμοί όπως, η αυξημένη *νατριούρηση* διαμέσου μεταβολών της επαναρρόφησης νατρίου κυρίως στον άπω νεφρώνα, η αύξηση της παραγωγής NO και η επαγόμενη *μείωση της αγγειακής απαντητικότητας στις αγγειοσυσπαστικές ουσίες* όπως η νορεπινεφρίνη, η παραγωγή του υπερπολωτικού παράγοντα του ενδοθηλίου EDHF (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor), ο οποίος ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο. Επίσης, *ελάττωση της καρδιακής ευαισθησίας στις κατεχολαμίνες και στην αγγειοτενσίνη-II, μείωση της καρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας, αύξηση της καλλικρεΐνης, μείωση της οξειδωσης του NADPH, του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής* είναι μηχανισμοί με τους οποίους το κάλιο ενέχεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης<sup>(6)</sup>.

**Κύριες μελέτες** Στη 10ετία του '80, στη μελέτη *INTERSALT*<sup>(14)</sup>, η *αποβολή καλίου στα ούρα σχετίζονταν αρνητικά με το επίπεδο της ΑΠ* ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες. Η αρνητική σχέση του λόγου νατρίου/καλίου στα ούρα με την ΑΠ ήταν η ισχυρότερη στατιστικά και σταθερότερα ευρισκόμενη σ' όλα τα άτομα της μελέτης. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από τη μελέτη *NHANES III*<sup>(48)</sup> (National Health And Nutrition Examination Survey), έδειξαν ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου σχετίζεται με μειωμένη ΑΠ. Η μελέτη *DASH*<sup>(49)</sup> επίσης, αποκάλυψε τις ευεργετικές επιδράσεις της πλούσιας σε κάλιο δίαιτας στην ΑΠ. Η μελέτη αυτή (στην οποία συμμετείχαν 17.000 ενήλικες), συνέκρινε δίαιτες χαμηλές σε κάλιο (ημερησίως 3,5 μερίδες φρούτων και λαχανικών με 1.700 mg καλίου), με τη δίαιτα DASH (ημερησίως 8,5 μερίδες φρούτων και λαχανικών με 4.100 mg καλίου). Η δίαιτα υψηλού καλίου συσχετίστηκε άμεσα με την πτώση της ΑΠ κατά 2,8/1,1 mmHg σ' όλους τους συμμετέχοντες και κατά 7,2/2,8 mmHg στους υπερτασικούς συμμετέχοντες.

Στην εικόνα 3 απεικονίζονται τα αποτελέσματα των σημαντικότερων μετα-αναλύσεων σχετικά με τις επιδράσεις του καλίου στην ΑΠ<sup>(6)</sup>.



**Εικόνα 3:** Επιδράσεις καλίου στη μείωση της ΑΠ

### 3.2. Κάλιο και ΑΕΕ

Στοιχεία επιδημιολογικών μελετών έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη καλίου *σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ*. Σε μία προοπτική μελέτη<sup>(50)</sup> 43.000 ανδρών που παρακολουθήθηκαν για 8 έτη, διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες με αυξημένη κατανάλωση καλίου (μέσο όρο 4.300 mg/24ωρο) είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα (κατά 62%) να εμφανίσουν ΑΕΕ, σε σχέση μ' εκείνους με χαμηλή κατανάλωση καλίου (μέσο όρο 2.400 mg/24ωρο). Η αντίστροφη αυτή συσχέτιση ήταν ακόμη ισχυρότερη στους υπερτασικούς. Αν και η δυνατότητα αυτή επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου των επιδράσεων μείωσης της ΑΠ, βρέθηκε ότι επιπρόσθετοι μηχανισμοί προλαμβάνουν την εκδήλωση ΑΕΕ και σχετίζονται κυρίως με την αναστολή του σχηματισμού και της εξέλιξης αθηρωματικής πλάκας. Η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης καλίου που επιτυγχάνεται διαμέσου της αυξημένης πρόσληψης, φάνηκε να ελαττώνει τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων, το σχηματισμό των ελεύθερων ριζών και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>(51)</sup>.

### 3.3. Κάλιο και οστεοπόρωση

Η σύγχρονη δίαιτα των Δυτικών κοινωνιών, είναι πλούσια σε πηγές οξέων (κρέας, γαλακτοκομικά) και χαμηλή σε πηγές αλκάλων (φρούτα, λαχανικά). Για να διατηρηθεί σταθερό το pH στον οργανισμό, *κινητοποιεί αλκαλικά άλατα ασβεστίου κυρίως από τα οστά*. Δίαιτα με υψηλό κάλιο (πλούσια σε φρούτα και λαχανικά), μειώνει την ποσότητα των οξέων που προέρχονται από τις τροφές και μπορεί έτσι να αποφευχθεί η κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά. Σε μία μελέτη 266 μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>(52)</sup>, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου (όπως προσδιορίστηκε από 24ωρες συλλογές ούρων) συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη οστική πυκνότητα της λεκάνης (στο 1<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> έτος της μελέτης) και ολόκληρου του σκελετού (στο 5<sup>ο</sup> έτος της μελέτης). Η αυξημένη κατανάλωση καλίου βρέθηκε να ασκεί ωφέλιμες επιδράσεις στην οστική πυκνότητα, συμπεριλαμβανομένων των βιοδεικτών οστικού μεταβολισμού σε προ- και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους άνδρες και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης<sup>(53)</sup>.

### 3.4. Κάλιο και νεφρολιθίαση

Το αυξημένο φορτίο οξέος της σύγχρονης διατροφής, σχετίστηκε σημαντικά με *αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα*. Επίσης, η αυξημένη πρόσληψη καλίου προκαλεί μείωση της δραστηριότητας του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  (thiazide-sensitive  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter, NCC) στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο που οδηγεί σε υπασβεστιουρία. Η υπερασβεστιουρία και οι χαμηλές συγκεντρώσεις κιτρικών στα ούρα, αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων. Η αυξημένη πρόσληψη καλίου, είτε με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, είτε με τη λήψη συμπληρωμάτων διττανθρακικού καλίου, αυξάνοντας το αλκαλικό περιεχόμενο της δίαιτας, προκαλεί μείωση της απέκκρισης ασβεστίου και αύξηση απέκκρισης των κιτρικών των ούρων. Σε προοπτικές μελέτες φάνηκε ότι δίαιτα πλούσια σε κάλιο μειώνει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης σε άνδρες και γυναίκες<sup>(54)</sup>.

### 3.5. Κάλιο και ΧΝΝ

Η υψηλή πρόσληψη καλίου σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λει-



τουργία, παρέχει με ασφάλεια τα προαναφερθέντα οφέλη. Τι γίνεται όμως σε ασθενείς με ΧΝΝ;

Η αυξημένη πρόσληψη καλίου σ' αυτή την κατηγορία ασθενών εμφανίζει *επιπρόσθετα οφέλη*, όπως θα δειχτεί παρακάτω. Όμως εδώ, το υψηλό κάλιο (η χρήση συμπληρωμάτων καλίου ή χορήγηση φαρμάκων που εμπλέκονται στην ομοιόστασή του) *ενέχει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας* απειλητικής για τη ζωή, αφού ο νεφρός αδυνατεί να διατηρήσει την ομοιόστασή του. Επομένως, μεγάλο το θεραπευτικό δίλημμα της σύστασης δίαιτας με αυξημένο κάλιο σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>(55)</sup>. Η διαχείριση της υπερκαλιαιμίας με νέα *καλιοδεσμευτικά φάρμακα*<sup>(56)</sup>, θεωρείται ότι θα αποτελέσει πολύ καλή επιλογή για τους ασθενείς μας, οι οποίοι θα μπορούν να απολαμβάνουν τα οφέλη της δίαιτας με υψηλό κάλιο.

### 3.5.1. Επιδράσεις αυξημένης πρόσληψης καλίου σε ασθενείς με ΧΝΝ

**Καλύτερος έλεγχος φωσφόρου** Πρόκληση στη δίαιτα των ασθενών με ΧΝΝ αποτελεί η επαρκής πρόσληψη λευκωμάτων και η πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας από υπερφόρτωση φωσφόρου. Μία καλή πρόταση, θα ήταν η δίαιτα πλούσια σε φυτική πρωτεΐνη. Κι αυτό γιατί ο φωσφόρος προερχόμενος από φυτική πρωτεΐνη έχει ρυθμό απορρόφησης κατά 40-50% χαμηλότερο σε σχέση με τον προερχόμενο από ζωική πρωτεΐνη. Μελέτες σε πειραματόζωα<sup>(57)</sup> συνέκριναν πρωτεϊνικές δίαιτες βασισμένες σε ζωική ή φυτική πρωτεΐνη, οι οποίες είχαν ισοδύναμο περιεχόμενο φωσφόρου. Παρόλο που και στις δύο δίαιτες οι συγκεντρώσεις πρωτεΐνης και φωσφόρου ήταν ισοδύναμες, η κατανάλωση χορτοφαγικής δίαιτας σχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου και FGF-23 στον ορό, λόγω της χαμηλότερης γαστρεντερικής απορρόφησης του φωσφόρου.

Άρα, η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε φυτικής προέλευσης πρωτεΐνη (που περιέχει και αυξημένη ποσότητα καλίου), αποτελεί στρατηγική διατήρησης επαρκούς πρόσληψης πρωτεΐνης, χωρίς τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με φωσφόρο στους ασθενείς με ΧΝΝ.

**Καλύτερος έλεγχος της μεταβολικής οξέωσης** Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης που παρατηρείται στη ΧΝΝ θα πρέπει να έχει στόχο τη διατήρηση των διπτανθρακικών του ορού εντός των φυσιολογικών ορίων (22-24 mEq/L), ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές της χρόνιας οξέωσης. Η συνήθης θεραπεία

είναι το διπτανθρακικό νάτριο, που όμως σχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη νατρίου και που μπορεί να επιδεινώσει τον ήδη αυξημένο ενδοαγγειακό όγκο και την υπέρταση που παρατηρείται στη ΧΝΝ. Αντί της χορήγησης διπτανθρακικού νατρίου, μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά παρέχει φορτίο αλκάλειων που μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ, διαιμέσου διόρθωσης της μεταβολικής οξέωσης. Η στρατηγική αυτή δοκιμάστηκε σε μία ομάδα ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 2 οφειλόμενη σε υπερτασική νεφροσκλήρυνση<sup>(58)</sup>. Δείκτες της νεφρικής βλάβης στα ούρα [NAG (N-ακετυλο β-D-γλυκοζαμινιδάση) και λευκωματουρία] μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν μετά από 30 ημέρες αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου. Η μείωση των δεικτών στα ούρα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Επιπλέον, η δίαιτα φρούτων και λαχανικών οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της συστολικής ΑΠ.

Σε μία παρόμοια μελέτη, 71 ασθενείς με ΧΝΝ 4<sup>ου</sup> σταδίου και επίπεδα διπτανθρακικών <22 mEq/L, τυχαιοποιήθηκαν, είτε στην πρόσληψη διπτανθρακικού νατρίου (1 mEq/kgΣΒ/24ωρο) για ένα έτος, είτε σε αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου με στόχο τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης<sup>(59)</sup>. Αν και τα επίπεδα των διπτανθρακικών αυξήθηκαν περισσότερο στην ομάδα χορήγησης διπτανθρακικού νατρίου, οι δείκτες νεφρικής βλάβης μειώθηκαν με παρόμοιο τρόπο και στις δύο ομάδες.

### Χρήσιμες πληροφορίες

Το αλάτι (χλωριούχο νάτριο) αποτελείται από 60% χλώριο (Cl<sup>-</sup>) και 40% νάτριο (Na<sup>+</sup>)

1 gr νατρίου ισοδυναμεί με 2,5 gr άλατος

- Συνήθης ημερήσια πρόσληψη νατρίου: ~3,6-4,8 gr (ή 9-12 gr άλατος)
- Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη νατρίου:
  - Institute of Medicine: 1,5 gr έως και 2,3 gr ανώτερη λήψη
  - World Health Organization (WHO): 2 gr (ή αναλόγως των στόχων που θέτει κάθε κράτος)
  - National Kidney Foundation (NKF): 2,4 gr (ασθενείς σε μέθοδο κάθαρσης έως 2 gr)
- Συνήθης ημερήσια πρόσληψη καλίου: ~2.300-3.000 mg

- Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη καλίου:
  - Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine: ~4,7 gr καλίου (120 mmol)
  - World Health Organization (WHO): 3,9 gr (100 mmol) ή τουλάχιστον 3.510 mg (90 mmol)
  - National Kidney Foundation (NKF): 4,7 gr
  - Σε αιμοκαθαιρόμενους: 2,7-3,1 gr ενώ σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση : 3-4 gr
  - Στάδια ΧΝΝ 1-5 εκτός κάθαρσης: 4,7 gr (εάν υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας η λήψη θα πρέπει να περιορισθεί στα 3 gr)

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium`s cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1994; 268(4): 825-837.
2. Briefel RR, Johnson CL. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 401-431.
3. He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake world-wide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 363-382.
4. Weaver C. Potassium and health. *Adv Nutr* 2013; 4: 368-377.
5. Rabelink TJ, Koornans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 1990; 38(5): 942-947.
6. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 309-317.
7. World Health Organization. Reducing salt intake in populations. Report of a WHO forum and technical meeting 5-7 October 2006, Paris, France.
8. Luft FC, Rankin LI, Bloch R, et al. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and with men. *Circulation* 1979; 60: 697-706.
9. Farquhar W, Edwards D. Dietary sodium and health. More than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(10): 1042-1050.
10. Weinberger MH, Fineberg NS. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37: 429-432.
11. Guyton AC, Coleman TG. Long-term regulation of the circulation: Interrelationships with body fluid volumes. In: Reeve EB, Guyton AC, eds.

Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1967: 179-201.

12. Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. Arch Gen Med 1904; 81: 520-533.

13. Dahl LK, Love RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. AMA Arch Intern Med 1954; 94: 525-531.

14. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ 1988; 297: 319-328.

15. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.

16. Gibbs CR, LipGY, Beevers DG. Salt and cardiovascular disease: clinical and epidemiological evidence. J Cardiovasc Risk 2000; 7: 9-13.

17. Taubes G. The (political) science of salt. Science 1998; 281: 898-901.

18. Satin M. The salt debate-more salacious than salubrious. Nutrition 2011; 27: 759-760.

19. Whelton PK, Appel LJ. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 2012; 126: 2880-2889.

20. Safar ME, Thuilliez C. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. Cardiovasc Res 2000; 46: 269-276.

21. Stocker SD, Madden CJ. Excess dietary salt intake alters the excitability of central sympathetic networks. Physiol Behav 2010; 100: 519-524.

22. Smith A, O'Donnell MJ. Sodium intake and renal outcomes: a systematic review. Am J Hypertens 2014; 27: 1277-1284

23. Matavelli LC, Zhou X. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292: H814-H819.

24. Cianciaruso B, Bellizzi A, Minutolo R, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. Miner Electrolyte Metab 1998; 24(4): 296-301.

25. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, et al. Sodium intake affects

urinary albumine excretion especially in overweight subjects. *J Int Med* 2004; 256: 324-350.

26. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, Macgregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives. A randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46: 308-312.

27. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36: 272-279.

28. Jula AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term non pharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994; 89: 1023-1031.

29. du Cailar G, Fesler P, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium, aldosterone, and left ventricular mass changes during long-term inhibition of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2010; 56(5): 865-870.

30. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 23-25.

31. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long-term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885-888.

32. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 29: 913-917.

33. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16(11): 761-770.

34. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346.

35. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence. *Cancer Science* 2005; 96(1): 1-6.

36. D'Elia I, Ross iG, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutrition* 2012; 4: 489-998.

37. Devine A, Criddle RA, et al. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal

women. *Am J Nutr* 1995; 62: 740-745.

38. Kleeman CR, Bohannon J, Berstein D, Ling S, Maxwell MH. Effects of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115: 29-32.

39. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Dunelclift S, Eastwood JB. Unraveling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000; 13: 169-177.

40. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51: 629-634.

41. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993; 48: 714-718.

42. Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia. A 32 year prospective study. *Hypertension* 2009; 54: 233-240.

43. Miyashita T, Inamoto R, Fukuda S, et al. Hormonal changes following a low-salt diet in patients with Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44(1): 52-57.

44. DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary Guidelines for Americans. *JAMA* 2016; 315(5): 457-458.

45. Appel LJ, Brands MW, Daniels, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47(2): 296-308.

46. Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115(2): 77-83.

47. Aperia A. Regulation of sodium/potassium ATPase activity: impact on salt balance and vascular contractility. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 165-171.

48. Hajjar IM, Grim CE, George V, Kotchen TA. Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in US population: analysis of NHANES III. *Arch Intern Med* 2001; 161(4): 589-593.

49. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. DASH Collaborative Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1117-1124.

50. Ascherio A, Rimm EB, Heman MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98(12): 1198-1204.

51. Seth A, Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, et al. Potassium intake and risk of stroke in women with hypertension and non-hypertension in the Women's Health Initiative. *Stroke* 2014; 45(10): 2874-2880.
52. Zhu K, Devine A, Prince RL. The effects of high potassium consumption on bone mineral density in a prospective cohort study of elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 335-340.
53. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4): 727-736.
54. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328(12): 833-838.
55. Capisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients* 2018; 10(3): 261.
56. Packman DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 222-231.
57. Moe SM, Chen NX, Seifert MF, et al. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int* 2009; 75(2): 176-184.
58. Goraya N, Simoni J, Wesson DE. Dietary acid and reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderate reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81(1): 86-93.
59. Goraya N, Simoni J, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (3): 371-381.

## Ερωτήσεις

### **1. Σχετικά με την αυξημένη πρόσληψη νατρίου ισχύουν όλα εκτός από:**

- α) Βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος και τα συμπτώματα της νόσου *Meniere*;
- β) Προκαλεί ασβεστιουρία;
- γ) Αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης;
- δ) Αποτελεί σημαντική αιτία αύξησης της αρτηριακής πίεσης;

**2. Για τη νατριοευαισθησία ισχύει:**

- α) Είναι εύκολος ο τρόπος προσδιορισμού της;
- β) Συνήθως δεν σχετίζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης;
- γ) Σε νορμοτασικούς ενήλικες συνήθως δεν προδιαθέτει σε μελλοντική εμφάνιση ΑΥ;
- δ) Σε υπερτασικούς έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα;

**3. Η αυξημένη πρόσληψη καλίου έχει συσχετιστεί με:**

- α) Αυξημένο κίνδυνο νεφρολιθίασης;
- β) Σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα λεκάνης;
- γ) Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στομάχου;
- δ) Καλύτερο έλεγχο της μεταβολικής οξέωσης της ΧΝΝ;

**4. Σε γυναίκα ηλικίας 38 ετών με ιστορικό προεκλαμψίας στην πρώτη της εγκυμοσύνη θα προτείνετε:**

- α) Να ακολουθήσει δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου και υψηλή καλίου ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες;
- β) Να γίνει άμεσα εκτίμηση της νατριοευαισθησίας και ακολούθως διαιτητική παρέμβαση εφόσον χρειαστεί;
- γ) Να δώσει ιδιαίτερη βαρύτητα στην αύξηση της πρόσληψης καλίου;
- δ) Να προσέχει ιδιαίτερος το ενδεχόμενο υπερκαλιαιμίας με τακτικό εργαστηριακό έλεγχο;

**5. Σημειώστε τη σωστή απάντηση:**

- α) Η αύξηση του λόγου πρόσληψης καλίου/νατρίου σχετίζεται με αύξηση της ΑΠ και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας;
- β) Η αυξημένη πρόσληψη καλίου αποτελεί έμμεση αιτία ανάπτυξης παχυσαρκίας;
- γ) Η υψηλή κατανάλωση νατρίου μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας ανεξάρτητα της αύξησης της ΑΠ;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. δ
- 4. α
- 5. γ



**Στρογγυλό τραπέζι V: Άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές**  
**Προεδρείο: Κ. Σιαμόπουλος - Α. Παπαγιάννη**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στον ασκίτη  
**Θ. Βασιλειάδης**

Νεφρική ρύθμιση του ισοζυγίου ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου  
**Κ. Τασιοπούλου**

Υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία (αίτια, υποκείμενοι μηχανισμοί,  
επιπτώσεις)  
**Σ. Κατσούδας**

Χαρακτηριστικά ασθενών των ΤΕΠ με ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
**Γ. Κουτρούμπας**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Φιλντίσης

## Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στον ασκίτη κίρρωτικής αιτιολογίας

**Πολυξένη Κεβρεκίδου,**  
Άμισθη Επιστημονική Συνεργάτης Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»  
**Θεμιστοκλής Βασιλειάδης,**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας  
Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»

### Περιεχόμενα

#### 1. Νάτριο

##### 1.1. Παθοφυσιολογία

##### 1.2. Εκτίμηση των συμπτωμάτων

##### 1.3. Εκτίμηση εξωκυττάριου όγκου και αντιμετώπιση

#### 2. Κάλιο

#### 3. Μαγνήσιο, ασβέστιο, φωσφόρος, χαλκός, ψευδάργυρος, σελήνιο

#### 4. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές απαντώνται συχνά στην κίρρωση και κυρίως στη μη αντιρροπούμενη

- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κίρρωση αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη

- Η υπογκαιμία είναι σπάνια στους κίρρωτικούς ασθενείς, οφείλεται σε νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες νατρίου και ύδατος και συνήθως επάγεται από τη χρήση διουρητικών αγκύλης και λακτουλόζης αντίστοιχα

- Το 90% των κίρρωτικών ασθενών με υπονατρίαμία έχει υπερογκαιμική υπότονη υπονατρίαμία

- Η υποκαλιαιμία θεωρείται εκλυτικός παράγοντας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, καθώς προκαλεί πτώση του pH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και αμμωνιογένεση

- Ένα 30% των ασθενών με αλκοολική κίρρωση έχει υπομαγνησιαίμια, κυρίως εξαιτίας απώλειας στα ούρα, αποτέλεσμα, είτε της διουρητικής αγωγής για τον ασκίτη, είτε της άμεσα τοξικής δράσης του αλκοόλ στα κύτταρα των σωληναρίων

- Η απώλεια φωσφόρου στα νεφρικά σωληνάκια, η μειωμένη πρόσληψη με την διατροφή και η ενδοκυττάρια μετακίνηση λόγω αλκάλωσης ή συνδρόμου επανασίτισης μπορεί να προκαλέσει υποφωσφαταιμία

## Περίληψη

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές απαντώνται συχνά στην κίρρωση και κυρίως στη μη αντιρροπούμενη, συνήθως παράλληλα με τον ασκίτη, το ηπατονεφρικό σύνδρομο, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή/και την κίρρωση και αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη. Η συχνότερη διαταραχή είναι η υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα των αιμοδυναμικών μεταβολών στα σπλαχνικά αγγεία. Παρατηρούνται όμως και άλλες όπως υπερκαλιαιμία, υπομανγησιαιμία, υποφωσφαταιμία και ελλείμματα ιχνοστοιχείων, όπως του ψευδαργύρου και του σεληνίου.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν συχνό εργαστηριακό εύρημα σε νοσηλεύμενους παθολογικών κλινικών. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σημαντικά στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος. Η συνηθέστερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς με ασκίτη είναι η υπονατριαιμία. 50% των ασθενών με ασκίτη έχει  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ , ενώ 20-35% έχει  $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ <sup>(1,2)</sup>. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται, είτε σε αιμοδυναμικές αναπροσαρμογές, είτε στη φαρμακευτική αγωγή (διουρητικά), σχετιζόμενη με την κίρρωση και συνήθως συνοδεύονται και από μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία του ασθενούς. Η εμφάνιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών πυροδοτείται από την ρήξη της αντιρρόπησης, η οποία εκδηλώνεται με ασκίτη, ηπατονεφρικό σύνδρομο, κίρρωση ή εγκεφαλοπάθεια. Σε κάθε περίπτωση οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν προγνωστικό δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας<sup>(3)</sup>.

## 1. Νάτριο

### 1.1. Παθοφυσιολογία

Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κίρρωση και συνήθως παρουσιάζεται παράλληλα με την εμφάνιση του ασκίτη. Στην πορεία της κίρρωσης η παρουσία στη συστηματική κυκλοφορία PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) και DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) αυξάνει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ανοσιακών μηχανισμών και την επιπλέον παραγωγή προ-φλεγμονωδών μορίων και ελεύθερων ριζών οξυγόνου και *μονοξειδίου του αζώτου (NO)*. Αυτές οι διεργασίες συνεπάγο-

νται κυκλοφορική δυσπραγία και *εκσεσημασμένη σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή*, η οποία οδηγεί σε μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου του αίματος<sup>(4,5)</sup>. Αυτό οδηγεί σε υποάρδευση των σπειραμάτων και *ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) καθώς και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ παράλληλα αυξάνεται η έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)* από την οπίσθια υπόφυση. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν στην αυξημένη *επαναρρόφηση νατρίου* στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο με τη δράση της αλδοστερόνης και στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο όπου δρα η αγγειοτενσίνη-II, καθώς και στην *επαναρρόφηση ύδατος*, αποτέλεσμα της δράσης της ADH στους V2 υποδοχείς στα αθροιστικά σωληνάρια. Συνεπώς *αυξάνεται ο εξωκυττάριος όγκος ύδατος*, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία από αραίωση (*υπερογκαιμική υπονατριαιμία*) και τη δημιουργία ασκίτη<sup>(6)</sup>.

**Άλλα αίτια** Η υπονατριαιμία σ' έναν κίρρωτικό ασθενή μπορεί να οφείλεται και σε άλλα αίτια πέραν της αιμοδυναμικής διαταραχής. Αρχικά, πρέπει να αποκλειστεί η *ψευδοϋπονατριαιμία* που μπορεί να οφείλεται σε *υπεργλυκαιμία ή υπεργλαυκασφαιριναιμία*. Η παρουσία υπεργλυκαιμίας ή υπερπρωτεΐναιμίας προκαλεί μεταβολές στη συγκέντρωση του ύδατος και οδηγεί σε ψευδή μέτρηση υπονατριαιμίας ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο (indirect/direct ion-selective electrodes (ISE)). Επίσης, η υπεργλυκαιμία μέσω ωσμωτικής μετακίνησης ύδατος εξωκυττάρια προκαλεί πλασματική μείωση των επιπέδων νατρίου από αραίωση. Στην πρώτη περίπτωση η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι φυσιολογική, ενώ στη δεύτερη η υπονατριαιμία είναι υπέρτονη.

Η υπερπρωτεΐναιμία, ως αιτία ψευδοϋπονατριαιμίας, είναι αποτέλεσμα υπεργλαυκασφαιριναιμίας στα αρχικά στάδια της κίρρωσης και στη χρόνια ηπατίτιδα C, αλλά και στην αυτοάνοση ηπατίτιδα (αύξηση της IgG), στην πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (αύξηση IgM) και στην αλκοολική νόσο του ήπατος (αύξηση IgA).

Άλλη αιτία πλασματικής υπονατριαιμίας, σπανιότερα, μπορεί να είναι οι δυσλιπιδαιμίες, όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία στην κατάχρηση αλκοόλ, στον αρρύθμιστο διαβήτη και η υπερχοληστερολαιμία στη χρόνια χολόσταση, όπως και στην πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα. Αντίθετα, στην ηπατική ανεπάρκεια με υποαλβουμιναιμία, τα επίπεδα του νατρίου μπορεί να υπερεκτιμηθούν<sup>(1,3)</sup>.

Βέβαια, η αληθής υπονατριαιμία μπορεί να οφείλεται και σε άλλα αίτια ανεξάρτητα από την κίρρωση, όπως νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια

(μεταβολικό σύνδρομο-μη αλκοολική νόσος ήπατος), δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπο-υποφουσιμό, νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες νατρίου και ύδατος.

### **1.2. Εκτίμηση των συμπτωμάτων**

Η υπο-ωσμωτικότητα του πλάσματος στην ταχεία εγκατάσταση (<48 ωρών) υπονατριαιμίας οδηγεί σε ενδοκυττάρια μετακίνηση ύδατος και οίδημα των αστροκυττάρων του εγκεφάλου (εγκεφαλοπάθεια), ενώ σε σταδιακή εγκατάσταση (>48 ωρών) ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί (μυοϊνοσιτόλη), ώστε να πλησιάσει η ωσμωτικότητα του κυττάρου αυτή του πλάσματος. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους μέχρι και έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία και επιληπτικές κρίσεις και καρδιο-αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η συμπτωματολογία σχετίζεται άμεσα με την ταχύτητα εγκατάστασης της υπονατριαιμίας. Σε οξεία εγκατάσταση τα συμπτώματα είναι πιο θορυβώδη, ενώ σε χρόνιες περιπτώσεις πιο ήπια. Στην ηπατική ανεπάρκεια η αυξημένη συγκέντρωση αμμωνίας στα αστροκύτταρα προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας γλουταμίνης και κατ' επέκταση αυξημένη ενδοκυττάρια ωσμωτικότητα και οίδημα. Το αστροκύτταρο στην προσπάθειά του να μειώσει το οίδημα αποβάλλει ωσμωτικά δραστικές ουσίες όπως μυοϊνοσιτόλη και ταυρίνη. Επομένως ηπατική ανεπάρκεια τα αστροκύτταρα, λόγω των προαναφερθέντων αντιρροπιστικών μηχανισμών, χαρακτηρίζονται από ένδεια ενδοκυττάρια ωσμωλίων και χρόνιο οίδημα. Συνεπώς, μικρές σχετικά μειώσεις στο νάτριο του ορού μπορούν εύκολα να διαταράξουν τη λεπτή ισορροπία ρύθμισης της ενδοκυττάριας μετακίνησης ύδατος, γι' αυτό και η υπονατριαιμία δρα ως εκλυτικός παράγοντας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Επομένως σε συμπτωματικούς ασθενείς με κίρρωση και υπονατριαιμία πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο καταστάσεων και κατάλληλη αντιμετώπιση της με προσοχή, για αποφυγή του ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου<sup>(3,7)</sup>.

### **1.3. Εκτίμηση εξωκυττάρου όγκου και αντιμετώπιση**

Η εκτίμηση του εξωκυττάρου όγκου είναι απαραίτητη για την περαιτέρω αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας και μπορεί να γίνει, είτε κλινικά, είτε με τη

μέτρηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου ή ουρίας. Η υπογκαιμία είναι σπάνια στους κίρρωτικούς ασθενείς, οφείλεται σε νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες νατρίου και ύδατος και συνήθως επάγεται από τη χρήση διουρητικών της αγκύλης και λακτουλόζης αντίστοιχα. Σε τιμές νατρίου <120-125 mEq/L συστήνεται η προσωρινή διακοπή των διουρητικών και, αν κρίνεται απαραίτητη, η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με τη χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων ή/και αλβουμίνης<sup>(4)</sup>. Η ευογκαιμική υπονατρίαμια μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως ενδοκρινολογικές παθήσεις (υποθυρεοειδισμός, υπο-υποφυσισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια), φάρμακα και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH) και η αντιμετώπισή της απαιτεί την απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα, τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και στο SIADH τον περιορισμό της πρόσληψης νερού.

Το 90% των κίρρωτικών ασθενών με υπονατρίαμια έχει υπερογκαιμική υπότονη υπονατρίαμια<sup>(3)</sup>. Μελέτες έδειξαν ότι η υπονατρίαμια στην κίρρωση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας, ιδίως σε ασθενείς με MELD score (Model of End- Stage Liver Disease) <30 που είναι ενταγμένοι σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση<sup>(8)</sup>. Ακόμη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανθεκτικού ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου, λοιμώξεων και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας<sup>(9)</sup>. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% σε υπερογκαιμικούς ασθενείς δεν ενδείκνυται λόγω επίτασης του οιδήματος και του ασκίτη που προκαλεί. Παρόλα αυτά στη σπάνια περίπτωση βαριάς συμπτωματικής υπονατρίαμιας ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος, γίνεται σύσταση για χρήση υπέρτονου διαλύματος με αρχικό στόχο τη διόρθωση κατά 5 mEq/L την πρώτη ώρα και μετά μόλις 4-6 mEq/L το 24ωρο, λόγω αυξημένου κινδύνου ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου σ' αυτούς τους ασθενείς. Βελτίωση στη συγκέντρωση του νατρίου φαίνεται να προκαλεί *η ενδοφλέβια έγχυση αλβουμίνης* με λίγα όμως διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία. Τέλος, μία κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται στην υπονατρίαμια την σχετιζόμενη με έκκριση ADH είναι οι *βαπτάνες*, αποκλειστές δηλαδή των V2 υποδοχέων της ADH. Η αποτελεσματικότητά τους στη διόρθωση του νατρίου έχει αποδειχτεί σε πολλές μελέτες, όχι όμως και στη μείωση της θνητότητας<sup>(3,4)</sup>. Η ασφάλειά τους στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι υπό συζήτηση καθώς σε μακροχρόνια χορήγηση φαίνεται να αυξάνει τη θνητότητα, ενώ σε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη για τη χρήση της τολβαπτάνης στην πολυκυστική νόσο των νεφρών σημειώθηκε σοβαρή ηπατική βλάβη σε τρεις ασθενείς<sup>(10)</sup>.

Η υπερνατριαιμία στην κίρρωση είναι σπάνια (0,4% για  $\text{Na}^+ > 150 \text{ mEq/L}$ ) και οφείλεται συνήθως στη μειωμένη πρόσληψη νερού. Όπως ήδη αναφέρθηκε σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας, υπερπρωτεϊναιμίας και υπερλιπιδαιμίας το νάτριο υποεκτιμάται, επομένως η νορμονατριαιμία μπορεί να είναι ψευδής. Θεραπευτικά αρκεί η αναπλήρωση του υπολειπόμενου εξωκυττάριου όγκου.

## 2. Κάλιο

Οι διαταραχές του καλίου στην κίρρωση έχουν μελετηθεί λιγότερο. Σε μία προοπτική μελέτη 2.968 ασθενών, ο επιπολασμός της υποκαλιαιμίας άγγιζε το 20%, ενώ της υπερκαλιαιμίας το 12%<sup>(11)</sup>. Το κάλιο είναι ενδοκυττάριος ηλεκτρολύτης και η μέτρηση της συγκέντρωσής του στον ορό δεν είναι αντιπροσωπευτικός δείκτης των επιπέδων του. Σε μία μελέτη 225 ασθενών βρέθηκε απώλεια του ολικού καλίου του οργανισμού 32,6%, με κάλιο ορού  $4,24 \pm 0,76 \text{ mEq/L}$ , η οποία συσχετίστηκε με την σαρκοπενία, την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας και το βαθμό του ασκίτη, ενώ είναι ανεξάρτητη από το Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, τη διουρητική θεραπεία και την αιτιολογία της κίρρωσης<sup>(12)</sup>.

Υποκαλιαιμία σ' έναν κίρρωτικό ασθενή μπορεί να προκληθεί από δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και καλιούρηση, χρήση διουρητικών, ιδίως των δρώντων στην αγκύλη (φουροσεμίδη) και ενδοκυττάρια μετακίνηση καλίου σε έδαφος αναπνευστικής αλκάλωσης. Ακόμη, μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλά εμετικά επεισόδια, δίαιτα φτωχή σε κάλιο, καθώς και να διατηρείται λόγω υπομαγνησισμίας, ενώ έχει παρατηρηθεί μείωση του καλίου με τη χορήγηση τερλιπρεσίνης, φάρμακο που χορηγείται στην κίρρωση και το ήπατονεφρικό σύνδρομο. Η υποκαλιαιμία, όπως και η υπονατριαιμία, θεωρούνται εκλυτικοί παράγοντες της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, καθώς προκαλούν πτώση του pH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και αμμωνιογένεση. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται διόρθωση του καλίου λόγω αυξημένου κινδύνου αρρυθμιών σε έδαφος κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας. Παρόλα αυτά λόγω της σαρκοπενίας και της ηπατικής δυσπραγίας οι μηχανισμοί ρύθμισης της ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας μετακίνησης καλίου ανεπαρκούν, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο για υπερκαλιαιμία από υπερβολική διόρθωση, οπότε χρειάζεται προσοχή και βραδεία διόρθωση του καλίου<sup>(3,13,14)</sup>.

Σε πιο προχωρημένα στάδια κίρρωσης μπορεί να εμφανιστεί και υπερκαλιαιμία, συνήθως αποτέλεσμα νεφρικής ανεπάρκειας ή/και λήψης φαρμάκων όπως καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη), αλλά και οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επιπλέον, σπάνια μπορεί να είναι συνέπεια επινεφριδιακής ανεπάρκειας και σε τελικού σταδίου κίρρωση, μπορεί να οφείλεται σε αιμόλυση, οξέωση και ραβδομύλυση. Ακόμη λόγω διαταραχής των ρυθμιστικών μηχανισμών οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία ακόμη και με αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου<sup>(3,14)</sup>. Η υπερκαλιαιμία έχει συσχετιστεί ευθέως ανάλογα με την ουρία και την κρεατινίνη, ενώ αντιστρόφως ανάλογα με το νάτριο και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη θνητότητας (HR 1,3 CI 95% 1,11-1,57)<sup>(11)</sup>. Σε μία προοπτική μελέτη βρέθηκε πως το MELD score αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης υπερκαλιαιμίας για νοσηλευόμενους ασθενείς που λαμβάνουν αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II με HR 3,02 (p<0,001) για MELD score >20<sup>(15)</sup>.

### **3. Μαγνήσιο, ασβέστιο, φωσφόρος, χαλκός, ψευδάργυρος, σελήνιο**

Ένα 30% των ασθενών με αλκοολική κίρρωση έχει υπομαγνησισαιμία, κυρίως εξαιτίας απώλειας στα ούρα, αποτέλεσμα, είτε της διουρητικής αγωγής για τον ασκίτη, είτε της άμεσα τοξικής δράσης του αλκοόλ στα κύτταρα των σωληναρίων<sup>(3)</sup>. Η υπομαγνησισαιμία είναι πολλές φορές η αιτία ανθεκτικής υποκαλιαιμίας υπασβεστιαϊμίας, αλλά και υποφωσφαταιμίας, καθώς προκαλεί φωσφατουρία<sup>(16)</sup>. Το ασβέστιο στους ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ασκίτη μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλό λόγω της υποαλβουμιναιμίας, οπότε πρέπει να υπολογίζεται η αληθής τιμή του πριν την διόρθωσή του. Η απώλεια φωσφόρου στα νεφρικά σωληνάκια, η μειωμένη πρόσληψη με τη διατροφή και η ενδοκυττάρια μετακίνηση λόγω αλκάλωσης ή συνδρόμου επανασίτισης μπορεί να προκαλέσει υποφωσφαταιμία, ενώ υπερφωσφαταιμία παρατηρείται σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή κυτταρική λύση<sup>(14)</sup>. Σχετικά με τα υπόλοιπα ιχνοστοιχεία, σε μία μελέτη 150 ασθενών με κίρρωση, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα χαλκού στον ορό των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες, χωρίς στατιστικά σημαντική διακύμανση μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης, ενώ τα επίπεδα του ψευδάργυρου, του μαγνησίου και του σεληνίου ήταν ελαττωμένα και με αντίστροφη συσχέτιση με το βαθμό της κίρρωσης, βάσει το CTP score<sup>(17)</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει



ο ψευδάργυρος που φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, το χρόνο προθρομβίνης, την χολερυθρίνη, τον ασκίτη και την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, καθώς επίσης σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση. Κυρίως παρατηρείται σε αλκοολική κίρρωση, στην ηπατίτιδα C και σε χολοστατικά σύνδρομα<sup>(18)</sup>. Μελέτες σε ζώα υποστηρίζουν ότι η αναπλήρωσή του με συμπληρώματα βελτιώνει ορισμένες παραμέτρους, όπως τον εντερικό φραγμό, μειώνει την ενδοτοξιναιμία, την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και το οξειδωτικό στρες<sup>(19)</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with liver diseases: not just a cirrhosis-induced hemodynamic compromise. *Hepatol Int* 2016; 10(5): 762-772.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): 30-35.
3. Jiménez JV, Carrillo-Pérez DL, Rosado-Canto R, et al. Electrolyte and acid-base disturbances in endstage liver disease: A physiopathological approach. *Dig Dis Sci* 2017; 62(8): 1855-1871.
4. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; Apr 10. pii: S0168-8278(18)31966-4. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
5. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61(6):1385-1396.
6. Bernardi M, Santi L. Renal sodium retention in pre-ascitic cirrhosis: The more we know about the puzzle, the more it becomes intricate. *J Hepatol European Association for the Study of the Liver* 2010; 53(5): 790-792.
7. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126(10 Suppl 1): S1-S42.
8. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting List. *N Engl J Med*. 2008; 359(10): 1018-1026.
9. Sinha VK, Ko B. Hyponatremia in cirrhosis-pathogenesis, treatment, and prognostic significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(5): 361-367.

10. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2407-2418.
11. Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5): 988-994.
12. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 1999; 16(1): 36-48.
13. Ahya SN, José Soler M, Levitsky J, Battle D. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol* 2006; 26(6): 466-470.
14. Musso CG, Juarez R, Glasscock RJ. Water, electrolyte, acid-base, and trace elements alterations in cirrhotic patients. *Int Urol Nephrol* 2017; 50(1): 81-89.
15. Sheen SS, Park RW, Yoon D, Shin GT, Kim H, Park IW. The model for end-stage liver disease score is potentially a useful predictor of hyperkalemia occurrence among hospitalized angiotensin receptor blocker users. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(1): 48-54.
16. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte disturbances in patients with chronic alcohol-use disorder. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1368-1377.
17. Nangliya V, Sharma A, Yadav D, Sunder S, Nijhawan S, Mishra S. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease. *Biol Trace Elem Res* 2015; 165(1): 35-40.
18. Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, et al. Screening for zinc deficiency in Patients with cirrhosis: When should we start? *Dig Dis Sci* 2015; 60(10): 3130-3135.
19. Mohommad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(1): 8-20.

## Ερωτήσεις

### 1. Η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κίρρωση είναι:

- α) Η υπερογκαιμική υπότονη υπονατρίαμια;
- β) Η υποκαλιαιμία;
- γ) Η υπερκαλιαιμία;
- δ) Η υπομαγνησιαμια;

**2. Στην ηπατική ανεπάρκεια η αυξημένη συγκέντρωση αμμωνίας στα αστροκύτταρα προκαλεί:**

- α) *Αύξηση της ενδοκυττάριας γλουταμίνης και κατ' επέκταση αυξημένη ενδοκυττάρια ωσμωτικότητα και οίδημα, οπότε το αστροκύτταρο στην προσπάθειά του να μειώσει το οίδημα, αποβάλλει ωσμωτικά δραστικές ουσίες όπως μιοϊνοσιτόλη και ταυρίνη;*
- β) *Το αστροκύτταρο δεν επηρεάζεται σε κίρρωση του ήπατος;*
- γ) *Το αστροκύτταρο αυξάνει την περιεκτικότητά του σε μιοϊνοσιτόλη και ταυρίνη;*

**3. Επηρεάζει τα νάτριο του ορού η χορήγηση αλβουμίνης σε κίρρωτικό ασθενή;**

- α) *Ναι φαίνεται να προκαλεί βελτίωση του νατρίου;*
- β) *Όχι, δεν την επηρεάζει;*

**4. Η υποκαλιαιμία στον κίρρωτικό ασθενή μπορεί να προκληθεί;**

- α) *Από δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και καλιούρηση;*
- β) *Χρήση διουρητικών (κυρίως φουροσεμίδα);*
- γ) *Ενδοκυττάρια μετακίνηση καλίου σε έδαφος αναπνευστικής αλκάλωσης;*
- δ) *Όλα είναι σωστά;*
- ε) *Όλα είναι λάθος;*

**5. Η υποκαλιαιμία θεωρείται εκλυτικός παράγοντας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας διότι:**

- α) *Προκαλεί πτώση του pH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και αμμωνιογένεση;*
- β) *Προκαλούν αναπνευστική αλκάλωση;*
- γ) *Αυξάνουν την διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού;*

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. α
- 3. α
- 4. δ
- 5. α

# Νεφρική ρύθμιση ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου

*Κάρμεν Τασιοπούλου,  
Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογίας, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη*

## Περιεχόμενα

### 1. Ασβέστιο

- 1.1. Εισαγωγή
- 1.2. Επαναρρόφηση ασβεστίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ)
- 1.3. Επαναρρόφηση Ca στο παχύ ανιόν σκέλος της ακκύλης Henle (ΠΑΣ)
- 1.4. Επαναρρόφηση Ca στο άπω εσπειραμένο (ΑΕΣ) και στο αθροιστικό σωληνάριο (ΑΣ)
- 1.5. Παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική διαχείριση Ca

### 2. Φωσφόρος

- 2.1. Εισαγωγή
- 2.2. Ομοιόσταση
- 2.3. Διαιτητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου
- 2.4. Ορμονικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου
  - 2.4.1. Παραθορμόνη (PTH)
  - 2.4.2. Ο ρόλος του FGF23
  - 2.4.3. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου

### 3. Μαγνήσιο

- 3.1. Εισαγωγή
- 3.2. Ομοιόσταση Mg
- 3.3. Νεφρική διαχείριση Mg
- 3.4. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική διαχείριση Mg

### 4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το ασβέστιο (Ca), ο φώσφορος (Pi) και το μαγνήσιο (Mg) είναι πολυσθενή κατιόντα σημαντικά για βασικές κυτταρικές λειτουργίες
- Φυσιολογικά, η ομοιόσταση Ca, Pi και Mg διατηρείται μέσω της λεπτής ρύθμισης της νεφρικής αποβολής που ισούται με την καθαρή πρόσληψη
- Η νεφρική ρύθμιση των κατιόντων αυτών γίνεται σε διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου διαμέσου της σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής επαναρρόφησης ή/και απέκκρισης διαμέσου ποικίλων καναλιών, μεταφορέων και οδών και είναι καθοριστικός παράγοντας της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα
- Πάνω από το 95% του διηθούμενου Ca επαναρροφάται, το 60% παθητικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ)

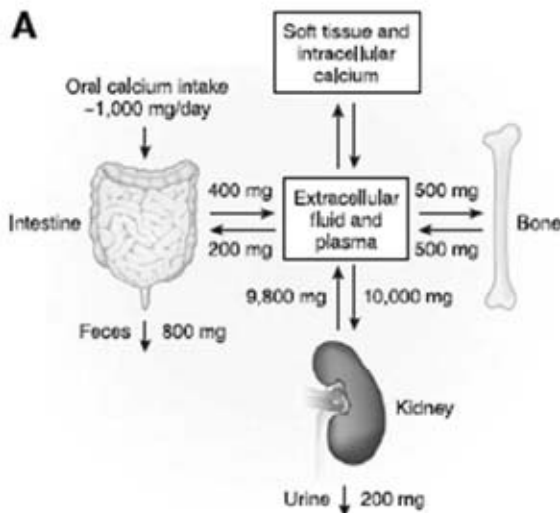
- Στο παχύ ανιόν σκέλος της ανγκύλης του Henle (ΠΑΣ) επαναρροφάται το 25% του Ca με διακυτταρική διάχυση, με συνδρομή της κλαουδίνης 16
- Ο υποδοχέας αίσθησης Ca (calcium sensing receptor- CaSR) στη βασικοπλάγια μεμβράνη του ΠΑΣ ανιχνεύει μεταβολές του ενδοκυττάριου Ca και αναστέλλει την επαναρόφηση ανεξάρτητα από την PTH και την 1,25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>
- Η λεπτή ρύθμιση Ca γίνεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ) αν και σ' αυτό το τμήμα επαναρροφάται μόνο το 15% του Ca. Σ' αυτό το σημείο η μεταφορά είναι ενεργητική, με τους ειδικούς διαύλους Ca TRVP5 και TRVP6 να δρουν ως πύλη εισόδου του Ca, την καλβιδίνη D<sub>28X</sub> να παραδίδει το Ca στο κυτταρόπλασμα, το Na<sup>+</sup>/Ca αντιμεταφορέα (NCX1) και την Ca-ATPάση στη βασικοπλάγια μεμβράνη να λειτούργούν ως μηχανισμοί εξόδου
- Η PTH, η 1,25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>, οι διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και τα διουρητικά επιδρούν πάνω σ' αυτούς τους διαύλους Ca
- Πρόσφατα έχει αναγνωριστεί και η δράση της klotho και του FGF23 στη νεφρική ρύθμιση του Ca
- Πάνω από το 85% του διηθούμενου Pi επαναρροφάται στο ΕΕΣ με διαδικασία συμμεταφοράς με Na<sup>+</sup>
- Υπάρχουν τρεις υποομάδες συμμεταφορέων Na<sup>+</sup>-Pi, που ονομάζονται τύπου I, τύπου II και τύπου III
- Οι τύπου II περιλαμβάνουν τρεις ισομορφές, τύπου IIa, τύπου IIb (στο έντερο) και τύπου IIc. Ο τύπου IIa είναι ο κυρίαρχος μεταφορέας στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων του ΕΕΣ στον αυλό του σωληναρίου
- Πρωταρχικό ρόλο στη νεφρική ρύθμιση του Pi έχουν η PTH, η 1,25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub> και ο FGF23
- Ο κύριος ρόλος του FGF23 είναι η προστασία του οργανισμού από την υπερφωσφαταιμία
- Για την ενεργοποίηση και τη δράση του FGF23 είναι απαραίτητη η παρουσία της μεμβρανικής πρωτεΐνης klotho
- Το Mg επαναρροφάται σε ποσοστό 10-25% στο ΕΕΣ παθητικά διαμέσου παρακυττάριων διασημάτων. Το μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 70%) επαναρροφάται στο ΠΑΣ μέσω της παρακυττάριας οδού, με κύρια δύναμη την κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού. Οι κλαουδίνες 16 και 19 που βρίσκονται στην παρακυττάρια περιοχή σχηματίζουν εκλεκτική για κατόντα σφιχτή σύνδεση, η οποία ευνοεί την επαναρόφηση Mg
- Στο ΑΕΣ επαναρροφάται περίπου το 10% του Mg με ενεργητική μεταφορά
- Η νεφρική ομοίωση του Mg επηρεάζεται από παράγοντες όπως έξωκυττάριας όγκος, συγκέντρωση Mg στο πλάσμα, διουρητικά, ορμόνες κ.ά

## 1. Ασβέστιο

### 1.1. Εισαγωγή

Η συνολική ποσότητα ασβεστίου (Ca) στον ενήλικα είναι περίπου 1.000 με 1.200 mg, από την οποία το 99% βρίσκεται στο σκελετό. Μολονότι λι-

γότερο από 1% του Ca βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, η διατήρηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης εντός στενών ορίων (8,5-10,5 mg/dl) είναι πολύ σημαντική για την ομοιόστασή του. Η μετακίνηση του Ca μεταξύ του λεπτού εντέρου που είναι η θέση απορρόφησης, του σκελετού που είναι η κύρια θέση αποθήκευσης και του νεφρού που είναι βασικό όργανο ρύθμισης της ομοιόστασής του, βρίσκεται υπό τον στενό έλεγχο πολλαπλών μηχανισμών μεταφοράς, ορμονών και διασυνδεδεμένων μηχανισμών feedback. Με την πρόσληψη 1.000 mg Ca με την δίαιτα, περίπου 800 mg αποβάλλονται στα κόπρανα (600 mg από την τροφή και 200 mg ενδογενές) και 200 mg στα ούρα (Εικ. 1).

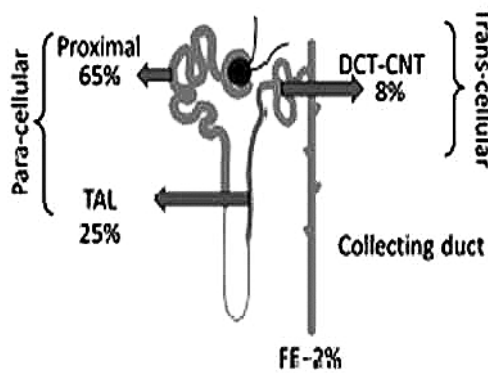


**Εικόνα 1:** Η ομοιόσταση του Ca στον οργανισμό (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

Στο πλάσμα, περίπου το 45-50% του Ca βρίσκεται συνδεδεμένο με λευκώματα (75-90% με λευκωματίνη και 5-10% με σφαιρίνες), το 10% συνδέεται με διάφορα ανιόντα (κιτρικά, φωσφορικά, γαλακτικά, διπτανθρακικά), σχηματίζοντας σύμπλοκα, ενώ το υπόλοιπο περίπου 45-50% είναι ελεύθερο (ιονισμένο) και είναι αυτό που διηθείται στα σπειράματα, όπως και αυτό που είναι συνδεδεμένο με τα παραπάνω ανιόντα. Η συγκέντρωση του ιονισμένου Ca εξαρτάται από το pH του πλάσματος και τα επίπεδα πρωτεϊνών.

Στο νεφρό η μόνη πηγή Ca που φτάνει στο σωληνάριο είναι αυτή του

διηθούμενου Ca που περιλαμβάνει το ιονισμένο Ca και το συνδεδεμένο με ανιόντα. Δεν υπάρχει έκκριση ή παλίνδρομη μεταφορά Ca στα σωληνάρια, οπότε το φορτίο του διηθούμενου Ca είναι η μοναδική πηγή του που φτάνει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ). Κατά μήκος του σωληναρίου υπάρχουν σύνθετοι διεπιθηλιακοί μηχανισμοί μεταφοράς που επιτρέπουν την στενά ελεγχόμενη επαναρρόφηση του ~98% του διηθούμενου Ca (Εικ. 2).



**Εικόνα 2:** Νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου. Περίπου το 98% επαναρροφάται κατά μήκος του νεφρώνα, παρακυτταρικά στο ΕΕΣ και παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (ΠΑΣ) και διακυτταρικά στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ) και τα συνδετικά σωληνάρια (ΣΣ). Στο αθροιστικό σωληνάριο δεν υπάρχουν ενδείξεις επαναρρόφησης ασβεστίου έτσι αυτό το τμήμα εξαρτάται από το φορτίο ασβεστίου που φτάνει και από την ικανότητα άμυνας έναντι της καθίζησης ασβεστίου μέσω της αραίωσης και οξινοποίησης των ούρων (*J Physiol Renal Physiol* 2016; 310; F1337-F1350)

Σε συγκεκριμένες καταστάσεις το σύστημα επαναρρόφησης του σωληναρίου μπορεί να κορεστεί από το πολύ αυξημένο διηθούμενο φορτίο, όπως συμβαίνει στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και στη δηλητηρίαση με βιταμίνη D. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο μηχανισμός επαναρρόφησης διεγείρεται στο μέγιστο βαθμό, όμως δεν μπορεί να αντισταθμίσει το φορτίο του διηθούμενου Ca, με αποτέλεσμα την υπερασβεστιουρία.

Υπάρχουν δύο κύριες οδοί μεταφοράς Ca κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου, η παρακυτταρική και η διακυτταρική (Εικ. 2). Η παρακυτταρική οδός εξαρτάται από ηλεκτροχημικές κλίσεις και ρυθμίζεται από εξειδικευμένες παρακυτταρικές πρωτεΐνες που ονομάζονται κλαουδίνες. Στην διακυτταρική οδό συμμετέχουν οι σφιχτές συνδέσεις και η μεταφορά γίνεται σε τρία βήματα, είσοδο από την κυτταρική κορυφή, διακυτταροπλασματική μεταφορά και εξώθηση από την βασικοπλάγια μεμβράνη. Η κινητήρια δύ-

ναμη είναι οι βασικοπλάγιες Ca ή Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσες.

## **1.2. Επαναρρόφηση ασβεστίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ)**

Το ΕΕΣ επαναρροφά το 60-70% του διηθούμενου ασβεστίου (Εικ. 2). Η μεγαλύτερη ποσότητά του επαναρροφάται με παθητικό, παρακυτταρικό μηχανισμό ανεξάρτητο από ορμόνες, διαμέσου του σημαντικά διαπερατού επιθηλίου του ΕΕΣ (Εικ. 3Α). Οι μηχανισμοί επαναρρόφησης στο ΕΕΣ είναι σύνθετοι λόγω της ποικιλόμορφης αρχιτεκτονικής του ΕΕΣ που περιλαμβάνει ένα αρχικό εσπειραμένο τμήμα, όπου υπάρχει αρνητική αυλική διεπιθηλιακή διαφορά δυναμικού, ενώ στο υπόλοιπο τμήμα του σωληναρίου υπάρχει θετική διαφορά δυναμικού<sup>(1)</sup>. Η διαπερατότητα του Ca στο ΕΕΣ είναι γενικά αυξημένη, όμως ο λόγος συγκέντρωσης Ca στο σωληναριακό υγρό δια την συγκέντρωση του διηθούμενου Ca στο πλάσμα (TF/P) αυξάνει ελαφρά προς το τέλος του ΕΕΣ, πιθανά λόγω μειωμένης παρακυτταρικής μεταφοράς, συγκριτικά με το ύδωρ ή λόγω δημιουργίας συμπλόκων στον αυλό.

Η παθητική μεταφορά είναι στενά συνδεδεμένη με τη μεταφορά Na<sup>+</sup>, ύδατος, διπτανθρακικών, Cl<sup>-</sup> και K<sup>+</sup><sup>(2,3)</sup>.

Παρά το σχετικά διαπερατό επιθήλιο, στις σφιχτές συνδέσεις, υπάρχει μία ομάδα πρωτεϊνών που ονομάζονται κλαουδίνες, που εκφράζονται στο ΕΕΣ. Αυτές που έχουν μελετηθεί εκτενώς τελευταία<sup>(4)</sup> παίζουν ρόλο κλειδί στην παρακυτταρική μεταφορά Ca. Μπορεί να κατηγοριοποιηθούν βάσει της εκλεκτικότητας για ανιόντα ή κατιόντα ή την ικανότητα σχηματισμού πόρων ή φραγμών. Οι κλαουδίνες 2, 10a και 17, που σχηματίζουν κυρίως πόρους, έχουν αναγνωριστεί στο ΕΕΣ<sup>(4)</sup>. Φαίνεται ότι οι κλαουδίνες που σχηματίζουν πόρους συμμετέχουν στην ομοίωση του Ca, καθώς έχει βρεθεί ότι ποντικοί με διαγραφή του γονιδίου της κλαουδίνης 2 (CLDN2) εμφανίζουν μειωμένη επαναρρόφηση υγρών σε παρασκευασμένα σωληνάρια<sup>(5)</sup>. Οι πόροι που σχηματίζει η κλαουδίνη 2 σε καλλιέργιες σωληναριακών κυττάρων είναι εκλεκτικοί<sup>(6)</sup> για τα κατιόντα και αναγκάζουν το Na<sup>+</sup> και το Ca να ανταγωνιστούν για την επαναρρόφησή τους<sup>(7)</sup>.

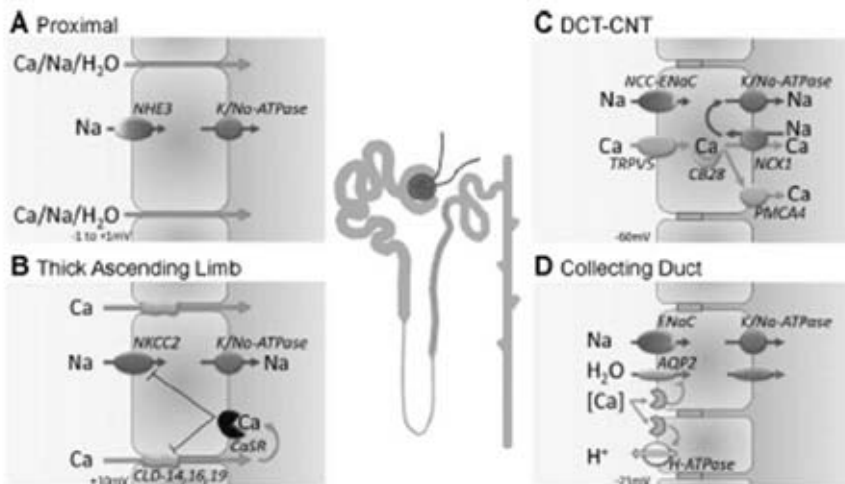
Η μεταφορά Ca στο ΕΕΣ δεν είναι αποκλειστικά παθητική. Ένα ποσοστό 20-30% του διηθούμενου Ca στο ΕΕΣ έχει βρεθεί να επαναρροφάται ενεργητικά στο ευθύ τμήμα του (pars recta)<sup>(8)</sup>. Τα μόρια που συμμετέχουν



σ' αυτή τη μεταφορά δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, αν και θεωρείται ότι συμβάλλουν κυρίως στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση με την διαμεσο-λάβηση του Ca παρά στην επαναρρόφηση Ca<sup>(9)</sup>.

Μία βασική λειτουργία του ΕΕΣ είναι η επαναρρόφηση των διπτανθρακικών. Ο κύριος μεταφορέας που ευθύνεται για την έκκριση H<sup>+</sup> στον αυλό είναι ο Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> αντιμεταφορέας (NHE3)<sup>(10)</sup>. Ο ρόλος του NHE3 στην επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> και του Ca φαίνεται από το γεγονός ότι η αφαίρεση του γονιδίου του NHE3 στους ποντικούς, συνοδεύεται όχι μόνο από διαταραχή της επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> και των διπτανθρακικών, αλλά και από υπερασβεστιουρία και οστεοπενία<sup>(11)</sup>. Η δράση και η έκφραση του NHE3 αναστέλλεται από την PTH, υποστηρίζοντας την ύπαρξη ενός πιθανού έμμεσου ρόλου του NHE3 στη νεφρική διαχείριση του Ca<sup>(12)</sup>.

Εκτός από την άμεση συμμετοχή στη μεταφορά Ca τα κύτταρα του ΕΕΣ εκφράζουν το ένζυμο 1α-υδροξυλάση που συμμετέχει στο μεταβολισμό της βιταμίνης D.



**Εικόνα 3:** Επαναρρόφηση Ca ανά τμήμα του νεφρικού σωληναρίου (*J Physiol Renal Physiol* 2016; 310; F1337-F1350)

### 1.3. Επαναρρόφηση Ca στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle (ΠΑΣ)

Ενώ το λεπτό κατιόν και το λεπτό ανιόν σκέλος έχουν πολύ μικρή διαπερατότητα για το Ca, στο παχύ ανιόν σκέλος (ΠΑΣ) επαναρροφάται

περίπου το 25% του διηθούμενου Ca (Εικ. 2). Η επαναρρόφηση γίνεται από την παρακυττάρια οδό και είναι επίσης στενά συνδεδεμένη με την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup>. Η σημαντικότερη διαδικασία μεταφοράς στο ΠΑΣ είναι η επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup> από τον Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-συμμεταφορέα τύπου 2 (NKCC2) (Εικ. 3B). Ο μεταφορέας NCCK2 και τα ειδικά κανάλια K<sup>+</sup> του έξω μυελού (ROMK) δημιουργούν τη δύναμη για την παρακυττάρια μεταφορά κατιόντων (Εικ. 3B). Ενώ η επαναρρόφηση NaCl διαμέσου του NKCC2 είναι ηλεκτρικά ουδέτερη (μεταφέρονται ένα Na<sup>+</sup>, ένα K<sup>+</sup> και δύο Cl<sup>-</sup> από τον αυλό στο κύτταρο), το K<sup>+</sup> στην κορυφή είναι αυτό που περιορίζει αυτή την διαδικασία, αφού μέσα από τους ειδικούς διαύλους ROMK επανεισέρχεται στον αυλό. Το Na<sup>+</sup> και το Cl<sup>-</sup> μεταφέρονται στο αίμα διαμέσου της βασικοπλάγιας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης και των διαύλων Cl<sup>-</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι η δημιουργία ενός θετικού ηλεκτρικού δυναμικού, το οποίο καθοδηγεί την μη εκλεκτική επαναρρόφηση Ca διαμέσου της παρακυττάριας οδού. Η σημασία του NCCK2 και του θετικού δυναμικού εντός του αυλού επισημαίνεται από τις μεταλλάξεις γονιδίων των NKCC2<sup>(13)</sup> και ROMK<sup>(14)</sup> που προκαλούν το σύνδρομο Bartter τύπου 1 και 2, αντίστοιχα. Το σύνδρομο Bartter χαρακτηρίζεται από απώλεια άλατος, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και υπερασβεστιουρία. Στον άνθρωπο, όπως και σε πειραματικά μοντέλα η αποδιοργάνωση των NKCC2 και ROMK προκαλεί πολυουρία και υπερασβεστιουρία<sup>(15)</sup>. Τα παραπάνω στοιχεία ενισχύουν το ρόλο της επαναρρόφησης Na<sup>+</sup>, του K<sup>+</sup> και του Cl<sup>-</sup> στην παρακυτταρική επαναρρόφηση Ca.

Η παρακυτταρική μεταφορά Ca στο ΠΑΣ διευκολύνεται από τις κλαουδίνες 10 και 16, οι οποίες είναι εκλεκτικές για τα κατιόντα και σχηματίζουν πόρους και από την κλαουδίνη 19 που μπλοκάρει τα ανιόντα<sup>(4)</sup>. Οι κλαουδίνες 16 και 19 σχηματίζουν έναν παρακυτταρικό πόρο διαπερατό για το Ca στο ΠΑΣ<sup>(16)</sup>. Η κλαουδίνη 16 είναι αυτή που μελετήθηκε περισσότερο. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου της κλαουδίνης 16 προκαλούν το σπάνιο σύνδρομο της οικογενούς υπομαγνησισαιμίας με υπερασβεστιουρία<sup>(17)</sup> που αργότερα μετονομάστηκε σε οικογενή υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση (FHNC) με ενδονεφρικές εναποθέσεις αλάτων που οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η μεταφορά Ca στο ΠΑΣ επηρεάζεται επίσης από τον υποδοχέα-αισθητήρα Ca (calcium sensing receptor, CaSR), ο οποίος εντοπίζεται στην βασικοπλάγια μεμβράνη. Ο CaSR ανήκει στους υποδοχείς τους συνδεδεμένους

με την πρωτεΐνη G και καταστέλλει την έκκριση PTH, ανιχνεύοντας υψηλά επίπεδα Ca στους παραθυρεοειδείς αδένες, ενώ στο νεφρό εκφράζεται κυρίως στο ΠΑΣ<sup>(18)</sup>. Το CaSR ρυθμίζει κυρίως την παρακυττάρια οδό επαναρρόφησης. Οι Loury και συν. σε μία μελέτη έδειξαν ότι η αδρανοποίηση του CaSR δεν επηρέασε την επαναρρόφηση NaCl ή την ηλεκτροδυναμική διαφορά, αλλά αύξησε την διαπερατότητα στο Ca από την παρακυττάρια οδό<sup>(19)</sup>. Η σημασία του CaSR στη διαχείριση Ca ενισχύθηκε από το γεγονός ότι μεταλλάξεις του έχουν επιπτώσεις στην ομοίωση του Ca. Για παράδειγμα, η FHHNC είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης που αδρανοποιεί το CaSR, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα Ca στο πλάσμα, χωρίς καταστολή της PTH<sup>(20)</sup>. Φαίνεται ότι υπάρχει σαφής διαχωρισμός του ρόλου του νεφρικού CaSR στην ομοίωση του Ca, ανεξαρτητα από την συστηματική δράση της PTH.

Ο CaSR μπορεί να τροποποιείται απευθείας από αγωνιστές όπως η σινακαλσέτη<sup>(21)</sup> ή από ανταγωνιστές, προκαλώντας υπασβεσταιμία ή υπερασβεσταιμία αντίστοιχα.

#### **1.4. Επαναρρόφηση Ca στο άπω εσπειραμένο (ΑΕΣ) και στο αθροιστικό σωληνάριο (ΑΣ)**

Αν και μόνο το 10-15% του διηθούμενου Ca επαναρροφάται στο ΑΕΣ και στο ΑΣ αυτές είναι οι θέσεις όπου γίνεται η λεπτή ρύθμιση της απέκκρισης Ca, ενώ αποτελούν την κύρια θέση δράσης της PTH και της 1,25-υδροξυβιταμίνης D<sub>3</sub>. Στο ΑΕΣ και ΑΣ ο αυλός έχει αρνητικό δυναμικό (Εικ. 3C,D) και η συγκέντρωση Ca στον αυλό είναι χαμηλότερη από εκείνη του πλάσματος. Έτσι, πρέπει να υπάρχει ενεργητικός μηχανισμός μεταφοράς απέναντι στη διαφορά δυναμικού και συγκέντρωσης. Ο κύριος μηχανισμός μεταφοράς είναι ο διακυτταρικός. Η διακυτταρική μεταφορά γίνεται σε τρία βήματα:

- με είσοδο Ca διαμέσου ειδικών διαύλων Ca (TRPV5, TRPV6) στην κορυφή της μεμβράνης,
- με σύνδεση του Ca με την συνδετική πρωτεΐνη του Ca την καλβιδίνη και διάχυση στο κυτταρόπλασμα χωρίς σημαντική μεταβολή του ενδοκυττάριου Ca και
- με εξώθηση του Ca διαμέσου μιας ειδικής Ca-ΑΤΡάσης (PMCA1b) και ενός Na<sup>+</sup>/Ca αντιμεταφορέα (NCX1) στη βασικοπλάγια μεμβράνη (Εικ 3C).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για επαναρρόφηση Ca στα ΑΣ αν και οι ειδικοί διάλυοι TRPV6 εκφράζονται σ' αυτό το τμήμα.

Οι ειδικοί διάλυοι TRVP5 και TRPV6 είναι ενεργείς σε χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca και είναι αποκλειστικά εκλεκτοί για το Ca<sup>(22)</sup>. Το TRPV5 εκφράζεται αποκλειστικά στο νεφρό στα ΑΕΣ και ΑΣ<sup>(23)</sup>. Το TRVP6 βρίσκεται κυρίως στο έντερο αν και έχει εντοπιστεί και στο ΑΕΣ και ΑΣ στο νεφρό<sup>(24)</sup>.

Η σημασία του TRVP5 στην επαναρρόφηση του Ca ενισχύεται από το γεγονός ότι η εξουδετέρωση του γονιδίου του TRVP5 σε ποντικούς, οδηγεί σε σημαντική υπερασβεστιουρία, με χαμηλή οστική πυκνότητα, χωρίς υπασβεστιαϊμία χάρη στην αντιρροπιστική αύξηση της 1,25-υδροξυβιταμίνης D<sub>3</sub><sup>(25)</sup>. Αν και οι εξουδετερωμένοι για τα TRVP5 και TRVP6 ποντικοί εμφάνισαν σημαντική υπερασβεστιουρία και οστική νόσο, δεν έχει βρεθεί μεταλλάξη του γονιδίου στον άνθρωπο. Έως τώρα είναι γνωστό ότι το TRVP5 είναι η κύρια είσοδος του Ca στα κύτταρα του ΑΕΣ και ΑΣ και το TRPV6 συμμετέχει στην επαναρρόφηση του Ca στο ΑΣ.

Η καλβιδίνη είναι μία πρωτεΐνη δέσμευσης Ca που συμμετέχει στην διακυτταρική διάχυση του Ca, καθώς και ρυθμιστής του κυτταροπλάσματικού Ca, με σκοπό την διατήρηση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca. Η ισομορφή της D<sub>28x</sub> εκφράζεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του ΑΕΣ και των θεμελίων κυττάρων του ΑΣ, συνυπάρχει με τα TRVP5 και NCX1 στα ίδια κύτταρα και ρυθμίζεται από τους ίδιους παράγοντες όπως η 1,25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>, η οξεοβασική ισορροπία και η φουροσεμίδη. Έτσι, φαίνεται ότι η καλβιδίνη δεν είναι μόνο ένας κυτταροπλάσματικός μεταφορέας Ca, αλλά είναι σημαντικός ρυθμιστής της δραστηριότητας του διαλύου TRPV5<sup>(26)</sup>.

Οι NCX1 και PMCA1 εκφράζονται στη βασικοπλάγια μεμβράνη των ΑΕΣ και ΑΣ και λειτουργούν ως θέση εξόδου για το Ca που επαναρροφάται προς το αιματικό διαμέρισμα. Εφόσον η διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού και συγκέντρωσης του Ca στο ΑΕΣ και ΑΣ δεν ευνοούν την επαναρρόφηση Ca, απαιτείται ένας ενεργητικός μηχανισμός. Το NCX1 είναι ένας ενεργός μεταφορέας που δημιουργείται από τη δράση της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης για την αντιμεταφορά Ca<sup>(27)</sup>. Η PMCA1 είναι μία ενεργός αντλία Ca που δρα κυρίως στο ΑΕΣ<sup>(27)</sup>. Τόσο το NCX1, όσο και η PMCA1 ρυθμίζονται από την PTH, την καλσιτονίνη και την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub> στον άπω νεφρώνα.

Φαίνεται ότι η επαναρρόφηση Ca στο ΑΣ είναι ποσοτικά ασήμαντη αν

και εδώ εκφράζεται το TRVP6. Το γεγονός αυτό καθιστά το τμήμα αυτό επιρρεπές στην ποσότητα Ca που φτάνει εδώ. Το ΑΣ αποτελεί το τμήμα συμπίκνωσης των ούρων, όπου το ύδωρ επανααρροφάται υπό τη δράση της ADH (Εικ. 3D), έτσι η συγκέντρωση Ca στον αυλό αυξάνεται και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καθίζησης αλάτων ασβεστίου. Έχουν βρεθεί δύο προστατευτικοί μηχανισμοί απέναντι στην καθίζηση, η οξινοποίηση και η αραίωση των ούρων. Η υπερασβεστιουρία προκαλεί οξινοποίηση των ούρων με άγνωστο μηχανισμό. Έχει υποθεί ότι η ανίχνευση Ca μπορεί να παρέμβει μέσω ενός υποδοχέα ή ισοδύναμων πρωτεϊνών στην οξινοποίηση και στην αραίωση<sup>(28)</sup>. Στον άνθρωπο δεν έχει προσδιοριστεί ωστόσο μηχανισμός αραίωσης των ούρων σε καταστάσεις υπερασβεστιουρίας.

### 1.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική διαχείριση Ca

**PTH** Η PTH είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης Ca που αυξάνει την επαναρρόφησή του με τρεις μηχανισμούς:

- διέγερσης της οστικής απορρόφησης,
- αύξησης της εντερικής απορρόφησης Ca και Pi και
- προαγωγή της υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D<sub>3</sub> στην ενεργή της μορφή, δηλαδή την 1,25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>, που τελικά αυξάνει την ενεργητική επαναρρόφηση του Ca.

Στο ΠΑΣ συνδέεται με τον υποδοχέα του και αυξάνει τη δράση του Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> συμμεταφορέα, δημιουργώντας θετική κλίση δυναμικού.

Στο ΑΕΣ η PTH επηρεάζει τη μεταφορά Ca με τρεις μηχανισμούς:

- διαμέσου του TRVP5 αυξάνοντας την δραστηριότητά του,
- με αύξηση της δραστηριότητας της καλβιδίνης D<sub>28κ</sub> και
- με ενεργοποίηση των αντιμεταφορέα Na<sup>+</sup>/Ca στη βασικοπλάγια μεμβράνη, αυξάνοντας έτσι την επαναρρόφηση Ca στο τμήμα αυτό.

Η PTH δεν δρά στο ΕΕΣ.

**Klotho** Η πρωτεΐνη klotho, γνωστή αρχικά ως το γονίδιο της αντιγήρανσης, αν και είναι κυρίως μεμβρανική, βρίσκεται επίσης σε αφθονία και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στα ούρα. Η klotho φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη νεφρική διαχείριση του Ca και του Pi, καθώς εκφράζεται σημαντικά στους νεφρούς. Το τμήμα του α-K1 εκφράζεται μαζί με το TRVP5, το NCX1 και την καλβιδίνη D<sub>28κ</sub> στους νεφρούς<sup>(29)</sup> και στους παραθυρεοειδείς αδένες.

Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η κλοθο παίζει ρόλο στο μεταβολισμό του Ca, τόσο στους παραθυρεοειδείς, όσο και στο νεφρό, ωστόσο οι μηχανισμοί δράσης δεν είναι σαφείς. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση της δράσης της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  από το  $\alpha\text{-K1}$  αυξάνει την επαναρρόφηση Ca στο νεφρό και την απελευθέρωση PTH στους παραθυρεοειδείς<sup>(30)</sup>. Επιπρόσθετα, η κλοθο αλληλεπιδρά με τον FGF23. Το σύμπλεγμα κλοθο-FGF23 έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική παραγωγή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης  $\text{D}_3$ <sup>(30)</sup>.

**Βιταμίνη D** Τα σωληναριακά κύτταρα στο νεφρό περιέχουν δύο σημαντικά ένζυμα, την 1 $\alpha$ -υδροξυλάση που μετατρέπει την 25-υδροξυβιταμίνη  $\text{D}_3$  ή καλσιδιόλη στην ενεργή της μορφή, 1,25-διυδροξυβιταμίνη  $\text{D}_3$ , καθώς και την 24 $\alpha$ -υδροξυλάση που την μετατρέπει σε έναν αδρανή μεταβολίτη, την 24,25-διυδροξυβιταμίνη  $\text{D}_3$ . Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη  $\text{D}_3$  εισέρχεται στην κυκλοφορία και μεταφέρεται στο λεπτό έντερο, όπου αυξάνει την επαναρρόφηση Ca. Ο ρόλος της διυδροξυβιταμίνης  $\text{D}_3$  στο νεφρό είναι ουσιαστικά ένας στενός έλεγχος της ίδιας της ομοιόστασής της, μέσω καταστολής της 1 $\alpha$ -υδροξυλάσης και διέγερσης της 24-υδροξυλάσης. Για το σκοπό αυτό είναι σημαντική η ύπαρξη ενός άθικτου συστήματος υποδοχέων της 1,25-διυδροξυβιταμίνης  $\text{D}_3$ <sup>(31)</sup>. Φαίνεται ότι ο άμεσος ρόλος της στην επαναρρόφηση Ca είναι μικρός και περιορίζεται στη διέγερση των τοπικών CaSR και ίσως των επιθηλιακών διαύλων Ca<sup>(32)</sup>.

**Επίπεδα Ca στο πλάσμα** Η υπερασβεστιαμία συνδέεται με αυξημένη αποβολή του Ca στα ούρα, ως αποτέλεσμα της αυξημένης διηθούμενης ποσότητας και μειωμένης σωληναριακής επαναρρόφησης. Αν και η υπερασβεστιαμία μπορεί να μειώσει τον GFR λόγω νεφρικής αγγειοσύσπασης, που τείνει να αντισταθμίσει την αυξημένη διηθούμενη ποσότητα, προκαλεί παράλληλα μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης Ca, διαμέσου των εξαρτώμενων ή όχι από την PTH δράσεων. Η υπασβεστιαμία μειώνει τη νεφρική απέκκριση Ca αυξάνοντας την σωληναριακή επαναρρόφηση του<sup>(33)</sup>.

**Εξωκυττάριος όγκος** Η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου συνοδεύεται από αύξηση της απέκκρισης  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και Ca ενώ η μείωσή του έχει αντίθετα αποτελέσματα. Οι μηχανισμοί σχετίζονται με την επίδραση της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου στην επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ <sup>(33)</sup>.

**Οξεοβασική ισορροπία** Η οξεία και η χρόνια μεταβολική οξέωση αυξάνουν την απέκκριση Ca ανεξάρτητα από τη δράση της PTH. Η υπερασβεστιαμιοφιλία οφείλεται στην κινητοποίηση Ca από τα ρυθμιστικά συστήματα

των οστών. Από την άλλη η χρόνια μεταβολική οξέωση έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί υπερασβεστιουρία, η οποία συνοδεύεται από μειωμένη νεφρική έκφραση των TRVP5 και καλβιδίνης  $D_{28x}$ , ενώ η χρόνια μεταβολική αλκάλωση έχει αντίθετα αποτελέσματα<sup>(35)</sup>. Η νεφρασβέστωση και η νεφρολιθίαση που παρατηρούνται στη νεφροσωληναριακή οξέωση θα μπορούσαν να εξηγηθούν και από τη μείωση της έκφρασης των διαύλων Ca από την οξέωση.

**Διουρητικά** Τα διουρητικά της αγκύλης τύπου φουροσεμίδης μειώνουν την επαναρρόφηση Ca, ως αποτέλεσμα της καταστολής της λειτουργίας του NKCC2 μεταφορέα στο ΠΑΣ, μειώνοντας έτσι το θετικό δυναμικό του αυλού. Έχει βρεθεί επίσης ότι η φουροσεμίδη αυξάνει τα επίπεδα mRNA των TRVP5, TRVP6 και καλβιδίνης  $D_{28x}$  στο ΑΕΣ<sup>(35)</sup>. Η αντίθεση ανάμεσα στην υπερασβεστιουρία και την αύξηση των διαύλων μεταφοράς Ca, μπορεί να εξηγηθεί από την απάντηση στην αυξημένη προσφορά Ca στο ΑΕΣ και ΑΣ και αντισταθμιστική προσαρμογή των τμημάτων αυτών<sup>(35)</sup>.

Τα θειαζιδικά διουρητικά, που δρουν στον άπρω νεφρώνα συνδέονται με υπασβεστιουρία. Δύο μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτή τη δράση τους:

- η αυξημένη επαναρρόφηση  $Na^+$  και ύδατος από το ΕΕΣ λόγω υπογκαιμίας και
- η αυξημένη επαναρρόφηση Ca στο άπρω σωληνάριο στη θέση που είναι ευαίσθητη στις θειαζίδες στο ΑΕΣ<sup>(33)</sup>.

## 2. Φωσφόρος

### 2.1. Εισαγωγή

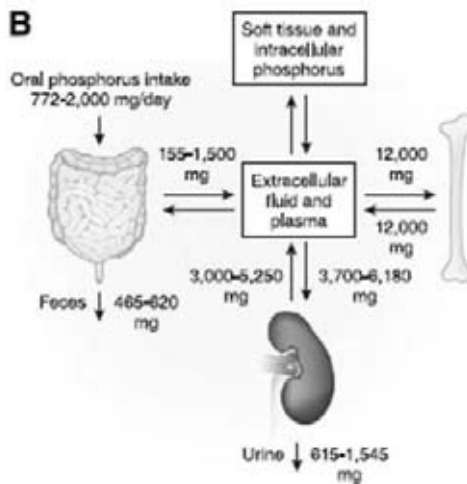
Η ολική ποσότητα του φωσφόρου (Pi) που περιέχεται στον οργανισμό ενός μέσου ενήλικα είναι περίπου 700 gr, από την οποία το 85% βρίσκεται στα οστά και στα δόντια, το 14% στα μαλακά μόρια κυρίως στους μύες και το 1% στο πλάσμα. Η φυσιολογική συγκέντρωση στο πλάσμα (δηλαδή ο Pi που περιέχεται στις ανόργανες φωσφορικές ρίζες) είναι 2,5-4,5 mg/dl και η διατήρησή του σε στενά όρια είναι πολύ σημαντική για τις βασικές κυτταρικές διεργασίες, όπως η παραγωγή ενέργειας, ο οστικός σχηματισμός, η μεταγωγή σήματος ή ως συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών ή των πυρηνικών οξέων. Ο Pi υπάρχει στο πλάσμα ως  $HPO_4^{2-}$  ή  $H_2PO_4^-$  (δισόξινη

και μονόξινη ρίζα) που βρίσκονται σε ισορροπία εξαρτώμενη από το pH (σε pH=7,4 η αναλογία  $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$  είναι 4/1).

## 2.2. Ομοιόσταση

Η διατήρηση του Pi πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ επαναρρόφησης στο έντερο, ανταλλαγής με την οστική δεξαμενή, μετακίνησης μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου και νεφρικής αποβολής (Εικ. 4).

Αν και ο νεφρός είναι το κύριο όργανο ρύθμισης της ομοιόστασης του Pi, τα επίπεδά του στο πλάσμα επηρεάζονται επίσης από την εντερική απορρόφησή του, η οποία λαμβάνει μέρος κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στην νήσιδα με τη μεσολάβηση του τύπου II b Na-Pi συμμεταφορέα (Npt2b). Το Npt2b ρυθμίζεται από την διαιτητική πρόσληψη Pi, καθώς και από την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>.



**Εικόνα 4:** Ομοιόσταση φωσφόρου στον οργανισμό (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

Ο νεφρός παίζει ρόλο κλειδί στην ομοιόσταση του Pi. Στον ενήλικα διηθούνται καθημερινά από το σπείραμα περίπου 3.700 με 6.100 mg (Εικ. 4), από τα οποία αποβάλλονται τελικά 600-1.500 mg/24ωρο, δηλαδή το 75-85% του διηθούμενου φορτίου επαναρροφάται από το νεφρικό σωληνάριο.



Κατά μήκος του σωληναρίου, το 85% επαναρροφάται στο ΕΕΣ (Εικ. 5). Το υπόλοιπο τμήμα του σωληναρίου φαίνεται να παίζει μικρότερο ρόλο, ενώ οι μεταφορείς που συμμετέχουν δεν έχουν ταυτοποιηθεί<sup>(36)</sup>. Στο ΕΕΣ η μεταφορά Ρi από το διήθημα μέσα από το επιθηλιακό κύτταρο είναι μία ενεργητική διεργασία, η οποία είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη μεταφορά  $\text{Na}^{+}$ <sup>(37)</sup>.

Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις τάξεις συμμεταφορέων  $\text{Na}^{+}$ -Ρi, ο Npt2a, ο Npt2c και ο ΡiT2, που βρίσκονται στην ψηκτροειδή παρυφή της μεμβράνης των κυττάρων του ΕΕΣ και χρησιμοποιούν την ενέργεια που παράγεται από τη μεταφορά  $\text{Na}^{+}$  κάτω από την κλίση συγκέντρωσής του. Η αναλογία μεταφοράς  $\text{Na}^{+}$ /Ρi είναι μεγαλύτερη από 1, ενώ μεταφέρονται και οι δύο φωσφορικές ρίζες ( $\text{HPO}_4^{2-}$  και  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ ) (Εικ.5).

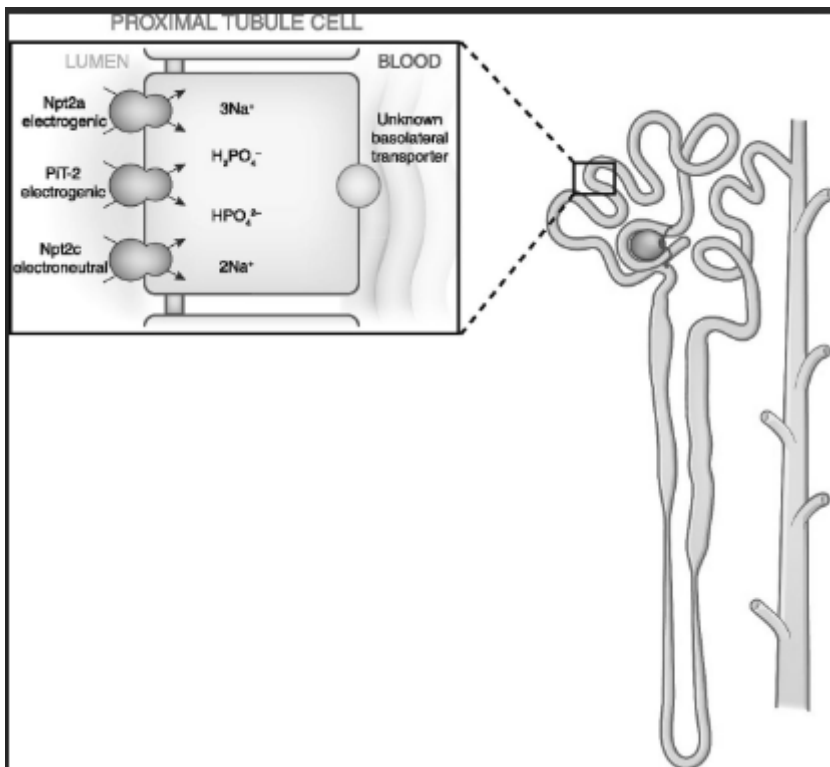
Η ποσότητα Ρi που επαναρροφάται από το διήθημα καθορίζεται από τη συγκέντρωση των  $\text{Na}^{+}$ -Ρi-συμμεταφορέων στην ψηκτροειδή παρυφή των κυττάρων του ΕΕΣ και όχι από μεταβολές στο ρυθμό ή της συγγένειας της μεταφοράς Ρi<sup>(37)</sup>. Έτσι, οι ορμόνες ή οι διαιτητικοί παράγοντες που παρεμβαίνουν στη νεφρική επαναρρόφηση Ρi δρουν μέσω της μεταβολής της συγκέντρωσης των συμμεταφορέων  $\text{Na}^{+}$ -Ρi στην ψηκτροειδή παρυφή. Η αύξηση των επιπέδων των συμμεταφορέων προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης του Ρi, ενώ η μείωση της συγκέντρωσής τους οδηγεί σε φωσφατουρία. Η μεταφορά του Ρi από το ΕΕΣ προς τα τριχοειδή γίνεται με άγνωστο βασικοπλάγιο μεταφορέα<sup>(38)</sup>.

Έχει βρεθεί στους ποντικούς στο ΕΕΣ ότι η συγκέντρωση των Npt2a μειώνεται προοδευτικά κατά μήκος του ΕΕΣ, ενώ το Npt2c και Pit2 εκφράζονται κυρίως στο πρώτο τμήμα του ΕΕΣ S1<sup>(38)</sup>. Πειράματα σε ποντικούς έδειξαν ότι το Npt2a ευθύνεται για τη μεταφορά του 70% του Ρi<sup>(39)</sup>, ενώ σε μελέτες σε ανθρώπους βρέθηκε ότι το Npt2a και το Npt2c συμμετέχουν εξίσου στην επαναρρόφηση Ρi<sup>(40)</sup>. Ο ρόλος του Pit2 στη ρύθμιση της νεφρικής μεταφοράς Ρi στον άνθρωπο παραμένει ασαφής<sup>(41)</sup>.

Υπάρχουν ορισμένες λειτουργικές διαφορές μεταξύ των τριών συμμεταφορέων. Οι Npt2a και Npt2c μεταφέρουν κατά προτίμηση δισθενή Ρi (Εικ. 5). Το Npt2a είναι ηλεκτρογόνο μεταφέροντας τρία ιόντα  $\text{Na}^{+}$  εντός του επιθηλιακού κυττάρου για κάθε ιόν Ρi, ενώ το Npt2c είναι ηλεκτρικά ουδέτερο μεταφέροντας δύο ιόντα  $\text{Na}^{+}$  για κάθε ιόν Ρi<sup>(42)</sup>. Το ΡiT-2 από την άλλη, αν και ηλεκτρογόνο όπως και το Npt2a, μεταφέρει κατά προτίμηση μονοσθενή Ρi<sup>(43)</sup>. Οι μεταβολές του pH επηρεάζουν διαφορετικά τη μεταφορά Ρi. Οι Npt2a και Npt2c διπλασιάζουν τη μεταφορά Ρi σε pH μεταξύ 6,5 και 8, ενώ

ο ρυθμός μεταφοράς του ΡiΤ2 είναι σταθερός σ' αυτό το όριο<sup>(44)</sup>.

Η νεφρική μεταφορά Ρi ρυθμίζεται από μία σειρά ορμονών και μεταβολικών παραγόντων, οι οποίοι θα αναλυθούν στη συνέχεια. Αυτοί οι παράγοντες μεταβάλλουν την επαναρρόφηση Ρi από το υπερδιήθημα, μεταβάλλοντας την πυκνότητα των Na<sup>+</sup>-Ρi-συμμεταφορέων στην ψηκτροειδή παρυφή του ΕΕΣ. Πρέπει να σημειωθεί ότι το χρονοδιάγραμμα της απάντησης σε διάφορους κατασταλτικούς ή διεγερτικούς μηχανισμούς διαφέρει ανάμεσα στους τρεις συμμεταφορείς. Γενικά, οι διαιτητικές και ορμονικές μεταβολές προκαλούν σχετικά γρήγορη (σε διάστημα min ή ωρών) εισαγωγή ή αφαίρεση των Npt2a από την ψηκτροειδή παρυφή, ενώ η ρύθμιση των Npt2c και ΡiΤ2 λαμβάνει χώρα σε περισσότερο χρόνο (ώρες ή ημέρες)<sup>(45)</sup>.



**Εικόνα 5:** Επαναρρόφηση φωσφόρου στο ΕΕΣ (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

### **2.3. Διαιτητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου**

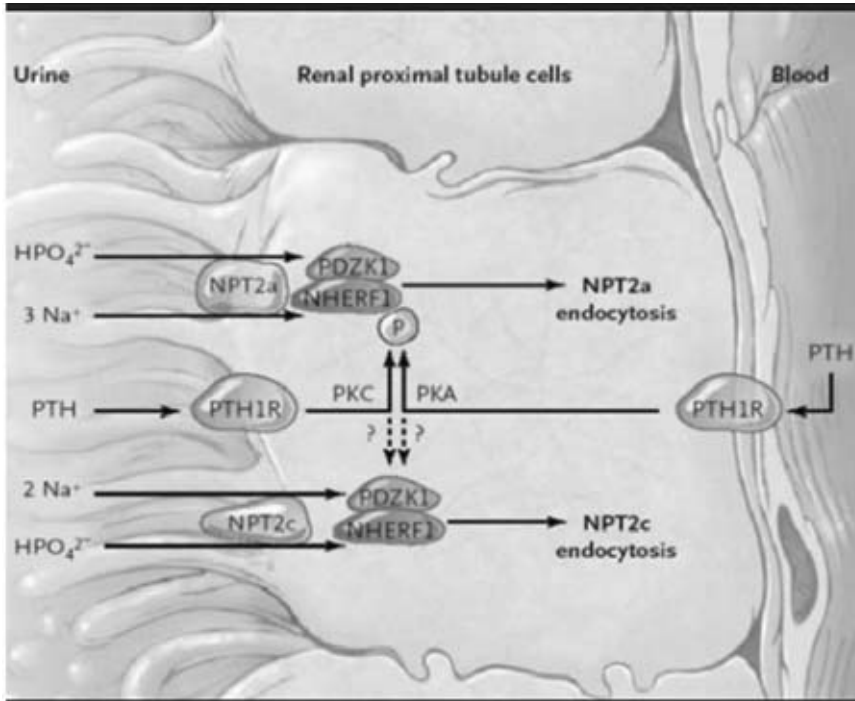
Σε πειραματόζωα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η πρόσληψη τροφών με αυξημένη περιεκτικότητα σε Ρi αφαιρεί Npt2a, Npt2c και ΡiT2 από την ψηκτροειδή παρυφή του ΕΕΣ, μειώνοντας την επαναρρόφηση Ρi από το υπερδιήθημα. Αντίθετα, η περιορισμένη πρόσληψη Ρi προκαλεί εισαγωγή συμμεταφορέων, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης.

Η έλλειψη  $K^+$  προκαλεί αύξηση της αποβολής Ρi στα ούρα, παρά την αύξηση της πυκνότητας Npt2a στην κορυφαία ψηκτροειδή παρυφή που θα έπρεπε να αυξάνουν την επαναρρόφηση Ρi. Φαίνεται ότι η έλλειψη  $K^+$  προκαλεί μεταβολές στη σύνθεση λιπιδίων της μεμβράνης της ψηκτροειδούς παρυφής, που θεωρείται ότι αναστέλλουν τη δράση των Npt2a συμμεταφορέων<sup>(46)</sup>.

### **2.4. Ορμονικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου**

#### **2.4.1. Παραθορμόνη (PTH)**

Η ΡΤΗ προκαλεί μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης Ρi και φωσφατουρία, μειώνοντας την πυκνότητα των Npt2a, Npt2c και ΡiT2 στην ψηκτροειδή παρυφή της μεμβράνης. Ως απάντηση στην ΡΤΗ το Npt2a απομακρύνεται γρήγορα (σε διάστημα min), ενώ η μείωση της πυκνότητας των Npt2c και ΡiT2 απαιτεί ώρες<sup>(47)</sup>. Η δράση της ΡΤΗ στους συμμεταφορείς φαίνεται να πραγματοποιείται διαμέσου της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης Α και της φωσφολιπάσης C (Εικ. 6), οι οποίες οδηγούν στη συνέχεια σε φωσφορυλίωση ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών που σταθεροποιούν το Npt2a στην επιφάνεια του κυττάρου, με τελικό αποτέλεσμα την αποσύνδεση του υποδοχέα και μετακίνησή του προς τα λυσοσωμάτια όπου αποδομείται. Η επανέκφραση του Npt2a στην ψηκτροειδή παρυφή απαιτεί επανασύνθεσή του<sup>(48)</sup>.



**Εικόνα 6:** Μηχανισμοί δράσης της PTH στο συµµεταφορέα Na<sup>+</sup>/Pi (PTH = παρ-αθορµώνη, PKC = φωσφοκινάση C, PKA = φωσφοκινάση A, Npt2a = συµµεταφο-ρέας Na<sup>+</sup>/Pi2a (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

#### 2.4.2. Ο ρόλος του FGF23

Η ρύθµιση της οµοιόστασης του Pi είναι σύνθετη και εµπλέκει άµεσες και χρόνιες διεργασίες. Οι διαταραχές του άξονα PTH-βιταµίνη D δεν µπο-ρούν να εξηγήσουν πλήρως την παθογένεια ορισµένων υποφωσφαταιµι-κών διαταραχών, καθώς και στοιχεία της οµοιόστασης του Pi. Η ανακάλυ-ψη της φωσφατόνινης FGF23 στα τέλη της 10ετίας του '90 προσέφερε νέα στοιχεία.

Ο FGF23 είναι ένα πεπτιδίδιο που παράγεται από τους διαφοροποιηµέ-νους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και δρα στους νεφρούς στο ΕΕΣ. Αποτελείται από 251 αµινοξέα και αδρανοποιείται µετά τη διάσπασή του σε δύο πεπτιδίδια. Συνδέεται στην επιφάνεια των κυττάρων µε έναν από τους υποδοχείς FGFR1, FGFR3 και FGFR4, δηµιουργώντας ένα σύµπλεγμα µε heparin sulphate proteoglycans (HSPG). Για την ενεργοποίηση και τη δρά-

ση του FGF23 είναι απαραίτητη η παρουσία της πρωτεΐνης klotho. Η klotho εκφράζεται σε περιορισμένο αριθμό ιστών όπως στους νεφρούς, στους παραθυρεοειδείς αδένες, στον εγκέφαλο και στους μύες. Στο νεφρό η klotho εκφράζεται κυρίως στο άπω σωληνάριο. Πειραματόζωα με αδρανοποίηση του γονιδίου της klotho παρουσιάζουν τον ίδιο φαινότυπο με εκείνον της αδρανοποίησης του FGF23, χωρίς όμως αύξηση των επιπέδων FGF23 στο πλάσμα<sup>(49)</sup>. Η klotho είναι συνυποδοχέας για τον FGF23 και ο κύριος ρόλος της είναι να επιτρέπει τη δράση του FGF23.

Στο νεφρό ο FGF23 μειώνει την επαναρρόφηση του Pi, μειώνοντας την έκφραση των Npt2a και Npt2c, γεγονός που οδηγεί σε φωσφατουρία.

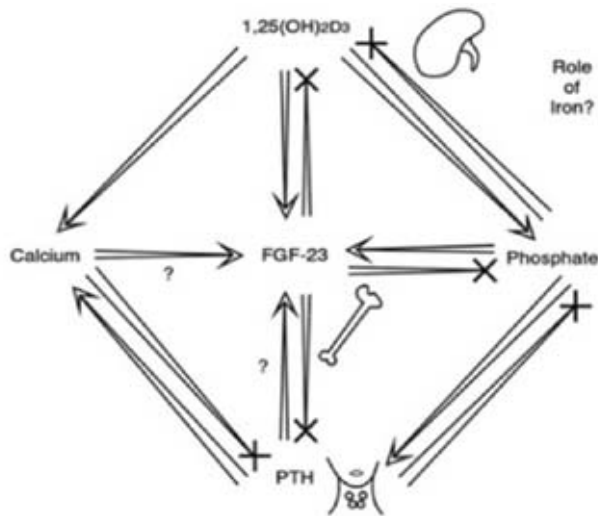
Σε φυσιολογικές συνθήκες η υποφωσφαταιμία αποτελεί ισχυρό παράγοντα διέγερσης της παραγωγής της βιταμίνης D. Παρόλα αυτά, γενετικά νοσήματα που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα FGF23 και υποφωσφαταιμία δεν συνοδεύονται από υψηλά επίπεδα βιταμίνης D, αλλά αντίθετα, δυσανάλογα φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D για τα επίπεδα του Pi. Αιτία είναι η κατασταλτική δράση του FGF23 πάνω στην 1α-υδροξυλάση που μετατρέπει την 25(OH) βιταμίνη D<sub>3</sub> στην ενεργό της μορφή 1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνη D<sub>3</sub>, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιεί την 25-υδροξυλάση που αποδομεί την 1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνη D<sub>3</sub><sup>(50)</sup>. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε νοσήματα με αυξημένα επίπεδα FGF23. Ο FGF23 ρυθμίζει το μεταβολισμό της βιταμίνης D ταχύτερα από το μεταβολισμό του Pi, διότι έχει βρεθεί ότι η έγχυσή του σε πειραματόζωα οδηγεί μέσα σε τρεις ώρες στο μέγιστο αποτέλεσμα καταστολής της βιταμίνης D, ενώ τα χαμηλά επίπεδα Pi επιτυγχάνονται μέσα σε οκτώ ώρες.

Η βιταμίνη D και ο FGF23 συνδέονται με αρνητική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση<sup>(51)</sup>. Τόσο in vitro, όσο και in vivo μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D διεγείρει την παραγωγή FGF23 στα οστά. Καθώς φαίνεται, ο ρόλος του FGF23 είναι να προστατεύει τον οργανισμό από την υπερφωσφαταιμία και την υπερβιταμίνωση D.

Τόσο ο FGF23, όσο και η klotho, εκφράζονται στα παραθυρεοειδικά κύτταρα. Μελέτες σε καλλιέργιες παραθυρεοειδικού ιστού, αλλά και in vivo έδειξαν ότι ο FGF23 καταστέλλει τη μεταγραφή του mRNA της PTH, ελατώνοντας την παραγωγή και την έκκρισή της<sup>(52)</sup>. Στη ΧΝΝ τα επίπεδα του FGF23 είναι υψηλά, αλλά αυτό δεν προκαλεί καταστολή της σύνθεσης της PTH, ενώ σε ορισμένες κλινικές μελέτες φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση. Η αλληλεπίδραση της PTH και του FGF23 δεν έχει πλήρως απο-

σαφηνιστεί. Από μελέτες που έγιναν in vivo με αντικείμενο την άμεση και έμμεση επίδραση της PTH στα επίπεδα του FGF23 στο πλάσμα φάνηκε ότι η PTH είναι απαραίτητη για την έκκριση του FGF23. Τα αυξημένα επίπεδα Pi δεν διεγείρουν την παραγωγή FGF23 σε χαμηλά επίπεδα PTH, έτσι φαίνεται ότι η PTH παίζει σημαντικότερο ρόλο από τον Pi στη ρύθμιση της έκκρισης του FGF23<sup>(53)</sup>.

Ο Pi, η βιταμίνη D, η PTH και ο FGF23 είναι σε αλληλεπίδραση, προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόσταση του Pi. Όπως φαίνεται από μελέτες, η PTH δρα βραχυπρόθεσμα στην απέκκριση του Pi, ενώ ο FGF23 μακροπρόθεσμα. Η βιταμίνη D είναι σε αρνητική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση με τον Pi και τον FGF23, ενώ η PTH ρυθμίζεται από το Ca (Εικ. 7).



**Εικόνα 7:** Αλληλεπίδραση ασβεστίου, φωσφόρου βιταμίνης D, PTH και FGF23 [Revista Nefrologia vol 29(3); 2009, p8]

#### 2.4.3. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική μεταφορά φωσφόρου

**Κορτικοειδή** Αυξημένα επίπεδα κορτικοειδών προκαλούν μείωση της σύνθεσης και της πυκνότητας των Npt2a υποδοχέων, καθώς και μεταβολές στη σύνθεση της μεμβράνης της ψηκτροειδούς παρυφής, που φαίνεται να επηρεάζει τη δράση του συμμεταφορέα Pi<sup>(54)</sup>.

**Οιστρογόνα** Τα οιστρογόνα προκαλούν φωσφατουρία, λόγω μείωσης της πυκνότητας των Npt2a στο ΕΕΣ, χωρίς να επηρεάσουν τους Npt2c

μεταφορείς<sup>(55)</sup>. Τα οιστρογόνα αυξάνουν επίσης τα επίπεδα FGF23<sup>(56)</sup>.

**Θυρεοειδικές ορμόνες** Αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών αυξάνουν την επαναρρόφηση Ρi διαμέσου αυξημένης μεταγραφής και έκφρασης του Npt2a<sup>(57)</sup>.

**Ντοπαμίνη** Η ντοπαμίνη προκαλεί φωσφατουρία μέσω της εσωτερικοποίησης του Npt2a από τη μεμβράνη της ψηκτροειδούς παρυφής.

**Μεταβολική οξέωση** Η μεταβολική οξέωση διεγείρει την φωσφατουρία, που βοηθάει στην απομάκρυνση οξέων, καθώς ο Ρi υπό την μορφή αλάτων λειτουργεί και ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα<sup>(58)</sup>. Στους ποντικούς, η οξέωση αυξάνει την πυκνότητα των Npt2a και Npt2c στην ψηκτροειδή παρυφή του ΕΕΣ. Αυτά τα ευρήματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η φωσφατουρία είναι αποτέλεσμα καταστολής της δράσης του Na-Ρi-συμμεταφορέα και όχι αλλαγής της συγκέντρωσής του. Αντίθετα, η μεταβολική αλκάλωση αυξάνει την επαναρρόφηση Ρi<sup>(59)</sup>.

### 3. Μαγνήσιο

#### 3.1. Εισαγωγή

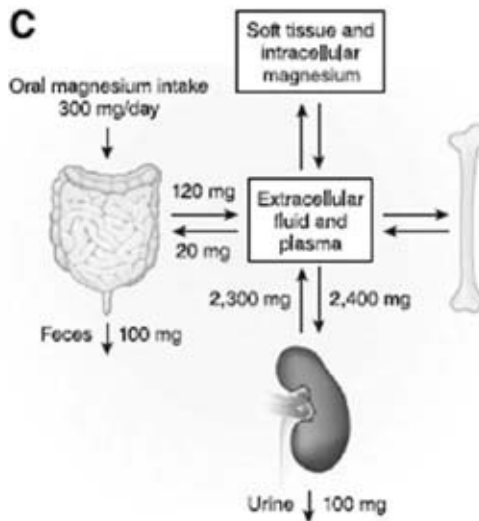
Το Mg είναι το δεύτερο σε αφθονία ενδοκυττάριο κατιόν μετά το K<sup>+</sup> και το τέταρτο στον οργανισμό. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνσύνθεση, το μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων, την κυτταρική απάντηση, τη σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης και τη λειτουργία των διαύλων K<sup>+</sup>. Κατέχει κεντρικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό και στη λειτουργία περίπου 300 ενζυμικών αντιδράσεων. Ανταγωνίζεται το Ca στις θέσεις σύνδεσής του με τις μεμβράνες, ενώ παράλληλα ρυθμίζει την επανείσοδό του στα μιτοχόνδρια και στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Η συνολική ποσότητα Mg στον ενήλικα είναι περίπου 24 gr, από την οποία το 99% είναι ενδοκυττάριο κυρίως στα οστά, τους μύες και τα μαλακά μόρια και μόνο το 1% βρίσκεται στο εξωκυττάριο χώρο. Η φυσιολογική συγκέντρωση Mg στο πλάσμα είναι 1,4-2,2 mg/dl και η σταθερότητά της οφείλεται στη συνεχή ανακατανομή μεταξύ εκδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου. 60% του Mg του πλάσματος βρίσκεται σε ιονισμένη μορφή, φυσιολογικά ενεργή, που είναι σημαντική για τις λειτουργίες του, 30% βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και το 10% σχηματίζει ενώσεις με ανιόντα<sup>(60)</sup>.

### 3.2. Ομοιόσταση Mg

Η διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης Mg στο πλάσμα είναι αποτέλεσμα δυναμικής ισορροπίας μεταξύ πρόσληψης, εντερικής και νεφρικής διακίνησης και οστικής ανταλλαγής (Εικ. 8).

Η ημερήσια πρόσληψη Mg ανέρχεται περίπου σε 300 gr. Η εντερική απορρόφηση ποικίλλει από 25% σε δίαιτα πλούσια σε Mg, σε 75% σε δίαιτα φτωχή σε Mg. Το Mg απορροφάται κυρίως στο λεπτό έντερο δια της παρακυττάριας μεταφοράς και λιγότερο στο παχύ, δια της ενεργητικής απορρόφησης. Περίπου 120 gr Mg επαναρροφώνται και 20 gr χάνονται με τις εντερικές εκκρίσεις.

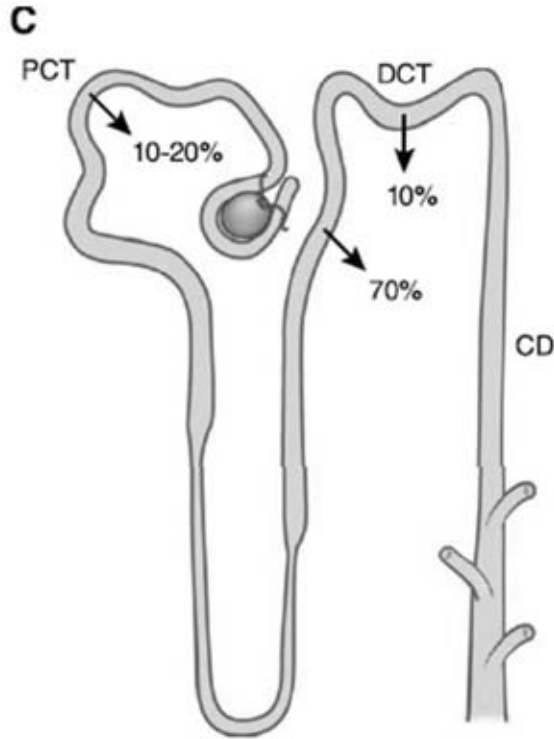


**Εικόνα 8:** Ομοιόσταση Mg στον οργανισμό (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

### 3.3. Νεφρική διαχείριση Mg

Σε φυσιολογικές συνθήκες οι νεφροί διηθούν ημερησίως περίπου 2-2,4 gr Mg, ποσότητα από την οποία το 96% επαναρροφάται κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου, ενώ η ημερήσια απέκκριση από τα ούρα είναι περίπου 100 mg (Εικ. 9).





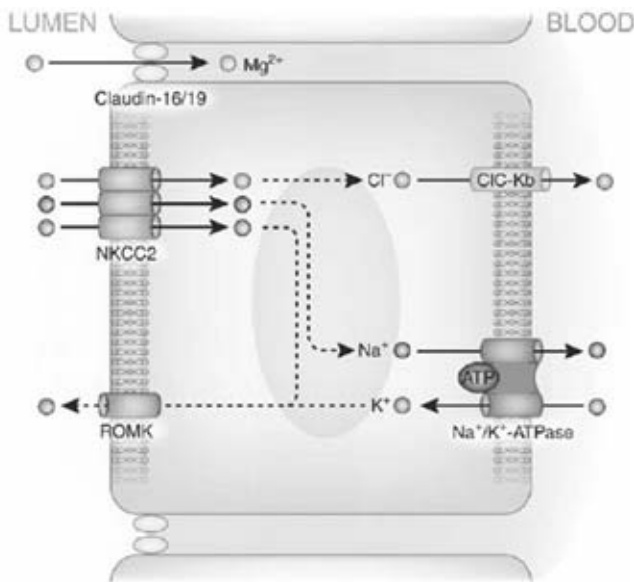
**Εικόνα 9:** Επαναρρόφηση Mg κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου (Judith Blanic et al, CJASN 10 2215/CJN 09750913)

Στο ΕΕΣ επαναρροφάται περίπου το 20% του διηθούμενου Mg. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί μεταφοράς δεν είναι πλήρως γνωστοί, θεωρείται ότι το Mg επαναρροφάται διαμέσου μιας παρακυττάριας οδού υποβοηθούμενη από την κλίση που δημιουργεί η μεταφορά  $\text{Na}^+$  που αυξάνει το ενδοκυττάριο Mg, καθώς και το θετικό δυναμικό του αυλού<sup>(61)</sup>. Περίπου το 70% του διηθούμενου Mg επαναρροφάται στο ΠΑΣ δια της παρακυττάριας οδού, όπου η κλίση του ηλεκτρικού δυναμικού είναι η κύρια δύναμη (σωληναριακός αυλός θετικός)<sup>(62)</sup> και διευκολύνεται από τις κλαουδίνες 16 και 19 (Εικ. 10). Έχει βρεθεί ότι οι κλαουδίνες 16 και 19 αποτελούν ένα σύμπλεγμα που εξασφαλίζει την εκλεκτικότητα της παρακυττάριας μεταφοράς Mg<sup>(63)</sup>. Οι μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τις κλαουδίνες 16 και 19 οδηγούν σε υπομαγνησαιμία, αυξημένη ασβεστιουρία και νεφρασβέσωση (FHHNC).

Η κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού του σωληναριακού αυλού διατηρείται διαμέσου του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (NKCC2) που βρίσκεται

στην αυλική επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου. Στη συνέχεια το  $\text{Na}^+$  μετακινείται εξωκυττάρια με τη δράση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  που βρίσκεται στη βασική πλευρά του κυττάρου, το  $\text{K}^+$  μετακινείται προς τον σωληναριακό αυλό διαμέσου την ειδικών διαύλων  $\text{K}^+$  (ROMK), ενώ το  $\text{Cl}^-$  μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου ειδικών διαύλων  $\text{Cl}^-$  (CIC-kb)<sup>(62)</sup>. Η χρήση διουρητικών της αγκύλης προκαλεί καταστολή της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  συμμεταφορέα, μείωση του ηλεκτρικού δυναμικού του σωληναριακού αυλού και τέλος αυξημένη αποβολή  $\text{Mg}$  στα ούρα<sup>(64)</sup>.

Μεταλλάξεις γονιδίων των NKCC2 η των ROMK η CIC-kb προκαλούν το σύνδρομο Bartter, ωστόσο υπομαγνησιαιμία δεν παρατηρείται σ' όλους τους ασθενείς αυτούς.

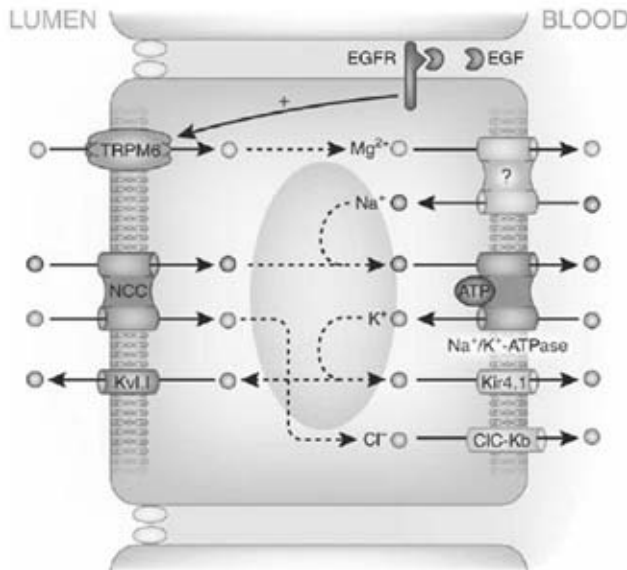


**Εικόνα 10:** Μηχανισμοί μεταφοράς  $\text{Mg}$  στα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle [Πηγή: *Clin Kidney J* 2012; Suppl(1): 15-24]

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται περίπου το 10% του διηθούμενου  $\text{Mg}$ , με ενεργητική μεταφορά, διαμέσου των ειδικών διαύλων της μελαστίνης (Transient receptor potential channel melastine-TRPM), οι οποίοι εκφράζονται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων (Εικ. 11)<sup>(65)</sup>. Το  $\text{Mg}$  στη συνέχεια μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-Mg}$ , το  $\text{Na}^+$  μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , το  $\text{K}^+$  μετακινείται προς τον αυλό αφενός διαμέσου των

υποειδικών διαύλων  $K^+$  (Kv1.1) και αφετέρου προς το αιματικό διαμέρισμα διαμέσου επίσης υποειδικών διαύλων  $K^+$  (Kir4.1). Το  $Cl^-$  που έχει μετακινηθεί από τον σωληναριακό αυλό προς τον ενδοκυττάριο χώρο διαμέσου του συμμεταφορέα  $Na^+-2Cl^-$ , μεταφέρεται προς το αιματικό διαμέρισμα μέσω των ειδικών διαύλων  $Cl^-$  (Cl-kb). Το Mg που έχει εισέλθει στο σωληναριακό κύτταρο εξωθείται προς το αιματικό διαμέρισμα μέσω ενός αντιμεταφορέα  $Mg/Na^+$ , του SCL41A1, στη βασικοπλάγια μεμβράνη. Έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου του SCL41A1 έχουν ως αποτέλεσμα ένα φαινότυπο παρόμοιο με εκείνον της νεφρονόφθισης<sup>(66)</sup>.

Σε περίπτωση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Mg παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας των ειδικών διαύλων  $K^+$  (ROMK), με αποτέλεσμα την αυξημένη καλιούρηση και την υποκαλιαιμία<sup>(67)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δραστηριότητα των διαύλων TRPM6 ενισχύεται από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) διαμέσου του υποδοχέα του EGF που βρίσκεται στο άπω σωληνάριο, έτσι αναστολείς του EGF όπως cetuximab που χρησιμοποιείται σε θεραπεία όγκων ευαίσθητων στον EGF, μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησαιμία, παρεμβαίνοντας στη νεφρική μεταφορά του Mg<sup>(68)</sup>.



**Εικόνα 11:** Μηχανισμοί απορρόφησης του Mg στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου [Clin Kidney J 2012 Suppl (1)15-24]

### 3.4. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική διαχείριση Mg

**Εξωκυττάριος όγκος** Η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Mg, η οποία συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της απέκκρισης Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup>.

**Υπερμαγνησισαιμία/υπομαγνησισαιμία** Η σοβαρού βαθμού υπερμαγνησισαιμία συνοδεύεται από αυξημένη απέκκριση Mg στα ούρα. Τα αυξημένα επίπεδα Mg στο πλάσμα έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του διηθούμενου Mg και τη μείωση της επαναρρόφησής του στο ΕΕΣ και στο ΠΑΣ. Η μείωση της επαναρρόφησης στο ΕΕΣ σχετίζεται με τον Tm-Mg, ενώ στο ΠΑΣ η μείωση της επαναρρόφησης σχετίζεται με την κατασταλτική δράση του Mg στον υποδοχέα της βασικής μεμβράνης του σωληναρίου<sup>(69)</sup>. Η υπομαγνησισαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη δραστική μείωση της απέκκρισης Mg στα ούρα. Η μείωση της συγκέντρωσης Mg στο πλάσμα συνοδεύεται από την παράλληλη μείωση της ενδοκυτταρίας συγκέντρωσής του<sup>(70)</sup>.

**Υπερασβεστιαμία/υπασβεστιαμία** Η αύξηση της συγκέντρωσης Ca στο πλάσμα ανεξαρτήτως αιτιολογίας συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση, τόσο του Ca, όσο και του Mg στα ούρα<sup>(71)</sup>. Η μείωση φαίνεται να οφείλεται στη μείωση της επαναρρόφησης Ca και Mg στον άπω νεφρώνα.

Αντίθετα, η υπασβεστιαμία αυξάνει την επαναρρόφηση Ca και Mg στο ΠΑΣ ως αποτέλεσμα της μειωμένης ανταγωνιστικότητας των δύο ιόντων στα συστήματα μεταφοράς της βασικής πλευράς των κυττάρων αυτού του τμήματος του σωληναρίου<sup>(72)</sup>.

**Ορμόνες** Η PTH αυξάνει την επαναρρόφηση Mg κυρίως στο ΠΑΣ και στο ΑΕΣ και μειώνει τη νεφρική απέκκρισή του<sup>(73)</sup>. Μείωση της απέκκρισης Mg στα ούρα προκαλούν επίσης η καλσιτονίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και το γλουκαγόνο.

**Κορτικοειδή** Η χρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών προκαλεί αύξηση της απέκκρισης Ca και Mg. Η χρόνια χορήγηση αλατοκορτικοειδών οδηγεί σε μαγνησιουρία, πιθανά λόγω αύξησης του εξωκυτταρίου όγκου, εξαιτίας της κατακράτησης Na<sup>+</sup>.

**Υπερθυρεοειδισμός/υποθυρεοειδισμός** Στον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται αύξηση της απέκκρισης Mg στα ούρα, πιθανά λόγω αύξησης του Ca ορού<sup>(73)</sup>. Αντίθετα, στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται μείωση της απέκκρισης Mg στα ούρα, με παράλληλη εγκατάσταση υπερμαγνησισαιμίας με αδιευκρίνιστο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

**Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας** Η χρόνια μεταβολική οξέωση συνοδεύεται από μαγνησιουρία, ενώ η οξεία και χρόνια μεταβολική αλκάλωση μειώνουν την απέκκριση Mg στα ούρα<sup>(74)</sup>.

**Διουρητικά** Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση Mg περισσότερο από εκείνη του Na<sup>+</sup> και Ca<sup>(75)</sup>.

Οι θειαζίδες και η αμιλορίδη που δρουν στον άπω νεφρώνα, αναστέλλοντας την αντλία Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>, προκαλούν μεταβολή του ηλεκτρικού δυναμικού των κυττάρων, με αποτέλεσμα την μικρή αύξηση της επαναρρόφησης του Mg<sup>(76)</sup>. Επιπρόσθετα, η απώλεια Na<sup>+</sup> προκαλεί συστολή του εξωκυττάριου όγκου, διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτεσίνης-αλδοστερόνης, καλιουρία, και μεταβολική αλκάλωση, η οποία αυξάνει την επαναρρόφηση Mg.

Τα ωσμωτικά διουρητικά μπορούν να αυξήσουν την απέκκριση Mg ως και 40-50% από το διηθούμενο Mg. Αναστέλλουν κυρίως την επαναρρόφηση Mg στο ΠΑΣ, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup><sup>(77)</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate and chloride absorption by the proximal tubule: Am J Physiol Renal Fluid and Electrolyte Physiol 1983; 13: F461-F447.
2. Walser M. Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. Am J Physiol 1961; 200: 1099-1104.
3. Wang W, Kwon TH, Li C, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Reduced expression of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter in TAL in vitamin D-induced hypercalcemia in rats. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282: F43-F44.
4. Hou J, Rajacopal M, Yu AS. Claudins and the kidney. Ann Rev Physiol 2013; 75: 479-501.
5. Schenermann J, Huang Y, Mizel D. Fluid reabsorption in proximal tubule of mice with gene deletion of claudin 2 and/or aquaporin 2. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 305: F1352-F1364.
6. Yu AS, Cheng MH, Angelow S, et al. Molecular basis for cation selectivity in claudin 2 based paracellular pores; identification of an electrostatic interaction site. J Gen Physiol 2011; 133: 111-127.
7. Yu AS, Cheng MH, Coalson RD. Calcium inhibits paracellular sodium conductance through claudin 2 by competitive binding. J Biol Chem 2010; 285: 37060-37069.

8. Rouse D, Ng RC, Suki WN. Calcium transport in the pars recta and thin descending limb of Henle of the rabbit perfused in vitro. *J Clin Invest* 1980; 65: 37-42.
9. Parech AB, Putney JW, Jr. Store operated calcium channels. *Physiol Rev* 2005; 85: 757-810.
10. Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubule NHEs sodium, protons and calcium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F229-F236.
11. Pan w, Borovac J, Spicer Z, et al. The epithelial sodium/proton exchanger NHE3 is necessary for renal and intestinal calcium reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302: F943-F956.
12. Girardi AC, Titan SM, Malnic G, Reboucas NA. Chronic effects of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules. *Kidney Int* 2000; 58: 1623-1631.
13. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome hypokalemic alkalosis with hypercalciuria is caused by mutations in Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter NKCC2. *Nat Genetic* 1996; 13: 183-188.
14. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed mutations in K channels ROMK. *Nat Genetic* 1996; 14: 152-156.
15. Takahashi N, Chernavsky DR, Gomez RA, Igarashi P, Gitelman HJ, Smithies O. Uncompensated polyuria in a mouse of Bartter's syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 5434-5439.
16. Hou J, Renigunta A, Konrad M, et al. Claudins 16 and 19 interact and form a cation selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008; 118: 619-628.
17. Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin 1, a tight junction protein required for paracellular Mg reabsorption. *Science* 1999; 285: 103-106.
18. Ricardi D, Park J, Lee WS, Gamba G, Brown EM, Hebert SC. Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium polyvalent cation sensing receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 131-135.
19. Loupy A, Ramachrishnan SK, Wootla B, et al. PTH and independent regulation on blood calcium concentration by the calcium sensing receptor. *J Clin Invest* 2012; 122: 3355-3367.

20. Marx SJ, Fraser D, Rapoport A. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Mild expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. *Am J Med* 1985; 78: 15-22.
21. Petrel C, Kesler A, Dauban P, Dodd RH, Rogan D, Ruat M. Positive and negative allosteric modulators of the calcium-sensing receptor interact with overlapping but not identical binding sites in the transmembrane domain. *J Biol Chem* 2004; 279: 18900-18990.
22. van der Graaf SF, Hoendrop JG, Bindels RJ. Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1342-1349.
23. Hoendrop JG, Muller D, Van Der Kemp AW, et al. Calcitriol controls the epithelial calcium channels in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1342-1349.
24. Nijenhuis T, Hoendrop JG, Van Der Kemp AW, Bindels RJ. Localization and regulation of the epithelial calcium channel TRPV6 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2731-2740.
25. Hoendrop JG, van Leewen JP, van der Eerden BC, et al. Renal calcium wasting, hyperabsorption and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5; *J Clin Invest* 2003; 112: 1906-1914.
26. Lambers TT, Mahieu F, Oancea E, et al. Calbindin D<sub>28k</sub> dynamically controls TRPV5-mediated calcium transport. *EMBO J* 2006; 25: 2978-2988.
27. Mount DB, Yu AS. Transport of inorganic solutes: sodium, potassium, magnesium calcium and phosphate. *Brenner & Rector's the kidney* 8<sup>th</sup> ed, edited by Brenner BM, Philadelphia 2008; p.p. 185-192.
28. Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, et al. The calcium sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1705-1713.
29. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoendrop JG. The beta-glucuronidase klotho hydroxylates and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-493.
30. Nabeshima Y, Imura H. Alpha Klotho: a regulator that integrates calcium homeostasis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 455-464.
31. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
32. Hoendrop JG, Muller D, van der Kemp AW, et al. Calcitriol controls

the epithelial calcium channels in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1342-1349.

33. Kumar R: Calcium metabolism. In: *The Principles and Practice of Nephrology* ed by Jacobson HR, Striker GE, Klahr S 2<sup>nd</sup> Ed, St Louis, MO, Mosby-Year book 1995; p.p. 964-971.

34. Nijenius T, Renkema KY, Hoendrop JG, Bindels RJ. Acid-base status determines the renal expression of Ca and Mg transport proteins. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:617-626.

35. Lee CT, Chen HC, Lai LW, Yong KC, Lien YH. Effects of furosemide on renal calcium handling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1231-F1237.

36. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 77-84.

37. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate. A molecular perspective. *Kidney Int* 2006; 70: 1548-1559.

38. Azzarolo AM, Ritchie G, Quamme GA. Some characteristics of sodium-independent phosphate transport across renal basolateral membrane. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1064: 229-234.

39. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J, et al. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F671-F678.

40. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, Hewson AS, Ozawa H, Tenenhouse HS. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria and skeletal abnormalities. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 5372-5377.

41. Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. *Ann Rev Physiol* 2013; 75: 535-550.

42. Virkki LV, Forster IC, Biber J, Murer HL. Substrate interaction in the human type IIa sodium-phosphate cotransporter (Na<sup>+</sup>Pi-IIa). *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F969-F981.

43. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate; A molecular perspective; *Kidney Int* 2006; 70: 1548-1559.

44. Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster IC. Phosphate transporters A tale of two solute carrier families. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:



F643-F654.

45. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 77-84.

46. Breussegen SY, Takahashi H, Giral-Armal H, et al. Differential regulation of renal sodium-phosphate cotransporters Na<sup>+</sup>Pi1a, Na<sup>+</sup>Pi1c and PiT2 in dietary potassium deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F350-F361.

47. Deliot N, Hernando N, Horst-Liu Z, et al. Parathyroid hormone treatment induces dissociation of type IIa Na<sup>+</sup>-Pi cotransporter Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor-1 complexes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: C159-C167.

48. Bacic D, LeHir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal phosphate cotransporter Na<sup>+</sup>Pi1a is internalized via the receptor mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int* 2006; 69(3): 495-503.

49. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor 23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-6230.

50. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5): 1305-1315.

51. Ito M, Sakai Y, Furumoto M, et al. Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor 23 in K-562 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism* 2005; 288(60): E1101-E1109.

52. Ben-Dov I, Galitzer H, Levi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117(12): 4003-4008.

53. Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011; 80: 475-482.

54. Levi M, Shayman JA, Abe A, Gross SK, et al. Dexamethasone modulates rat brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycolipid composition. *J Clin Invest* 1995; 96: 207-216.

55. Faroqui S, Levi M, Soleimani M, Amla H. Estrogen down-regulates the proximal tubule type IIa sodium-phosphate cotransporter using phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2008; 73: 1141-1150.

56. Cannata-Andia JB, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M. Estrogens

and bone disease in chronic kidney disease. Role of FGF23. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 354-358.

57. Alcade AI, Sarasa M, Raldua D, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinol* 1999; 140: 1544-1551.

58. Nowic M, Picard N, Stange G, et al. Renal phosphaturia during metabolic acidosis revisited: Molecular mechanism for decreased renal phosphate. *Pfluger Arch* 2008; 457: 539-549.

59. Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pfluger Arch* 2009; 457: 39-52.

60. Wang R, Hmpton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 220-226.

61. Ferre S, Hoendrop JG, Biendels RJ. Insides into Mg renal transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 169-176.

62. De Baaj JHF, Hoendrop JGJ, Biendls RJM. Regulation of magnesium balance; lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012; 5(1): 15-24.

63. van Hallie, CM, Anderson JM. The role of claudins in determining paracellular charge selectivity. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 38-41.

64. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Ned Sci* 2000; 319: 10-24.

65. Votes T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg influx channel involved in intestinal and renal Mg absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19-25.

66. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, et al. Mutation of the Mg transporter SLC1A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *Jam Soc Nephrol* 2013; 24: 967-977.

67. Huang CL, Kuo E. Mechanisms of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2649-2652.

68. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Baarni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: Systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(Suppl 1): S9-S19.

69. Rude RK, Ryzen E. Tm-Mg threshold in normal man and in certain pathophysiologic conditions. *Magnesium* 1986; 5: 273-281.

70. Shafik IM, Quamme GA. Early adaptation of renal magnesium reabsorption in response to magnesium restriction. *Am J Physiol* 1990; 259: C521-C525.
71. Massy SG, Coburn JW. The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of Calcium and magnesium. *Nephron* 1973 10: 66-112
72. Quamme GA. Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in the rat nephron. *Am J Physiol* 1980; 238: 573-578.
73. Quamme GA, Dirks Jh. Renal magnesium transport. *Rev Physiol Biochem* 1983; 97: 69-110.
74. Quamme GA, Dirks Jh. Magnesium metabolism In: Narrins RG. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Maxwell and Kleemans 5<sup>th</sup> edition Chapter 13 USA 1994: p.p. 373-397.
75. Quamme GA. Effect of furosemide on calcium and magnesium transport in the rat nephron. *Am J Physiol* 1981; 241: F340-F347.
76. Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effect of chlorothiazide on renal calcium and magnesium handling in the hamster. *Can J Physiol Pharmacol* 1962; 60: 1160-1165.
77. Wong NLM, Quamme GA, Sutton RA, Dirks JH. Effects of mannitol on water and electrolyte transport in the dog kidney. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 683-692.

## Ερωτήσεις

### 1. Η νεφρική επαναρρόφηση του Ca επιτελείται:

- α) Στο ΕΕΣ παθητικά υπό την δράση της 1,25-υδροξυβιταμίνης D<sub>3</sub>;
- β) Στην αγκύλη Henle ενεργητικά υπό την δράση της PTH;
- γ) Στον άπω νεφρώνα παθητικά εξαιτίας ηλεκτροχημικού δυναμικού;
- δ) Στον άπω νεφρώνα ενεργητικά μαζί με το Na<sup>+</sup>;
- ε) Στον άπω νεφρώνα ενεργητικά ανεξάρτητα από το Na<sup>+</sup>;

### 2. Ποιά από τις παρακάτω ουσίες δεν είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση του Ca;

- α) Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>;
- β) Η PTH;
- γ) Η καλσιτονίνη;
- δ) Το ιονισμένο Ca;

**3. Ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  στο νεφρό:**

- α) Έχει ως κυρίαρχο τύπο στους νεφρούς τον  $\text{Npt-IIa}$ ;
- β) Έχει ως κυρίαρχο τύπο στους νεφρούς τον  $\text{Npt-IIIb}$ ;
- γ) Υπάρχουν και οι δύο σε ίδιο ποσοστό;

**4. Ο FGF 23 προκαλεί:**

- α) Υπερασβεσταιμία;
- β) Υποφωσφαταιμία που οφείλεται σε φωσφατουρία;
- γ) Αυξημένη απορρόφηση  $\text{Pi}$  από το έντερο;
- δ) Αυξημένη απορρόφηση  $\text{Pi}$  από τα οστά;

**5. Η επαναρρόφηση του  $\text{Mg}$  στο ΠΑΣ εξαρτάται από:**

- α) Την κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού;
- β) Την αντλία  $\text{Na}^+-\text{Mg}$ ;
- γ) Την αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}$ ;
- δ) Την αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ ;

**6. Την έκφραση και την ενεργότητα του TRPV5 επηρεάζουν:**

- α) Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας;
- β) Η οξέωση;
- γ) Η ενδοκυτάρια συγκέντρωση  $\text{Mg}$ ;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. γ
- 3. α
- 4. β
- 5. α
- 6. δ

# Υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία (αίτια, υποκείμενοι μηχανισμοί, επιπτώσεις)

**Σπυρίδων Κατσούδας,**  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
  - 1.1. Υποκαλιαιμία
  - 1.2. Υπομαγνησαιμία
2. Υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία
3. Αίτια
4. Μηχανισμοί
5. Επιπτώσεις
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η υποκαλιαιμία αποτελεί συχνή διαταραχή για τους νοσηλεύόμενους ασθενείς και τους λαμβάνοντες διουρητικά
- Οι μισές περιπτώσεις υποκαλιαιμίας συνοδεύονται από υπομαγνησαιμία
- Το μαγνήσιο είναι κατεχοχόνη ενδοκυττάριο ιόν και τα επίπεδα του πλάσματος δεν αντικατοπτρίζουν την ένδειά του
- Τα συχνότερα αίτια υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας είναι η θεραπεία με διουρητικά, τα διαρροϊκά σύνδρομα, οι νεφροσωληναριακές διαταραχές και τα νεφροτοξικά φάρμακα
- Το μαγνήσιο εμποδίζει την απέκκριση  $K^+$  μπλοκάροντας τα κανάλια ROMK και μειώνοντας τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης
- Υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία συνυπάρχουν όταν υπάρχει αυξημένη ροή διηθήματος ή  $Na^+$  στον άπω νεφρώνα ή αυξημένη δράση αλδοστερόνης
- Οι πιο σοβαρές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας και της υπομαγνησαιμίας εκδηλώνονται από το καρδιαγγειακό και το νευρομυϊκό σύστημα
- Η υποκαλιαιμία δεν διορθώνεται αν δεν διορθωθεί πρώτα η υπομαγνησαιμία

## 1. Εισαγωγή

Το μαγνήσιο ( $Mg^{2+}$ ) και το κάλιο ( $K^+$ ), είναι τα αφθονότερα ενδοκυττάρια κατιόντα. Λόγω της ενδοκυττάριας κατανομής τους είναι εύκολο η ένδειά τους να περάσει απαρατήρητη. Και τα δύο ιόντα παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη σταθεροποίηση του δυναμικού των κυτταρικών μεμβρανών.

### **1.1. Υποκαλιαιμία**

Η υποκαλιαιμία αποτελεί μία από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κλινική πράξη. Η συγκέντρωση του  $K^+$  στον ορό εκφράζει την ισορροπία μεταξύ πρόσληψης, αποβολής και ανακατανομής του ιόντος μεταξύ του ενδο- και εξω-κυττάρου χώρου.

Στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι η συχνότητα της υποκαλιαιμίας είναι περίπου 1%. Από τους νοσηλευόμενους ασθενείς το 21% έχουν  $K^+ < 3,5$  και το 5%  $< 3$  mEq/L. Ασθενείς που λαμβάνουν μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά θα εμφανίσουν υποκαλιαιμία σε ποσοστό 20-50%.<sup>(1)</sup>

Ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο ρύθμισης του  $K^+$  καθώς το 85% του ελεύθερα διηθημένου  $K^+$  επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Επαναρρόφηση αλλά και απέκκριση  $K^+$  γίνεται και στον άπρω νεφρώνα από τα θεμέλια και τα  $\alpha$ - και  $\beta$ -εμβόλιμα κύτταρα.

Τα αίτια και οι μηχανισμοί της υποκαλιαιμίας είναι πολλά και στο δοκίμιο αυτό θα αναφερθούν μόνο τα συνυπάρχοντα με υπομαγνησαιμία.<sup>(2)</sup>

### **1.2. Υπομαγνησαιμία**

Η συχνότητά της μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, κυμαίνεται από 12-15%, ενώ για τους ασθενείς της ΜΕΘ υπό παρεντερική σίτιση, το ποσοστό της υπομαγνησαιμίας μπορεί να φτάσει το 50%. Η συχνότητά της ενδέχεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερη καθώς συνυπάρχει με μεταβολική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμια και ξεφεύγει της προσοχής του κλινικού γιατρού.<sup>(3)</sup>

Συμπτώματα υπομαγνησαιμίας εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση του μαγνησίου στον πλάσμα είναι μικρότερη από 1,2 mg/dl.<sup>(4)</sup>

Το μαγνήσιο είναι το δεύτερο αφθονότερο ενδοκυττάριο κατιόν και η αξία του στην ομοιόσταση έχει σημαντικά υποεκτιμηθεί. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ρόλος του μαγνησίου έχει αρχίσει να μελετάται διεξοδικά μόλις από το 2.000, για αυτό και αποκαλείται το «ξεχασμένο ιόν». Για το λόγο αυτό παρακάτω δίνονται στοιχεία της ομοιόστασής του.

Η συνολική ποσότητα μαγνησίου που περιέχεται στον οργανισμό ενός ενήλικα υπολογίζεται στα 25-30 gr ή 1.000 mmol. Από αυτά το 60% βρίσκεται στα οστά, το 20% στους μύες και το 20% στους μαλακούς ιστούς και το ήπαρ.

Το 99% του μαγνησίου βρίσκεται ενδοκυττάρια.<sup>(5)</sup> Το 70% του μαγνησίου του πλάσματος είναι ιονισμένο ή συνδεδεμένο με άλλα διηθησίμα ιόντα (οξαλικά, κιτρικά, φωσφορικά). Τα φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου στον ορό είναι 1,7-2,1 mg/dl και σε καμία περίπτωση δεν αντικατοπτρίζουν τη συνολική ποσότητα μαγνησίου του οργανισμού. Οι μηχανισμοί της διακυττάριας μετακίνησης του μαγνησίου είναι αρκετά πολύπλοκοι και η ισορροπία και ανταλλαγή του μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων του οργανισμού είναι βραδεία.<sup>(6)</sup>

Διαταραχές των επιπέδων μαγνησίου, όπως υπομαγνησαιμία, μπορούν να οδηγήσουν σε θανατηφόρες επιπλοκές από σχεδόν κάθε σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών και αιφνίδιο θάνατο.

Η ομοιόστασή του εξαρτάται από την πρόσληψη, που ιδανικά θα πρέπει να είναι 300-400 mg/24ωρο για έναν ενήλικα και την αποβολή του. Η σύγχρονη Δυτική δίαιτα υπολογίζεται ότι είναι φτωχή σε μαγνήσιο. Απορροφάται από τη νήστιδα και τον ειλέο και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και λιγότερο από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η απορρόφησή του από τον γαστρεντερικό σωλήνα γίνεται διαμέσου των ειδικών διαύλων TRM6 και TRM7 (Transient Receptor potential melastatin 6,7). Το ποσοστό απορρόφησης του κυμαίνεται από 20-80% και είναι μικρότερο σε αυξημένη και μεγαλύτερο σε μειωμένη πρόσληψη.<sup>(7)</sup> Στη ΧΝΝ η εντερική πρόσληψη είναι μειωμένη, αφενός λόγω της μειωμένης πρωτεϊνικής πρόσληψης, από την οποία εξαρτάται ευθέως και αφετέρου από την ανεπάρκεια της βιταμίνης D.<sup>(8)</sup>

Οι νεφροί μαζί με τον σκελετό είναι τα βασικά όργανα διατήρησης της ομοιόστασης του μαγνησίου. Συνήθως στα ούρα αποβάλλεται περίπου το 2-5% του αρχικά διηθούμενου στο σπείραμα μαγνησίου, ενώ σε ακραίες καταστάσεις το ποσοστό αυτό μπορεί να κυμανθεί ευρύτατα (0,5-65%). Η τελική ρύθμιση της νεφρικής αποβολής του μαγνησίου γίνεται στον άπω νεφρώνα διαμέσου των διαύλων TRM6.<sup>(9)</sup> Συνεπώς ο άπω νεφρώνας είναι το τμήμα του νεφρικού σωληναρίου που ρυθμίζει την τελική απέκκριση τόσο του K<sup>+</sup>, όσο και του μαγνησίου.

## 2. Υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία

Υπολογίζεται ότι σε πάνω από το 50% της κλινικά σημαντικής υπο-

καλιαιμίας υπάρχει ταυτόχρονα και υπομαγνησαιμία. Κλινικά πιο συχνά εμφανίζεται σε άτομα που παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά. Η υποκαλιαιμία που συνυπάρχει με υπομαγνησαιμία είναι ανθεκτική στη θεραπεία μόνο με χορήγηση  $K^+$ .

### 3. Αίτια

Τα συχνότερα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν μικτή υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία φαίνονται στον πίνακα 1.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γαστρεντερικές διαταραχές                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Χρόνιο διαρροϊκά σύνδρομα</li> <li>-Εντερικές παρακάμψεις</li> <li>-Συρίγγια</li> <li>-Σύνδρομο δυσαπαρρόφησης</li> <li>-Αλκοολισμός</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νεφρικές διαταραχές                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Μετα αποφρακτική νεφροπάθεια</li> <li>-Πολυουρικά σύνδρομα, σακχαρώδης Διαβήτης</li> <li>-Διουρητικά πλην καλιοσυντηρητικών</li> <li>-Σύνδρομο Bartter</li> <li>-Σύνδρομο Gitelman</li> <li>-Αλδοστερονισμός, υπερθυρεοειδισμός</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάφορα                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Εντονη άθληση</li> <li>-Οξεία παγκρεατίτιδα</li> <li>-Μαζικές μεταγίσεις αίματος</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φάρμακα                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Κυτταροτοξικά: σισπλατίνα, καρβοπλατίνα, νιτρικό γάλλιο</li> <li>-Αντιβιοτικά : αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, αμφοτερικίνη, Fosarnet</li> <li>-Αναστολείς της καλσινευρίνης: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους</li> <li>-Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</li> </ul> </li> </ul>

**Πίνακας 1:** Αίτια υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας

Για να υπάρξει μικτή διαταραχή υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας θα πρέπει πρακτικά να υπάρχει υπομαγνησαιμία. Τα αίτια της υπομαγνησαιμίας συνοψίζονται βάσει της ομοιόστασής του σε μειωμένη διαιτητική πρόσληψη ή μειωμένη εντερική απορρόφηση, σε αυξημένη αποβολή από τους νεφρούς κυρίως, αλλά και το δέρμα και διαμερισματική ανακατανομή του.

Όσο αφορά τους νεφρούς και όπως αναλύεται παρακάτω, για να προκληθεί υπομαγνησαιμία θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη προσφορά  $Na^+$



στον άπω νεφρώνα, αυξημένη ροή διηθήματος ή αυξημένη δράση αλδοστερόνης. Συνεπώς τα διουρητικά και διάφορα πολυουρικά σύνδρομα αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο υπομαγνησισμίας.

Σε έντονη άσκηση μπορούν να υπάρξουν απώλειες από το δέρμα που να ξεπερνούν το 1 gr/24ωρο.

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η υπομαγνησισμία που επάγεται από την χρήση αναστολέων της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους). Έχει παρατηρηθεί σε μεταμοσχευμένους κυρίως ασθενείς και η συχνότητά της μπορεί να αγγίξει το 90%, ενώ εμφανίζεται αρκετά πρώιμα από την έναρξη της αναστοκατασταλτικής θεραπείας.<sup>(10)</sup> Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή γιατί πλην της υποκαλιαιμίας, η υπομαγνησισμίας προκαλεί και αύξηση της νεφροτοξικότητας των αναστολέων της καλσινευρίνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά τη χορήγηση σκευασμάτων μαγνησίου, ένα ποσοστό έως 40% των ασθενών θα συνεχίσει να διατηρεί χαμηλά επίπεδα του ιόντος.

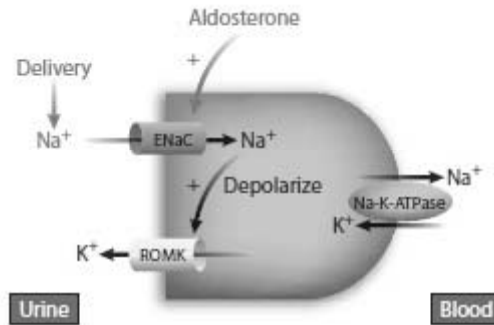
Τα τελευταία έτη ως σημαντικό αίτιο υπομαγνησισμίας έχει παρατηρηθεί ότι αποτελεί και η μακροχρόνια χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Φαίνεται ότι τα φάρμακα αυτά διαμέσου του αλκαλικού pH που προκαλούν στον γαστρεντερικό σωλήνα αυξάνουν την αποβολή του μαγνησίου από το έντερο και μειώνουν την απορρόφησή του.<sup>(11)</sup>

#### 4. Μηχανισμοί

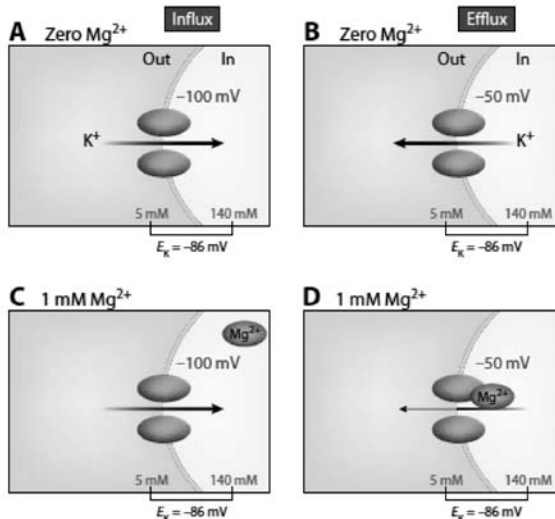
Ο ακριβής ενδοκυττάριος μηχανισμός πρόκλησης υποκαλιαιμίας από την ένδεια μαγνησίου περιγράφεται αναλυτικά από τους Huang και Kuo και συνοψίζεται στο εξής.<sup>(12)</sup>

Στον άπω νεφρώνα το  $K^+$  εισέρχεται στα κύτταρα από την βασική τους πλευρά διαμέσου της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και αποβάλλεται στη σωληναριακή πλευρά μέσω ειδικών καναλιών. Τα κανάλια  $K^+$  είναι δύο ειδών κυρίως. Τα ROMK που είναι υπεύθυνα για την βασική έκκριση  $K^+$  και τα  $maxiK^+$  που είναι υπεύθυνα για την αυξημένη αποβολή  $K^+$  σε περίπτωση αυξημένης ροής διηθήματος. Τα κανάλια ROMK λειτουργούν ανεξάρτητα από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και ναι μεν επιτρέπουν την αμφίδρομη διέλευση  $K^+$ , κυριαρχεί όμως η είσοδος  $K^+$  στα κύτταρα διαμέσου αυτών παρά η έξοδος. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 ουσιαστικά η δύναμη που οδηγεί στην αποβολή  $K^+$  από τα κανάλια ROMK είναι η αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης μετά την είσοδο  $Na^+$  στα κύτταρα, διαμέσου των

καναλιών ENaC της σωληναριακής πλευράς του κυττάρου. Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  διαμέσου των ENaC και την αποβολή  $\text{K}^+$  μέσω των ROMK. Όταν υπάρχει ανάγκη για μείωση της αποβολής  $\text{K}^+$  λόγω υποκαλιαιμίας, όπως αυτή αναγνωρίζεται από την μειωμένη εξωκυτάρια συγκέντρωση του ιόντος ή το δυναμικό ισορροπίας της μεμβράνης, το ελεύθερο ενδοκυττάριο μαγνήσιο καταλαμβάνει θέση στην ενδοκυττάρια είσοδο των καναλιών ROMK, παρεμποδίζοντας ή μπλοκάροντας έτσι την αποβολή του  $\text{K}^+$  στα σωληνάρια. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι το μαγνήσιο αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην έκκριση  $\text{K}^+$  στον άπω νεφρώνα (Εικ. 2).



Εικόνα 1: Μηχανισμός απέκκρισης  $\text{K}^+$  στον άπω νεφρώνα



Εικόνα 2: Ο ενδοκυττάριος μηχανισμός του μαγνησίου για τη μείωση της απέκκρισης του  $\text{K}^+$

Πράγματι ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να εξηγεί την εμφάνιση υποκαλιαιμίας σε συνύπαρξη υπομαγνησαιομίας. Σε καλά μελετημένα σύνδρομα που εμφανίζουν υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιομία, όπως τα Bartter και Gitelman, έχει δείχτει ότι η χορήγηση μαγνησίου μείωσε τη νεφρική αποβολή και αύξησε τα επίπεδα του  $K^+$  στον ορό. Επίσης σε ασθενείς με συνδυασμένη υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιομία μετά απο λήψη θειαζιδικών διουρητικών, η χορήγηση αποκλειστικά και μόνο μαγνησίου αύξησε τα επίπεδα  $K^+$  στον ορό. Σε ασθενείς με σύνδρομο Gitelman η χορήγηση μαγνησίου και όχι η διόρθωση της αλκάλωσης με χλωριούχο αμμωνίο μείωσε την έκκριση  $K^+$  στον άπω νεφρώνα. Αυτό συμβαίνει επειδή το μαγνήσιο είναι απαραίτητο για τη λειτουργία της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  και σε περίπτωση ενδοκυττάριας ένδειάς του, η αντλία δεν επανεισάγει  $K^+$  στα κύτταρα, ενώ παράλληλα η αποβολή του συνεχίζεται, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια μείωση της συγκέντρωσης του ιόντος και την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>(13)</sup>

Ο παραπάνω μηχανισμός όμως δεν μπορεί να εξηγήσει την απουσία υποκαλιαιμίας σε περιπτώσεις σοβαρής υπομαγνησαιομίας, όπως συμβαίνει σε ορισμένες γενετικές διαταραχές του μαγνησίου. Τέτοιες διαταραχές είναι η οικογενής υπομαγνησαιομία με συνοδό υπερασβεστιαμία και νεφρολιθίαση που οφείλεται σε μεταλλάξεις στην κλουδίνη-1 ή παρασελίνη και η υπομαγνησαιομία που οφείλεται σε μετάλλαξη του καναλιού μαγνησίου TRPM6 στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Συνεπώς υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που επηρεάζουν την έκκριση  $K^+$  σε περιπτώσεις υπομαγνησαιομίας. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη ροή διηθήματος στον άπω νεφρώνα, πρώτον οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης  $K^+$  μέσω των  $MaxiK^+$  και δεύτερον σε αυξημένη προσφορά  $Na^+$ , με αποτέλεσμα την υπερέκκριση αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη με τη σειρά της επαναροφά το  $Na^+$  στα κύτταρα διαμέσου των καναλιών ENAC, γεγονός που οδηγεί σε αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και αύξηση αποβολής  $K^+$  διαμέσου των καναλιών ROMK.

Συμπερασματικά η υπομαγνησαιομία από μόνη της δεν είναι ικανή να προκαλέσει υποκαλιαιμία. Θα πρέπει να υπάρχει συνδυασμός περισσότερων μηχανισμών, από τους οποίους ο καθένας ξεχωριστά να είναι ικανός να προκαλέσει υποκαλιαιμία. Αυτό καθιστά δύσκολο να διαπιστωθεί σε τι βαθμό η υπομαγνησαιομία συμμετέχει στην πρόκληση υποκαλιαιμίας σε σχέση με τους άλλους παράγοντες.

## 5. Επιπτώσεις

Οι επιπτώσεις από την υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία προέρχονται κυρίως από τη δράση που έχουν τα δύο ενδοκυττάρια ιόντα στη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών και τη φάση εκπόλωσης και επαναπόλωσης αυτών. Έτσι οι σημαντικότερες κλινικές εκδηλώσεις προέρχονται από το καρδιαγγειακό και νευρομυϊκό σύστημα.

Η διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας γίνεται με τη λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , η εκπόλωση με τη βοήθεια των καναλιών  $\text{K}^+$  και η επαναπόλωση με τη σύγχρονη δράση και των δύο. Όπως αναφέρθηκε το μαγνήσιο ελέγχει την αντλία, οπότε μείωση της δραστηριότητας αυτής οδηγεί σε ενδοκυττάρια μείωση  $\text{K}^+$  και συνεπώς λιγότερο αρνητικό δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Επίσης μείωση του ενδοκυττάριου μαγνησίου αναστέλλει μερικώς στην φάση της επαναπόλωσης την είσοδο  $\text{K}^+$  στα κύτταρα διαμέσου των καναλιών  $\text{K1}$ , με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση του αρνητικού δυναμικού της μεμβράνης και καθυστέρηση στην επαναπόλωση των καρδιακών ινών, η οποία καταγράφεται ως επιμήκυνση του QT διαστήματος στο ΗΚΓ.<sup>(14)</sup> Όσο μεγαλύτερη η καθυστέρηση στην επαναπόλωση, τόσο πιο ευαίσθητο το μυοκάρδιο για εμφάνιση κοιλιακών κυρίως αρρυθμιών (torsades de pointes), κολπικής μαρμαρυγής και τοξικού δακτυλιδισμού.

Οι επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας και υπομαγνησισαιμίας είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην πρώτη μετεμφραγματική περίοδο, όπου μπορεί να προκληθεί μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, υπόταση και ανακοπή. Η χρησιμότητα της χορήγησης μαγνησίου στη φάση αυτή παραμένει όμως αμφισβητήσιμη.<sup>(15)</sup>

Σε οξεία υπομαγνησισαιμία πλην της υποκαλιαιμίας μπορεί να παρατηρηθεί και σε σοβαρή υπασβεστιαίμια. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί, αλλά είναι πιθανό να οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης. Αν δεν διορθωθεί η λανθάνουσα υπομαγνησισαιμία δεν αποκαθίστανται τα επίπεδα ασβεστίου του ορού.<sup>(16)</sup> Από το νευρομυϊκό σύστημα μπορεί να υπάρχουν σημεία Chvostek και Trousseau, τετανία, σπασμοί, κώμα και θάνατος.<sup>(17)</sup>

## 6. Βιβλιογραφία

1. Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM Jr. The incidence of diuretic induced hypokalemia in two distinct clinical settings. *J Clin Hypertens* 1986; 2(4): 331-338.
2. Weiner ID, Wino CS. Hypokalemia-consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(7): 1179-1188.
3. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive care Med* 2005; 20(1): 3-17.
4. Swaminathan R. magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24(2): 47-66.
5. Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: Renal magnesium handling. *Semin Nephrol* 1998; 92: 1040-1047.
6. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr* 2008; 99(Suppl 3): S24-S36.
7. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Cur Opin Gastroenterol* 2008; 24(2): 230-235.
8. Navarro JF. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22: 37-44.
9. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(4): 599-605.
10. Asai T, Nakatani T, Tamada S, et al. Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin angiotensin system independent mechanism. *Transplantation* 2003; 75: 1040-1044.
11. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol* 2016; 5(2): 152-157.
12. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2649-2652.
13. Giembisch G. Renal potassium channels: function, regulation and structure. *Kidney Int* 2001; 60(2): 436-445.
14. Ishihara K, Sarai N, Asakura K, Noma A, Matsuoka S. Role of Mg<sup>2+</sup> block of the inward rectifier K<sup>+</sup> current in cardiac repolarization reserve: A quantitative stimulation. *J Mol Cell cardiol* 2009; 47(1): 76-84.
15. Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. Intravenous magnesium for

acute myocardial infraction. CoChrane database Systematic Rev 2007 CD 002755.

16. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Acute onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. J Bone Miner Metab 2011; 29(6): 752-755.

17. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014; 7: 219-230.

## Ερωτήσεις

### 1. Το ποσοστό του ενδοκυττάριου μαγνησίου είναι:

- α) 70%;
- β) 65%;
- γ) 99%
- δ) 1%;

### 2. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαιμία συνυπάρχουν σε ποσοστό:

- α) 25%;
- β) 50%;
- γ) 75%;
- δ) 100%;

### 3. Το μαγνήσιο εμποδίζει την απέκκριση $K^+$ διαμέσου:

- α) Των καναλιών ENAC;
- β) Των καναλιών ROMK;
- γ) Της δράσης του στην αλδοστερόνη;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

### 4. Συχνότερο αίτιο υποκαλιαιμίας και υπομαγνησισαιμίας είναι:

- α) Η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων;
- β) Οι αναστολείς της καλσινευρίνης;
- γ) Η χορήγηση φουροσεμίδης με αμιλορίδη;
- δ) Τα θειαζιδικά διουρητικά;

**5. Η ρύθμιση του μαγνησίου στην απέκκριση του  $K^+$  γίνεται κυρίως:**

- α) Στο ανιον σκελος της αγκύλης του Henle;
- β) Στο άπω εσπειραμένο;
- γ) Στο εγγύς εσπειραμένο;
- δ) Σ' όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. β
- 3. β
- 4. δ
- 5. β

## Χαρακτηριστικά ασθενών των ΤΕΠ με ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Γιώργος Χ. Κουτρούμπας,

Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπονατρίαμια
3. Υπερνατρίαμια
4. Υποκαλιαιμία
5. Υπερκαλιαιμία
6. Υπασβεστιαίμια
7. Υπερασβεστιαίμια
8. Υπομαγνησιαίμια
9. Υπερμαγνησιαίμια
10. Διαταραχές φωσφορικών
11. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η υπονατρίαμια είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή των ΤΕΠ. Οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν φάρμακα. Συχνότερη είναι η υπογκαιμική υποτονική υπονατρίαμια που χαρακτηρίζεται από την υπογκαιμία

- Χαρακτηριστικό των ασθενών με υπερνατρίαμια είναι η υπογκαιμία

- Η υποκαλιαιμία συνήθως οφείλεται σε υποσιτισμό, λήψη διουρητικών ή εμέτους

- Η υπερκαλιαιμία συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με σημαντική συν-νοσηρότητα: νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια

- Οι ασθενείς με υπασβεστιαίμια χαρακτηριστικά είναι βύθιοι, αλλά με ευερεθιστότητα

- Συνήθως οι ασθενείς με υπερασβεστιαίμια είναι αυτοί με κακοήθεια ή λήψη φαρμάκων

- Οι διαταραχές του μαγνησίου είναι σπάνιες στο ΤΕΠ. Είναι απαραίτητη η μέτρηση του μαγνησίου σε διαβητικούς, έγκυες, λήψη διουρητικών και νεφρική ανεπάρκεια

### 1. Εισαγωγή

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές διαγιγνώσκονται αρκετά συχνά σε ασθενείς που εμφανίζονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) των νοσο-



κορμείων. Περίπου ο ένας στους πέντε ασθενείς ή το 20% που εμφανίζεται στο ΤΕΠ θα παρουσιάζει κάποια ηλεκτρολυτική διαταραχή<sup>1,2</sup>. Η συχνότερη είναι η υπονατριαιμία που εμφανίζεται περίπου στο 60%, ενώ οι σπανιότερες είναι οι διαταραχές του μαγνησίου<sup>1</sup>. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα των ασθενών και περισσότερο των ηλικιωμένων<sup>3</sup>.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών των ΤΕΠ με μία συγκεκριμένη ηλεκτρολυτική διαταραχή όπως του νατρίου, καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου.

## 2. Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία στις περισσότερες μελέτες χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ , ενώ η σοβαρή υπονατριαιμία από  $\text{Na}^+ < 121\text{-}122 \text{ mEq/L}$ . Τα ποσοστά των ασθενών που εμφανίζονται στο ΤΕΠ με υπονατριαιμία κυμαίνονται από 3-10%<sup>2,4-6</sup>. Στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών των ΤΕΠ στην Ελβετία, περίπου το 10% όλων των ασθενών εμφανίστηκε με κάποιου βαθμού υπονατριαιμία, ενώ το 0,4% είχε σοβαρή υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+ < 121 \text{ mEq/L}$ )<sup>2</sup>. Μικρή πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες 57%, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών με υπονατριαιμία ήταν  $54 \pm 8$  έτη, αλλά των ασθενών με σοβαρή υπονατριαιμία ήταν  $64 \pm 16$  έτη<sup>2</sup>.

Οι ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία εμφανίζονταν στο παθολογικό ΤΕΠ στο 68-72% των περιπτώσεων και στο υπόλοιπο στο χειρουργικό<sup>2,6</sup>. Οι κύριες διαγνώσεις εισαγωγής ήταν νευρολογικές (στο 48% των περιπτώσεων) και νεφρικές/ουρολογικές (στο 38%). Νευρολογική συμπτωματολογία παρουσίαζε το 64% των ασθενών και είχαν χαμηλότερα επίπεδα  $\text{Na}^+$ . Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν 1-2 συμπτώματα και αυτά αφορούσαν: ναυτία (38%), πτώσεις στο έδαφος (30%), αδυναμία (28%), ίλιγγο (26%), υπνηλία (21%), αποπροσανατολισμό (20%), κεφαλαλγία (19%), σπασμούς (16%), συγκοπικά επεισόδια (11%), ταραχή (9%) και κράμπες (3%). Η θνητότητα των ασθενών αναφέρεται από 13-15,7% και συσχετίζεται με τη χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  κατά την εμφάνιση<sup>2,7</sup>. Σε μία μελέτη<sup>5</sup>, που χώρισε τους ασθενείς σε 4 ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας, βρέθηκε ότι η βαρύτητα αυτή είχε συσχέτιση με τη χορήγηση φαρμάκων, τη χορήγηση ειδικά θειαζιδικών διουρητικών, την παρουσία συμπτωμάτων, τις πτώσεις στο έδαφος, ενώ από τα συμπτώματα που

παρουσίαζαν οι ασθενείς κατά την εμφάνιση μόνο, η αδυναμία-κόπωση φάνηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας. Πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζει η φαρμακολογία των ασθενών με σοβαρή υπονατριαιμία στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών των ΤΕΠ<sup>2</sup>. Σ' αυτή, χαμηλό ποσοστό ασθενών λάμβανε διουρητικά: θειαζιδικά (14%), διουρητικά της αγκύλης (13%) και ανταγωνιστές αλδοστερόνης (7%). Από τα αντιυπερτασικά αΜΕΑ ελάμβανε το 19%, ΑΤ1 αποκλειστές το 13%, β-αποκλειστές το 28% και ανταγωνιστές ασβεστίου το 8%. Τα υψηλότερα ποσοστά ασθενών ελάμβαναν ανταγωνιστές των αντλιών H<sup>+</sup> (34%), αντιθρομβωτικά (27%), ψυχοτρόπα (26%) και οπιούχα (20%).

Χωρίζοντας τους ασθενείς ανάλογα με την αιτιολογία της υπονατριαιμίας και την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, προκύπτουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ασθενών. Έτσι ο ασθενής με υπερτονική υπονατριαιμία, έχει υπερτονία εξαιτίας αυξημένης συγκέντρωσης μιας εξωκυττάριας ωσμώλης (εκτός του Na<sup>+</sup>), η οποία προκαλεί την έξοδο ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο για να μειωθεί η ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου χώρου, αραιώνει έτσι τον εξωκυττάριο χώρο και προκαλεί υπονατριαιμία<sup>4</sup>. Παράλληλα η ωσμωτική διούρηση που παρατηρείται μειώνει και τον ενδαγγειακό όγκο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η υπεργλυκαιμία, ενώ άλλες ωσμώλες είναι η μαννιτόλη, η σουκρόζη, η μαλτόζη και οι χαμηλού μοριακού βάρους δεξτράνες. Επομένως τα χαρακτηριστικά της πλειοψηφίας των ασθενών αυτών είναι η αφυδάτωση, η υπεργλυκαιμία, η πολυουρία, η βυθιότητα κ.ά.

Οι ασθενείς με ισοτονική υπονατριαιμία χωρίζονται σ' αυτούς με ψευδοϋπονατριαιμία και σ' εκείνους με χορήγηση κάποιου αραιωτικού μη αγωγίμου διαλυτικού μέσου, όπως η γλυκίνη ή η μαννιτόλη που χρησιμοποιούνται σε διάφορες ουρολογικές κυρίως επεμβάσεις<sup>4</sup>. Οι ασθενείς με ψευδοϋπονατριαιμία δεν έχουν κανένα χαρακτηριστικό και κανένα σύμπτωμα. Ουσιαστικά πρόκειται για εργαστηριακό «λάθος». Οι ασθενείς με σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή με χρήση ισότονης γλυκίνης ή μαννιτόλης δεν εμφανίζονται στα επείγοντα αφού αποτελεί μετεγχειρητική επιπλοκή<sup>4</sup>.

Τέλος οι ασθενείς με υποτονική υπονατριαιμία χωρίζονται ανάλογα με την κατάσταση του ενδαγγειακού τους όγκου<sup>4</sup>. Η υπογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία οφείλεται σε απώλεια Na<sup>+</sup> (κυρίως) και ύδατος, είτε από εξωνεφρικές απώλειες, είτε από νεφρικές απώλειες. Αυτή, σύμφωνα με μία με-

λέτη είναι η συχνότερη διαταραχή που εμφανίζεται στα ΤΕΠ (65,1%) και είναι αυτή με τη μεγαλύτερη θνητότητα (21,3%)<sup>7</sup>. Στις εξωνεφρικές απώλειες είναι χαρακτηριστικό το ιστορικό των ασθενών με διάρροιες, εμετούς, πρόσφατες στομίες, οξεία κοιλία, ραβδομύωση, εγκαύματα, συμμετοχή σε μαραθώνιο κ.ά. Στις νεφρικές απώλειες χαρακτηριστική είναι η χρήση διουρητικών. Σ' όλες όμως τις περιπτώσεις είναι χαρακτηριστική η υπογκαιμία, η οποία ανάλογα με τη σοβαρότητά της προκαλεί και την ανάλογη συμπτωματολογία. Έτσι μπορεί να εμφανιστεί σ' έναν περιπατητικό ασθενή με ξηρότητα βλεννογόνων και ήπια αφυδάτωση μέχρι έναν ασθενή κλινήρη με σοβαρή υπόταση, έντονη μείωση σπαργής δέρματος, βύθιο, υπνηλικό, μέχρι και σε κωματώδη κατάσταση<sup>8</sup>. Μπορεί να συνυπάρχει και αναπνοή Kussmaul λόγω της γαλακτικής οξέωσης από την υποάρδευση των ιστών.

Οι ασθενείς με ευογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία εμφανίζονται σπάνια στο ΤΕΠ (9,6%). Η θνητότητα στη μετέπειτα νοσηλεία παραμένει χαμηλή (6,2%), αλλά η υπονατριαιμία τείνει συχνότερα να είναι σημαντικότερη, αφού το 53,9% των ασθενών μ' αυτή εμφάνιζε  $Na^+ < 125 \text{ mEq/L}$ <sup>7</sup>. Η αιτιολογία αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνει μία μεγάλη πληθώρα νόσων, επειδή περιλαμβάνει το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Έτσι περιλαμβάνει αρκετά νεοπλάσματα με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα να είναι το συχνότερο και χαρακτηριστικό, αναπνευστικά νοσήματα κυρίως λοιμώδη, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), οποιοδήποτε stress, τραύμα ή χειρουργείο και φάρμακα όπως οπιούχα, αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά κ.ά<sup>8</sup>. Όπως γίνεται κατανοητό είναι δύσκολο να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφανίζονται στο ΤΕΠ μ' αυτή τη διαταραχή.

Οι ασθενείς με υπερογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία εμφανίζονται επίσης σπανιότερα στο ΤΕΠ (9,6%). Η θνητότητα στη μετέπειτα νοσηλεία παραμένει στο 9,5% και η υπονατριαιμία τείνει να μην είναι σημαντική, αφού μόνο το 23,8% των ασθενών με αυτήν εμφάνιζε  $Na^+ < 125 \text{ mEq/L}$ <sup>7</sup>. Η αιτιολογία της κατηγορίας αυτής περιλαμβάνει την οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο, την καρδιακή ανεπάρκεια και την κίρρωση του ήπατος<sup>8</sup>. Το χαρακτηριστικό αυτής της κατηγορίας είναι η υπερογκαιμία. Έτσι οι ασθενείς είναι χαρακτηριστικά οιδηματικοί, με έντονο 3<sup>ο</sup> χώρο, με υπέρταση τουλάχιστον στη νεφρική ανεπάρκεια, ίσως με δύσπνοια-ορθόπνοια, ξηρό βήχα κ.ά. Έχουν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ή κίρρωσης ήπατος.

### 3. Υπερνατριαιμία

Η υπερνατριαιμία στις περισσότερες μελέτες χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+ > 145 \text{ mEq/L}$ , ενώ η σοβαρή υπερνατριαιμία από  $\text{Na}^+ > 149 \text{ mEq/L}$ . Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζονται με υπερνατριαιμία στο ΤΕΠ ποικίλλει στις μελέτες και κυμαίνεται από 2-13%<sup>1,2,6</sup>. Στη μεγαλύτερη μελέτη<sup>2</sup>, η υπερνατριαιμία εμφανίζεται στο 2% των ασθενών του ΤΕΠ και η σοβαρή υπερνατριαιμία στο 0,2%. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (62%) και η μέση ηλικία τους ήταν  $58 \pm 23$  έτη, μικρότερη αυτών με υπονατριαιμία<sup>2</sup>.

Οι ασθενείς με σοβαρή υπερνατριαιμία συνήθως μεταφέρονται στο παθολογικό ΤΕΠ (54-59%), ενώ οι υπόλοιποι στο χειρουργικό<sup>2,6</sup>. Οι συνηθέστερες διαγνώσεις κατά την είσοδό τους στο ΤΕΠ ήταν νευρολογικές διαταραχές (15%), τραύμα (14%), πνευμονολογικές (9%), νεφρικές/ουρολογικές (8%) και δηλητηριάσεις (8%). Το 38% των ασθενών ανέφεραν νευρολογικά συμπτώματα και αυτά ήταν 1-2 στους περισσότερους<sup>2</sup>. Τα συνηθέστερα συμπτώματα ήταν η υπνηλία (65%), ο αποπροσανατολισμός (55%), πτώσεις στο έδαφος (55%), αδυναμία (15%) και συγκοπικά επεισόδια (10%). Από τους ασθενείς, που εμφανίζονταν στο ΤΕΠ με υπερνατριαιμία, 18% λάμβανε αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα, 15% με αντιθρομβωτικά, 12% με οπιούχα, 11% με ανταγωνιστές των αντλιών  $\text{H}^+$  και 11% με διουρητικά της αγκύλης.

Η υπερνατριαιμία μπορεί αιτιολογικά να χωριστεί σε 2 μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τον μηχανισμό, δηλαδή, είτε με απώλεια ύδατος, είτε με κατακράτηση  $\text{Na}^+$  που συμπίπτουν με την κατάσταση του δραστικού όγκου αίματος, υπογκαιμία, είτε υπερογκαιμία<sup>8</sup>. Η υπερογκαιμική υπερνατριαιμία είναι πολύ σπάνια και συνήθως είναι ιατρογενής. Οι μοναδικές περιπτώσεις που μπορεί κάποιος με υπερογκαιμική υπερνατριαιμία να προσέλθει στο ΤΕΠ είναι η κατάποση μεγάλης ποσότητας θαλασσινού νερού ή μεγάλης ποσότητας αλατιού<sup>8</sup>. Δεν αναφέρεται ούτε μία περίπτωση στις επιδημιολογικές μελέτες των ΤΕΠ<sup>1,2,6</sup>. Η συνηθέστερη μορφή με μεγάλη διαφορά είναι η υπογκαιμική υπερνατριαιμία που συνδέεται με απώλεια ύδατος ή υπότονων υγρών, χωρίς πρόσληψη νερού. Έτσι το χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι η αφυδάτωση, η μειωμένη σπαργή δέρματος, η ξηρότητα βλεννογόνων, ίσως η χαμηλή αρτηριακή πίεση και τα νευρολογικά συμπτώματα βυθιότητας, υπνηλίας κ.ά. Επίσης στις περιπτώσεις άποιου

διαβήτη χαρακτηριστικά αναφέρεται πολυουρία και πολυδιψία, που όμως για κάποιο λόγο τελευταία δεν ήταν δυνατή η πρόσληψη νερού.

#### 4. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις  $K^+ < 3,5$  mEq/L, ενώ η σοβαρή υποκαλιαιμία από  $K^+ < 2,6-2,9$  mEq/L. Η εμφάνιση της υποκαλιαιμίας στους ασθενείς των ΤΕΠ κυμαίνεται από 5,5-16,8%, ενώ η σοβαρή από 0,4-3,3%<sup>1,9-12</sup>. Βέβαια η διαφορά στον ορισμό της σοβαρής υποκαλιαιμίας ( $K^+ < 2,6-2,9$  mEq/L) είναι σημαντική και συντελεί στη μεγάλη διαφορά εμφάνισης. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η υποκαλιαιμία εμφανίζεται περίπου στο 11% των ασθενών του ΤΕΠ<sup>9,11,12</sup>. Οι γυναίκες εμφανίζονταν στο ΤΕΠ πιο συχνά με υποκαλιαιμία και η μέση ηλικία των ασθενών με υποκαλιαιμία ήταν περίπου τα 55 έτη<sup>1,9-12</sup>.

Από τους ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία ( $K^+ < 2,6$  mEq/L) το 62% εμφανίστηκε στο παθολογικό ΤΕΠ και το υπόλοιπο 38% στο χειρουργικό<sup>9</sup>. Ο λόγος εμφάνισης στο ΤΕΠ ήταν νευρολογική διαταραχή στο 32%, γαστρεντερολογική στο 21%, τραύμα στο 13%, όχι-ξεκάθαρη έκπτωση των σωματικών λειτουργιών στο 13% κ.ά<sup>9</sup>. Το 49% παρουσίαζε κάποιο σύμπτωμα που δεν μπορούσε να αποδοθεί κάπου εκτός της υποκαλιαιμίας, αλλά και το 23% δεν ήταν σε θέση να δηλώσει κάποιο σύμπτωμα ή να υπάρχει ιστορικό από κάποιον συγγενή<sup>9</sup>. Το κυρίαρχο σύμπτωμα ήταν η μυϊκή αδυναμία στο 73% των συμπτωματικών ασθενών. Άλλα συμπτώματα ήταν τα μυϊκά άλγη στο 15%, ατελής ειλεός στο 13%, κράμπες στο 12%, κολπική μαρμαρυγή, λιποθυμικά επεισόδια και σπασμοί στο 4%<sup>9</sup>. Τουλάχιστον μία διαταραχή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσίασε το 69% των ασθενών, με πιο συχνή την παρουσία του κύματος U στο 24% και την κατάσπαση του διαστήματος ST και πολλαπλές κοιλιακές έκτακτες συστολές στο 21%. Η αιτία της υποκαλιαιμίας δεν βρέθηκε (παρά την μετέπειτα νοσηλεία) στο 32% των ασθενών με σοβαρή υποκαλιαιμία. Από τους υπόλοιπους οι κύριες διαταραχές ήταν η υποθρεψία στο 28% και η χρήση διουρητικών στο 28%, κυρίως θειαζιδικών. Άλλες αιτίες είναι η υπερέμεση στο 23%, οι διάρροιες στο 13% και η κατάχρηση υπακτικών στο 4%. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο συσχετισμός με άλλες ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές. Έτσι, ενώ στους περισσότερους ασθενείς η υποκαλιαιμία συχνότερα συνδυάζεται με υπερνατρίαemia από ότι με υπονατρίαemia (13% έναντι 3%), η

σοβαρή υποκαλιαιμία συνδυάζεται κυρίως με υπονατριαιμία (30% έναντι 8%). Η συνηθέστερη οξεοβασική διαταραχή των ασθενών με σοβαρή υποκαλιαιμία ήταν η αναπνευστική αλκάλωση και η μεταβολική αλκάλωση, ενώ μόνο το 4% δεν είχε κάποια διαταραχή.

Η υποκαλιαιμία συνοδεύει ένα πλήθος διαφορετικών διαταραχών και χορήγησης φαρμάκων και είναι δύσκολο να συνδεθεί με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά<sup>13</sup>. Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς που εμφανίζονται στο ΤΕΠ με υποκαλιαιμία δεν έχουν διαφορετικό δείκτη συν-νοσηρότητας<sup>11,12</sup>.

## 5. Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις  $K^+ > 4,5-5$  mEq/L, ενώ η σοβαρή υπερκαλιαιμία από  $K^+ > 6$  mEq/L. Η εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς των ΤΕΠ κυμαίνεται από 3,5-9%<sup>1,10,12,14</sup> και μπορεί να αναλυθεί στην ήπια ( $K^+ = 5,1-5,4$  mEq/L) στο 2,2% των ασθενών, στη μέτρια ( $K^+ = 5,5-6$  mEq/L) στο 1% και στη σοβαρή ( $K^+ > 6$  mEq/L) στο 0,4%<sup>10</sup>. Οι ασθενείς με υπερκαλιαιμία είναι συχνότερα άνδρες (58%) και η μέση ηλικία τους είναι μεγαλύτερη και από τους ασθενείς με υποκαλιαιμία, αλλά και από τη μέση ηλικία όλων των ασθενών<sup>10</sup>.

Η πλειοψηφία των ασθενών με σοβαρή υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε στο παθολογικό ΤΕΠ και η κυριότερη αιτία με διαφορά ήταν η οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή η οξεία επί χρόνιας νεφρική ανεπάρκεια στο 40%. Άλλες αιτίες ήταν η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (23%), μετά από καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (11%), σηπτική καταπληξία (6%), λήψη ενός νέου καλιοσυντηρητικού φαρμάκου (5%) (αΜΕΑ, ανταγωνιστή αλδοστερόνης κ.ά), διαβητική κετοξέωση ή πολυτραυματίας (3%), μετά χημειοθεραπεία (1%), ενώ στο 8% δεν βρέθηκε κάποια αιτία της υπερκαλιαιμίας<sup>14</sup>. Άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι η προσθήκη καλιοσυντηρητικών φαρμάκων κατέχει μία πιο σημαντική θέση στην αιτιολογία της υπερκαλιαιμίας του ΤΕΠ και ανεβάζουν το ποσοστό αυτό μέχρι και στο 50%<sup>15</sup>. Το 92% των ασθενών νοσηλεύτηκε και το 32% κατέληξε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας<sup>14</sup>. Συμπτώματα, που δεν μπορούσαν να αποδοθούν σε άλλη παθολογία υπήρχαν στο 30% των ασθενών και το 65% από αυτούς προσήλθαν με κάποια αρρυθμία στο ΗΚΓ/μα. Το κυρίαρχο σύμπτωμα ήταν η μυϊκή αδυναμία στο 30%. Αλλαγές στο ΗΚΓ/μα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην υπερκαλιαιμία βρέθηκαν στο 64% των ασθενών<sup>14</sup>. Στο 41% των ασθενών η σο-

βαρή υπερκαλιαιμία συνδυάστηκε με υπονατρίαζα και μόνο στο 1% με υπερνατρίαζα. Στο 50% συνδυάστηκε με μία οξεοβασική διαταραχή που κυρίως ήταν μεταβολική οξέωση στο 34% και αναπνευστική οξέωση στο 6% των ασθενών<sup>14</sup>.

Οι ασθενείς με υπερκαλιαιμία και κυρίως με σοβαρή, έχουν σημαντική συν-νοσηρότητα. Είναι πολύ συχνή η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας και σήψης και τα ποσοστά τους αυξάνονται όσο σημαντικότερη είναι η υπερκαλιαιμία<sup>10</sup>.

Στα ΤΕΠ αναφέρεται υψηλό ποσοστό αιμολυμένων δειγμάτων αίματος που φτάνει στο εργαστήριο, γι' αυτό και αρκετές μελέτες αναφέρουν την επανάληψη ή επιβεβαίωση της διαταραχής του  $K^+$  με 2<sup>η</sup> μέτρηση<sup>10,12,14</sup>. Αυτά τα υψηλά ποσοστά ίσως οφείλονται στην αερόβια αιμοληψία μέσω φλεβοκαθετήρα που συνηθίζεται στο ΤΕΠ, στην ταχύτητα επεξεργασίας του δείγματος, στη μεταφορά με πνευματικό ταχυδρομείο κ.ά.

## 6. Υπασβεσταιμία

Η υπασβεσταιμία χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις, διορθωμένου ως προς την λευκωματίνη  $Ca < 8,5$  mg/dl και η σοβαρή υπασβεσταιμία  $Ca < 7,5$  mg/dl. Η υπασβεσταιμία εμφανίζεται στους ασθενείς του ΤΕΠ σε ποσοστά που κυμαίνονται από 0,7-30%<sup>1,16-18</sup>. Η πολύ μεγάλη διαφορά στις μελέτες πιθανά οφείλεται στις πολύ μεγάλες διαφορές, στις συνήθειες παραγγελίας εργαστηριακών στο ΤΕΠ του κάθε νοσοκομείου και της κάθε εποχής. Χαρακτηριστικά σε μία μελέτη από τους 22.239 ασθενείς μόνο στους 8.270 υπήρχε αποτέλεσμα εξέτασης  $Ca$ <sup>17</sup>. Γενικά, τα δεδομένα για την υπασβεσταιμία στο ΤΕΠ είναι πολύ περιορισμένα. Στην καλύτερα σχεδιασμένη μελέτη η υπασβεσταιμία βρέθηκε στο 3,4% των ασθενών του ΤΕΠ και μάλιστα στο 3,1% αυτών ήταν ήπια<sup>16</sup>. Το αίτιο της υπασβεσταιμίας παρέμεινε άγνωστο στην πλειοψηφία των ασθενών (67%), στο 32% πιθανολογήθηκε κάποιο λοιμώδες αίτιο και στο 2% το αίτιο ήταν χειρουργικός υποπαραθυρεοειδισμός<sup>16</sup>. Γενικά οι ασθενείς με σοβαρή υπασβεσταιμία είχαν συχνότερα κάποια κακοήθεια ή χρόνια νεφρική νόσο σε σχέση με τους νορμοασβεσταιμικούς<sup>16</sup>. Η θνητότητα των ασθενών με σοβαρή υπασβεσταιμία ήταν 11% και στατιστικά σημαντικά επιδεινωμένη σε σχέση με εκείνους με ήπια υπασβεσταιμία και αυτούς με νορμοασβεσταιμία<sup>16</sup>.

Το χαρακτηριστικό των ασθενών με υπασβεσταιμία είναι ότι, ενώ είναι

σχετικά νωχελικοί με χαμηλή αρτηριακή πίεση και αδυναμία, είναι ευερέθιστοι με αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, σημείο Trousseau κατά την προσπάθεια μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, αυξημένο τόνο των σκελετικών μυών, «χείρα μαιευτήρα» (προσαγωγή των αντίχειρων και κάμψη των καρπών) και μπορεί να φτάσουν σε τετανία και γενικευμένους τονικοκλωνικούς σπασμούς<sup>19</sup>. Χαρακτηριστικά μπορεί να παρουσιάσουν τετανία κατά τη διάρκεια χορήγησης  $K^+$  ή διόρθωσης της μεταβολικής συνήθως οξέωσης<sup>19</sup>. Η χρόνια υπασβεσταιμία μπορεί να έχει ως μοναδικές εκδηλώσεις ψυχιατρικές διαταραχές, καταρράκτη ή απόπτωση τριχών λ.χ. μασχάλων ή εφηβαίου.

## 7. Υπερασβεσταιμία

Η υπερασβεσταιμία χαρακτηρίζεται από συγκεντρώσεις, διορθωμένου ως προς την λευκωματίνη  $Ca > 10,4$  mg/dl και η σοβαρή υπερασβεσταιμία  $Ca > 11,4$  mg/dl. Η υπερασβεσταιμία εμφανίζεται στους ασθενείς του ΤΕΠ σε ποσοστά που κυμαίνονται από 0,1-3,3%<sup>1,16-18,20</sup>. Όπως και στην υπασβεσταιμία, αυτή η μεγάλη διαφορά πιθανά οφείλεται στην επιλογή των ασθενών που θα εξεταστεί το Ca. Σε μία μελέτη συγκεκριμένα από τους 77.847 ασθενείς, μόνο 14.984 ασθενείς (19%) είχαν μία μέτρηση Ca<sup>20</sup>. Στις δύο μεγαλύτερες μελέτες το ποσοστό εμφάνισης υπερασβεσταιμίας στο ΤΕΠ ήταν 0,7%<sup>20</sup> και 3,3%<sup>16</sup> και σοβαρής υπερασβεσταιμίας στο 0,6%<sup>16</sup>. Υπήρχε μία μικρή πλειοψηφία στις γυναίκες 53%, η μέση ηλικία τους ήταν  $64 \pm 17$  έτη και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών (86%) προσήλθε στο παθολογικό ΤΕΠ<sup>20</sup>.

Το αίτιο της υπερασβεσταιμίας ήταν προφανές στο 59% των ασθενών. Η ήπια υπερασβεσταιμία συνήθως οφείλονταν σε κάποια κακοήθεια στο 27% των ασθενών του ΤΕΠ, σε υπερπαραθυρεοειδισμό (11%), σε νεφρική ανεπάρκεια (8%), σε χορήγηση φαρμάκων (2%) και θυρεοτοξίκωση (1%). Η σοβαρή υπερασβεσταιμία οφείλονταν σε κάποια κακοήθεια (56%) των ασθενών του ΤΕΠ, σε υπερπαραθυρεοειδισμό (22%), σε νεφρική ανεπάρκεια (5%), σε χορήγηση φαρμάκων (4%), σε κοκκιωματώδη νόσο (2%) και θυρεοτοξίκωση (1%)<sup>16</sup>. Συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν μόνο στην υπερασβεσταιμία είχε μόνο το 26% των ασθενών. Το συνήθεστο σύμπτωμα ήταν η αδυναμία (44%), ακολουθούμενη από ναυτία (28%), υπνηλία (19%), αποπροσανατολισμό (19%), ανορεξία (16%) και



κοιλιακό άλγος (6%)<sup>20</sup>. Αλλαγές στο ΗΚΓ/μα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην υπερασβεστιαμία δεν υπήρχαν σε κανένα ασθενή. Οι ασθενείς με κακοήθεια είχαν υψηλότερες τιμές Ca και μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν συμπτώματα<sup>20</sup>. Η εισαγωγή για περαιτέρω νοσηλεία κυμάνθηκε από 46-67%<sup>20,16</sup>. Η μετέπειτα νοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών κυμάνθηκε από 18% για τους ασθενείς με ήπια υπερασβεστιαμία στο 22% γι' αυτούς με σοβαρή υπερασβεστιαμία<sup>16</sup>, αν και αναφέρονται ποσοστά όπως 27%<sup>20</sup> ή ακόμη και 34%<sup>17</sup>. Ένα ανησυχητικό φαινόμενο που παρατηρήθηκε σε μία μελέτη ήταν ότι η υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε από τους γιατρούς του ΤΕΠ μόνο στο 38%<sup>20</sup>.

Συνήθως η ήπια υπερασβεστιαμία δεν προκαλεί συμπτώματα. Οι ασθενείς μπορεί αρχικά να παρουσιάσουν ψυχιατρικές διαταραχές όπως άγχος και μείωση των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών, όπως η σκέψη, η κατανόηση<sup>19</sup>. Ένα χαρακτηριστικό των αιμοκαθαιρομένων ασθενών με ήπια αλλά οξεία υπερασβεστιαμία είναι το σύνδρομο ανήσυχων άκρων. Στις σοβαρές μορφές υπερασβεστιαμίας χαρακτηριστική είναι καταστολή του ΚΝΣ με υποτονία, έντονες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως παραλήρημα, εμέτους ίσως και βραδυκαρδία<sup>19</sup>.

## 8. Υπομαγνησισαμία

Η υπομαγνησισαμία ορίζεται ως  $Mg < 0,75 \text{ mmol/L}$  ή  $Mg < 1,82 \text{ mg/dl}$ . Η εμφάνισή της στους ασθενείς του ΤΕΠ κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 0,5-24%<sup>1,21-23</sup>. Και πάλι η μεγάλη διακύμανση οφείλεται στη διαφορά επιλογής των ασθενών που θα μετρηθεί το Mg και τα ποσοστά των ασθενών του ΤΕΠ που έχουν μετρήσεις Mg είναι μικρά, όπως είναι λογικό. Η μέση ηλικία των ασθενών με υπομαγνησισαμία ήταν 63 έτη και στατιστικά μεγαλύτερη αυτών με νορμομαγνησισαμία, ενώ μικρή πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (58%)<sup>21</sup>. Γενικά τα δεδομένα για τις διαταραχές του Mg στο ΤΕΠ είναι φτωχά.

Η υπομαγνησισαμία στο ΤΕΠ φαίνεται να έχει συσχέτιση με τη λήψη αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και τη λήψη διουρητικών της αγκύλης του Henle<sup>22</sup>. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά πιο συχνά υπομαγνησισαμία ήταν οι διαβητικοί, οι έγκυες και οι αλκοολικοί<sup>23</sup>. Η μετέπειτα θνητότητα των ασθενών με υπομαγνησισαμία στο ΤΕΠ αναφέρεται περίπου στο 11% και δεν διαφέρει σημαντικά από τους ασθενείς με

νορμομαγνησαιμία<sup>22</sup>.

Η υπομαγνησαιμία πολύ συχνά συνδυάζεται με υποκαλιαιμία (>40% ασθενών) και υπασβεστιαίμια στο 30% των ασθενών<sup>24</sup>. Είναι πολύ σημαντικό στο ΤΕΠ να υπάρχει μέτρηση του Mg όταν παρατηρηθούν οι διαταραχές αυτές, επειδή η διόρθωσή τους προϋποθέτει τη διόρθωση του Mg. Επίσης είναι παραδεκτό να υπάρχουν μετρήσεις Mg στο ΤΕΠ στους διαβητικούς, τις έγκυες, σ' αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά και έχουν άλλη ηλεκτρολυτική διαταραχή και στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια<sup>23</sup>.

## 9. Υπερμαγνησαιμία

Η υπερμαγνησαιμία ορίζεται ως  $Mg > 1$  mmol/L ή  $Mg > 2,3$  mg/dl. Είναι η σπανιότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που παρατηρείται στο ΤΕΠ. Η συχνότητά της κυμαίνεται 0,1-2,8%<sup>1,21-23</sup>. Η μέση ηλικία των ασθενών με υπερμαγνησαιμία ήταν 66 έτη και στατιστικά μεγαλύτερη αυτών με νορμομαγνησαιμία, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (67%)<sup>21</sup>. Γενικά όπως προαναφέρθηκε, τα δεδομένα για τις διαταραχές του Mg στο ΤΕΠ είναι φτωχά.

Η υπερμαγνησαιμία συνδέεται με αυξημένη θνητότητα στη μετέπειτα νοσηλεία που φτάνει το 36% και διαφέρει και από τους νορμομαγνησαιμικούς, αλλά και από τους υπομαγνησαιμικούς<sup>21</sup>.

Γενικά η συμπτωματολογία της υπερμαγνησαιμίας είναι ήπια ως ανύπαρκτη μέχρι το  $Mg > 4,5$  mg/dl. Αυτό είναι πάρα πολύ σπάνιο. Σε επίπεδα  $Mg = 4,5-6$  mg/dl μπορεί να παρουσιαστούν τα πρώτα συμπτώματα με ναυτία, εμέτους, αύξηση θερμοκρασίας-ερυθρότητας δέρματος, μείωση τενόντιων αντανακλαστικών και ήπια σύγχυση και υπνηλία<sup>24</sup>.

## 10. Διαταραχές φωσφορικών

Η υποφωσφαταιμία χαρακτηρίζεται από επίπεδα  $Pi < 2,5$  mg/dl και η υπερφωσφαταιμία από  $Pi > 4,5$  mg/dl. Οι διαταραχές των φωσφορικών σπάνια εξετάζονται και πόσο μάλλον διερευνώνται στο ΤΕΠ. Σε μία και μοναδική μελέτη<sup>25</sup>, από τους 22.239 ασθενείς που ελέγχθηκαν, μέτρηση φωσφορικών είχαν 2.390 ασθενείς, από αυτούς 480 είχαν υποφωσφαταιμία και 215 υπερφωσφαταιμία. Η μέση ηλικία των ασθενών με υποφωσφαταιμία ήταν 54 έτη, ενώ αυτών με υπερφωσφαταιμία 65 έτη. Μεγαλύτερο

κίνδυνο για ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας είχαν οι ασθενείς με διαβητική κετοξέωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και βρογχικό άσθμα, κακοήθεια, μακράς διάρκειας παρεντερική διατροφή, φλεγμονώδη νόσο εντέρου, νευρική ανορεξία και αλκοολισμό<sup>26</sup>. Σοβαρή υποφωσφαταιμία παρατηρείται και σε ασθενείς με παρατεταμένη σήψη που εισάγονται στις ΜΕΘ. Υπερφωσφαταιμία παρατηρείται κυρίως στους ασθενείς με οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ σπανιότερα σε αιμόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου, υπερδοσολογία αντιόξινων ή άλλων συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν φωσφορικά και τέλος μετά από προετοιμασία για κολοноσκόπηση με κλύσματα και καθαρτικά που περιέχουν μεγάλες ποσότητες φωσφορικών (συνήθως σε παιδιά)<sup>26</sup>. Η θνητότητα της υπερφωσφαταιμίας ήταν στο 3,6% και ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τους υποφωσφαταιμικούς και τους νορμοφωσφαταιμικούς<sup>25</sup>.

## 11. Βιβλιογραφία

1. Balci AK, Koksal O, Kose A, et al. General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department. *World J Emerg Med* 2013; 4(2): 113-116.
2. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012; 125(11): 1125.e1-1125.e7.
3. Singal BM, Hedges JR, Succop PA. Prediction of electrolyte abnormalities in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med* 1991; 20(9): 964-968.
4. Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(11): 2153-2165.
5. Olsson K, Öhlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med* 2013; 24(2): 110-116.
6. Arampatzis S, Exadaktylos A, Buhl D, Zimmermann H, Lindner G. Dysnatraemias in the emergency room: Undetected, untreated, unknown? *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(5-6): 181-183.
7. Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2000; 18(3): 264-268.

8. Μαυροματίδης Κ. Στοιχεία φυσιολογίας και ισοζυγίου ύδατος και νατρίου. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας» του Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη, University Studio Press, 2006: σελ. 71-172.
9. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med* 2014; 21(1): 46-51.
10. Singer AJ, Thode HC Jr, Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clin Exp Emerg Med* 2017; 4(2): 73-79.
11. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med* 2015; 128(1): 60-67.e1.
12. Lindner G, Pfortmüller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. *Gerontology* 2014; 60(5): 420-423.
13. Μαυροματίδης Κ. Κάλιο. Στο «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας» του Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη, University Studio Press, 2006: σελ. 177-257.
14. Pfortmüller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK, Lindner G. Hyperkalemia in the emergency department: etiology, symptoms and outcome of a life threatening electrolyte disorder. *Eur J Intern Med* 2013; 24(5): e59-e60.
15. Muschart X, Boulouffe C, Jamart J, et al. A determination of the current causes of hyperkalaemia and whether they have changed over the past 25 years. *Acta Clin Belg* 2014; 69(4): 280-284.
16. Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutsky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine* 2017; 57(2): 344-351.
17. Sauter TC, Lindner G, Ahmad SS, et al. Calcium Disorders in the Emergency Department: Independent Risk Factors for Mortality. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132788.
18. Rose WD, Martin JE, Abraham FM, Jackson RL, Williams JM, Gunel E. Calcium, magnesium, and phosphorus: emergency department testing yield. *Acad Emerg Med* 1997; 4(6): 559-563.

19. Μαυροματίδης Κ. Ασβέστιο. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας» του Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη: University Studio Press, 2006: σελ. 263-332.
20. Lindner G, Felber R, Schwarz C, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. Am J Emerg Med 2013; 31(4): 657-660.
21. Haider DG, Lindner G, Ahmad SS, et al. Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: results from a cross-sectional study. Eur J Intern Med 2015; 26(7): 504-507.
22. Lindner G, Funk GC, Leichtle AB, et al. Impact of proton pump inhibitor use on magnesium homoeostasis: a cross-sectional study in a tertiary emergency department. Int J Clin Pract 2014; 68(11): 1352-1357.
23. Stalnikowicz R. The significance of routine serum magnesium determination in the ED. Am J Emerg Med 2003; 21(5): 444-447.
24. Μαυροματίδης Κ. Μαγνήσιο. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας» του Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη, University Studio Press, 2006: σελ. 385-422.
25. Haider DG, Lindner G, Wolzt M, et al. Hyperphosphatemia Is an Independent Risk Factor for Mortality in Critically Ill Patients: Results from a Cross-Sectional Study. PLoS One 2015; 10(8): e0133426.
26. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. J Emerg Med 2002; 23(4): 395-400.

## Ερωτήσεις

**1. Οι ασθενείς με υπονατριάμια που εμφανίζονται στο ΤΕΠ μπορεί να είναι:**

- α) Υπογκαιμικοί;
- β) Ευογκαιμικοί;
- γ) Υπερογκαιμικοί;
- δ) Όλα τα παραπάνω;
- ε) Τίποτε από τα παραπάνω;

**2. Οι ασθενείς με υπερνατριάμια που εμφανίζονται στο ΤΕΠ συνήθως είναι:**

- α) Αφυδατωμένοι;

- β) Υπερυδατωμένοι;
- γ) Με υπέρταση;
- δ) Με δηλητηρίαση;

**3. Οι ασθενείς με υποκαλιαιμία συνήθως εμφανίζονται στο ΤΕΠ με:**

- α) Υπνηλία;
- β) Κώμα;
- γ) Αδυναμία;
- δ) Ανακοπή;

**4. Η υπερκαλιαιμία που εμφανίζεται στο ΤΕΠ συνήθως οφείλεται σε:**

- α) Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια;
- β) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια;
- γ) Διαβητική κετοξέωση;
- δ) Έναρξη καλιοσυντηρητικών φαρμάκων;

**5. Οι ασθενείς με υπασβεστιαιμία στο ΤΕΠ έχουν χαρακτηριστικά:**

- α) Χαλαρή τετραπάρεση;
- β) Διέγερση και παραλήρημα;
- γ) Ευερεθιστότητα;
- δ) Κώμα;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. α
- 3. γ
- 4. β
- 5. γ

**Στρογγυλό τραπέζι VI: Νάτριο και ύδωρ**

**Προεδρείο: Δ. Γούμενος - Δ. Παπαδοπούλου**

Η σημασία του νερού σε διάφορες νεφρικές νόσους (λιθίαση, ουρολοιμώξεις, ΧΝΝ, ΠΚΝ, καρκίνος ουροδόχου κύστεως)

**Η. Μακρόπουλος**

Σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη ΧΝΝ

**Μ. Τσιάτσιου**

Συνήθεις ιατρογενείς (φαρμακευτικές) αιτίες υπονατριάμιας

**Α. Γεωργουλίδου**

Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στο νοσοκομείο

**Α. Ντέμκα**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Μ. Θεοδωρίδης**

# Η σημασία του νερού σε διάφορες νεφρικές νόσους

**Ηλίας Μακρόπουλος,**

Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Νεφρός Νέας Ιωνίας»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης του ύδατος
3. Νερό και ΧΝΝ
  - 3.1. Μελέτες σε πειραματόζωα
  - 3.2. Μελέτες σε ανθρώπους
  - 3.3. Μηχανισμοί επίδρασης της αφυδάτωσης στη ΧΝΝ
4. Νερό και πολυκυστική νόσος
5. Νερό και λιθίαση ουροποιητικού
6. Νερό και ουρολοιμώξεις
7. Νερό και καρκίνος ουροδόχου κύστεως
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Ιστορικά η πρώτη σύνδεση του νερού με τα νεφρικά νοσήματα ανάγεται στην αρχαιότητα

- Στον άνθρωπο η μειωμένη πρόσληψη νερού ενεργοποιεί την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, τα οποία οδηγούν σε υψηλή αρτηριακή πίεση, αύξηση των ενδοσπειραματικών πιέσεων, πρωτεϊνουρία και τελικά φαίνεται να επιταχύνουν την ίνωση του νεφρικού παρεγχύματος και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ)

- Στην πολυκυστική νόσο των νεφρών (ΠΚΝ) η αυξημένη πρόσληψη νερού ενδέχεται να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, καταστέλλοντας την ADH

- Η κατανάλωση αρκετού νερού ώστε να επιτυγχάνεται ημερήσια διούρηση μεγαλύτερη από 2 L μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης και υποτροπής ουρολιθίασης

- Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού και η συχνή κένωση της ουροδόχου κύστεως προφυλάσσουν έναντι των ουρολοιμώξεων

- Η κατανάλωση νερού βρύσης έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστεως και μάλιστα όταν η ποσότητα υπερβαίνει τα 2 L/24ωρο για τους Ευρωπαίους και τα 3 L/24ωρο για τους Αμερικανούς. Ωστόσο, μετά τη θέσπιση αυστηρότερων κανονισμών για τα επίπεδα καρκινογόνων ρύπων στο πόσιμο νερό, αυτή η συσχέτιση έχει αναστραφεί



## 1. Εισαγωγή

Το νερό υπήρξε η βασική προϋπόθεση για την διαμόρφωση της γήινης ατμόσφαιρας<sup>(1)</sup> και σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις η απαραίτητη συνθήκη για την εμφάνιση της ζωής<sup>(1,2,3)</sup>. Η ευρεία διάδοση του νερού στη φύση οδήγησε την ανθρώπινη σκέψη να εστιάσει σ' αυτό και μάλιστα να το αναγορεύσει σε βασική αρχή της ύλης (Θαλής ο Μιλήσιος, 624-546 π.Χ.). Ωστόσο η χρήση του νερού ως θεραπευτικού μέσου προηγείται κατά Αιώνες της φιλοσοφικής θεώρησής του ως θεμέλιου λίθου της ύλης. Με τη μορφή λουτρών και συνυφασμένο με Αρχαίες θρησκευτικές πρακτικές το νερό αρχίζει να αποκτά την ιαματική του διάσταση από τους προϊστορικούς χρόνους<sup>(4,6)</sup>. Η πρώτη σύνδεση του νερού με την υγεία και την ασθένεια έγινε από τον Αλκμαίωνα τον Κροτωνιάτη (5<sup>ος</sup> Αιώνας π.Χ.)<sup>(5)</sup>. Εκείνος, όμως, που ανέδειξε τις ευεργετικές αλλά και δυσμενείς επιδράσεις του νερού - ως διαιτητικού πλέον παράγοντα - στην υγεία ήταν ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.). Από τον ίδιο προέρχεται και η διαπίστωση της αιτιακής σχέσης του πόσιμου νερού με την λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος<sup>(7)</sup>. Αυτό είναι ιστορικά το χρονικό σημείο που για πρώτη φορά το νερό συνδέεται με νεφρικές νόσους.

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> Αιώνα η ανακάλυψη της ADH και η αναγνώρισή της ως βασικής ορμόνης στην ομοιοστασία του νερού έθεσαν τα θεμέλια των σύγχρονων αντιλήψεων για την σχετική με το νερό φυσιολογία και παθοφυσιολογία του ανθρώπου. Από εκείνη την περίοδο μέχρι σήμερα τα τεχνολογικά άλματα στον τομέα της γενετικής και βιοτεχνολογίας συνετέλεσαν στην αποκάλυψη των μέχρι τότε αδιόρατων μηχανισμών διαχείρισης του νερού από τα θλαστικά. Παρά την συσσώρευση γνώσης πάνω στο συγκεκριμένο θέμα, η θετική ή μη επίδραση του νερού στην υγεία και ειδικότερα στη νεφρική νόσο, παραμένει πεδίο ατέρμονων συζητήσεων και διαφωνιών<sup>(8-13)</sup>. Τελικά η προτροπή για αυξημένη κατανάλωση νερού που δίδεται συχνά, τόσο στον υγιή πληθυσμό, όσο και σε νεφροπαθείς είναι το επιστέγασμα κάποιας νεοαποκτηθείσας γνώσης ή μία παραδοσιακά αναφερόμενη οδηγία που στερείται σύγχρονης επιστημονικής τεκμηρίωσης;

Το πρόβλημα γίνεται ακόμη πιο περίπλοκο αν ληφθούν υπόψη τα διάφορα είδη υγρών μέσω των οποίων ο άνθρωπος προσλαμβάνει νερό (ενεργειακά ροφήματα, αλκοολούχα ροφήματα, χυμοί κ.ά) ή τα διάφορα επίπεδα ενυδάτωσης που μπορεί να προκύψουν.

## 2. Φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης του ύδατος

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από νερό. Το ακριβές ποσοστό του, σε σχέση με το σωματικό βάρος, ποικίλλει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το βαθμό παχυσαρκίας. Το ολικό ύδωρ του οργανισμού διαμοιράζεται σε δύο διαμερίσματα: το εξωκυττάριο - που υποδιαιρείται αδρά σε ενδαγγειακό και μεσοκυττάριο χώρο - και το ενδοκυττάριο. Μέτρο της τάσης για μετακίνηση του ύδατος μεταξύ των υδατικών διαμερισμάτων αποτελεί η ωσμωτική πίεση που είναι ευθέως ανάλογη της ωσμωτικότητας, όπως προκύπτει και από τον μαθηματικό τύπο σύμφωνα με το νόμο του van' t Hoff,  $\Pi=CxRxT$ , όπου  $\Pi$  η ωσμωτική πίεση,  $C$  η συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας σε ωσμώλια ανά  $L$ ,  $R$  η σταθερά αερίων και  $T$  η θερμοκρασία σε βαθμούς Kelvin. Παρά τις διαφορές στη σύνθεση των προαναφερθέντων διαμερισμάτων η κατανομή του ύδατος σε κατάσταση ισορροπίας είναι τέτοια, ώστε πρακτικά η ωσμωτικότητα κάθε διαμερίσματος ή χώρου να είναι ίση με αυτή των υπολοίπων. Σ' αυτή την περίπτωση η διαφορά ωσμωτικής πίεσης, που αποτελεί και την κινητήρια δύναμη μετακίνησης του ύδατος μεταξύ ενδο- και εξω-κυτταρίου διαμερίσματος, είναι μηδενική. Παρά τη συνεχή ανταλλαγή νερού και διαλυμένων ουσιών με το εξωτερικό περιβάλλον έχει υπολογιστεί ότι η ωσμωτικότητα του εξωκυτταρίου και ενδοκυτταρίου διαμερίσματος μεταβάλλεται μεταξύ ενός στενού εύρους τιμών, η οποία δεν ξεπερνά συνήθως το 1-2% της βασικής της τιμής και αυτό είναι σημαντικό για την εξασφάλιση σχετικά σταθερού περιβάλλοντος, ώστε να επιτρέπεται η επιβίωση και λειτουργία των κυττάρων. Αυτή η σταθερότητα επιτυγχάνεται με ένα σύνολο μηχανισμών που έχουν ως στόχο την ισοσκέλιση των προστιθέμενων στον οργανισμό ποσοτήτων νερού (ποτά, τροφές και παραγόμενο νερό από οξείδωση υδατανθράκων), με εκείνες που αποβάλλονται (άδηλες απώλειες, ιδρώτας, κόπρανα, ούρα)<sup>(14,15)</sup>.

Αδιαμφισβήτητη κεντρική θέση στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του ύδατος διαδραματίζει η ADH. Πρόκειται για ένα ορμονικό «απολίθωμα» που κατέστησε εφικτή τη ζωή στην ξηρά και επιβιώνει μέχρι σήμερα στα θηλαστικά<sup>(16)</sup>. Κάθε πλεόνασμα ή έλλειμμα ύδατος συνεπάγεται μεταβολή του όγκου των υδατικών διαμερισμάτων και κατ' επέκταση της ωσμωτικότητάς τους. Στην περίπτωση ελλείμματος ύδατος ο όγκος των υδατικών διαμερισμάτων τείνει να μειωθεί και η ωσμωτικότητά τους να αυξηθεί. Αυτή

η αύξηση ωσμωτικότητας αποτελεί και το κύριο ερεθίσμα για την απελευθέρωση ADH. Η σύνθεση και έκκριση της ADH αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της αφυδάτωσης, με δεύτερη το αίσθημα της δίψας. Είναι γνωστό σήμερα ότι οι δύο αυτές λειτουργίες ελέγχονται και από μη ωσμωτικά ερεθίσματα, έτσι ώστε τελικά η κλινική τους έκφραση να είναι το αθροιστικό αποτέλεσμα όλων των ανασταλτικών και διεγερτικών ωσμωτικών και μη ερεθισμάτων<sup>(16)</sup>. Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για το ωσμωτικό κατώφλι διέγερσης της δίψας και της ADH - και παρά την ευρεία διακύμανσή τους από άτομο σε άτομο (280-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) - φαίνεται ότι το ωσμωτικό κατώφλι για την ADH βρίσκεται κατά 5-10 mOsm χαμηλότερα από εκείνο για τη διέγερση του αισθήματος της δίψας<sup>(17)</sup>. Κοινό στοιχείο και στους δύο αυτούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς είναι το «αισθητήριο όργανο» των μεταβολών της ωσμωτικότητας. Αυτό δεν είναι παρά ομάδες κυττάρων με τη δυνατότητα να διατηρούν τη μεταβολή του όγκου τους καθ' όλη τη διάρκεια δράσης του ωσμωτικού ερεθίσματος και ως εκ τούτου ονομάζονται ωσμωυποδοχείς. Οι τελευταίοι εντοπίζονται στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου, στο αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου και στην ψαλίδα του εγκεφάλου. Σ' αυτά τα σημεία η απουσία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπει την ταχεία επίδραση του ωσμωτικού ερεθίσματος στους ωσμωυποδοχείς, μέσω των delta-N-TRPV1 διαύλων ασβεστίου<sup>(18)</sup>. Μέσω των νευρικών τους απολήξεων, οι ωσμωυποδοχείς, αφενός συμμετέχουν στο νευρωνικό κύκλωμα που ευθύνεται για την ανάδυση του αισθήματος της δίψας και αφετέρου διεγείρουν τους εκκριτικούς νευρώνες των υπεροπτικών και παρακοιλιακών πυρήνων του υποθαλάμου, με τελικό αποτέλεσμα τη σύνθεση ADH και την απελευθέρωσή της από την οπίσθια υπόφυση<sup>(16)</sup>. Οι δράσεις της ADH είναι πολλαπλές και πραγματοποιούνται με τη διαμεσολάβηση τριών υποδοχέων των V1a, V1b και V2. Για την ομοιοστασία του ύδατος το ενδιαφέρον μονοπωλούν οι V2 υποδοχείς. Εντοπίζονται στα θεμέλια κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων και σε μικρότερο βαθμό στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Κατά μήκος των αθροιστικών σωληναρίων η ADH αυξάνει, μέσω των V2 υποδοχέων την διαπερατότητα στο ύδωρ, επάγοντας την ενσωμάτωση υδατοπορινίνων τύπου 2 (AQP2) στην αυλική μεμβράνη των θεμελίων κυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο και την αποβολή υπερωσμωτικών ούρων. Παράλληλα η ενεργοποίηση των V2 υποδοχέων διεγείρει την επαναρρόφηση νατρίου από τους αντίστοιχους

διαύλους των θεμελίων κυττάρων (ENaC) και την επαναρρόφηση ουρίας στο αθροιστικό σωληνάριο, διαμέσου των μεταφορέων UT-A1 και UT-A3. Υψηλότερες συγκεντρώσεις ADH διεγείρουν ακόμη και την επαναρρόφηση νατρίου στο παχύ ανιόν σκέλος διαμέσου του συμμεταφορέα Na-K-2Cl (NKCC2). Όλες αυτές οι δευτερεύουσες δράσεις από την ενεργοποίηση των V2 υποδοχέων επαυξάνουν την επαναρροφούμενη ποσότητα ύδατος από τους νεφρούς<sup>(18)</sup> και κατ' επέκταση οδηγούν σε περαιτέρω συμπίκνωση των υπόλοιπων διαλυμένων ουσιών που απομένουν στα ούρα. Ωστόσο, η σχέση της ωσμωτικότητας των ούρων με τα επίπεδα ADH έχει υπολογιστεί ότι είναι σιγμοειδής. Σε συγκέντρωση 3-4 pmol/L η εν λόγω ορμόνη ασκεί τη μέγιστη αντιδιουρητική της δράση. Περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσής της στο αίμα δεν έχει πρακτικά καμία επίδραση στην επαναρρόφηση ύδατος, αλλά προκαλεί αγγειοσύσπαση, μέσω των V1a υποδοχέων των λείων μυικών ινών, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση<sup>(19)</sup>. Κατά τα λοιπά η ADH μπορεί να προκαλέσει παραγωγή προσταγλανδινών από τα σωληναριακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης Henle, τα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος και τα διάμεσα κύτταρα του νεφρικού μυελού, αλλά και μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο των αγγείων. Επίσης ενισχύει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, διεγείρει την παραγωγή ινσουλίνης και γλυκαγόνης από το πάγκρεας και εντείνει την γλυκογονόλυση, τη γλυκονογένεση και την παραγωγή ουρίας από το ήπαρ. Τέλος, επιδρώντας μέσω των V1b υποδοχέων στην πρόσθια υπόφυση, προκαλεί έκκριση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH)<sup>(18-20)</sup>.

Εκτός από τις μεταβολές στην ωσμωτικότητα το έλλειμμα ύδατος μπορεί να προκαλέσει και μεταβολές στον όγκο των υδατικών διαμερισμάτων. Αυτές γίνονται αντιληπτές από ένα σύστημα τασεοϋποδοχέων που βρίσκονται κατασπαρμένοι σε διάφορα σημεία κυρίως του αγγειακού δικτύου και ως εκ τούτου ανιχνεύουν στην ουσία μεταβολές στον όγκο ή την πίεση του εξωκυττάρου διαμερίσματος. Οι τασεοϋποδοχείς διακρίνονται στους χαμηλών πιέσεων καρδιοπνευμονικούς υποδοχείς (κολπικούς, κοιλιακούς, πνευμονικούς) και στους υψηλών πιέσεων αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς (καρωτιδικούς, αορτικού τόξου και νεφρικούς). Και οι δύο κατηγορίες τασεοϋποδοχέων αποτελούν την αισθητήριο παρυφή ενός σύνθετου νευρικού κυκλώματος που με κεντρομόλες οδούς το γλωσσοφαρυγγικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο συλλέγει ερεθίσματα από αγγεία, καρδιά, νε-

φρούς, ήπαρ, έντερο και τα μεταφέρει στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας. Εκεί υπό την επίδραση ερεθισμάτων από ανώτερα φλοιικά κέντρα και τον υπομέλανα τόπο, ρυθμίζεται ο τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και επομένως η τελική λειτουργική προσαρμογή του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών<sup>(21)</sup>. Σε συνθήκες αφυδάτωσης η μείωση του εξωκυττάρου και κατ' επέκταση του ενδαγγειακού όγκου επιφέρει καταστολή της έκκρισης νατριουρητικών πεπτιδίων, αλλά αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ινότροπο και χρονότροπο δράση στον καρδιακό μυ, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο, αλλά και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle και διέγερση έκκρισης ρενίνης από τα κοκκιώδη κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου των σπειραμάτων. Ωστόσο σε περιπτώσεις υπογκαιμίας, ρενίνη είναι δυνατό να παραχθεί και από απευθείας διέγερση της παρασπειραματικής συσκευής λόγω μειωμένης προσφοράς NaCl στην πυκνή κηλίδα, διαδικασία γνωστή ως σωληναριο-σπειραματική ανατροφοδότηση (Tubulo Glomerular Feedback-TGF). Η ρενίνη ακολουθώντας πυροδοτεί τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) με τελικό αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης-II (Ang-II) και αλδοστερόνης, τα οποία οδηγούν σε αγγειοσύσπαση και αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς και αθροιστικό σωληνάριο<sup>(22)</sup>. Εν κατακλείδι συμπαθητικό νευρικό σύστημα και RAAS συνεργούν όχι μόνο στη διατήρηση υπερωσμωτικού μυελώδους διάμεσου νεφρικού ιστού - που αποτελεί προαπαιτούμενο για την επαναρρόφηση ύδατος από την ADH - αλλά και στην περιφερική αγγειοσύσπαση για διατήρηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι προαναφερθέντες ομοιοστατικοί μηχανισμοί για τη ρύθμιση της ωσμωτικότητας και της πίεσης δεν λειτουργούν ανεξάρτητα, αλλά διαπλέκονται. Μελέτες σε πειραματόζωα και καλλιέργειες κυττάρων έδειξαν ότι η ADH μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία των αγγειοκινητικών κέντρων της μονήρους δεσμίδας, μέσω των V1a υποδοχέων που εντοπίζονται εκεί και να ενισχύσει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Παρομοίως μέσω V1a υποδοχέων στα επινεφρίδια φαίνεται να διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης. Επιπρόσθετα έχει ανακαλυφθεί ότι μέσω των V1a υποδοχέων των κυττάρων της πυκνής κηλίδας η ADH μπορεί να επάγει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προσταγλαδινών (PGE<sub>2</sub>), με τελική κατάληξη τη διέγερση των ρενινο-εκκριτικών κοκκιωδών κυττάρων

και του άξονα RAAS<sup>(23)</sup>. Όμως και μέσω των V2 υποδοχέων στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων η ADH φαίνεται να διεγείρει μία δεύτερη θέση ιστικής σύνθεσης και έκκρισης ρενίνης στο νεφρό και μάλιστα ανεξάρτητα από τη διέγερση των κοκκιωδών κυττάρων στο προσαγωγό αρτηρίδιο<sup>(24)</sup>. Από την άλλη πλευρά η έκκριση της ADH υπάγεται εν μέρει στον έλεγχο του αγγειοκινητικού κέντρου της μονήρους δεσμίδας μέσω νευρικών οδών που εκκινούν από εκεί και συγκλίνουν στους υπεροππικούς πυρήνες<sup>(19,21)</sup>. Κατά παρόμοιο τρόπο το συμπαθητικό νευρικό σύστημα καταλήγει με περιφερικές νευρικές ίνες στα κοκκιώδη κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου στο νεφρό και διεγείρει την έκκριση ρενίνης. Τέλος και ο άξονας RAAS μέσω της Ang-II φαίνεται ότι επιδρά, τόσο στην έκκριση ADH, όσο και στον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>(25,26,27)</sup>. Μάλιστα υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με τοπική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης στην ψαλίδα του εγκεφάλου<sup>(28)</sup>.

Προκειμένου λοιπόν να γίνει κατανοητή η σημασία του νερού στις νεφρικές νόσους είναι σημαντικό να οριστεί ποιούς ακριβώς φυσιολογικούς μηχανισμούς κινητοποιεί ή καταστέλλει η πρόσληψη του νερού ως διαδικασία. Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν μέχρι το σημείο αυτό είναι προφανές ότι η πρόσληψη νερού επιφέρει επιγραμματικά τα ακόλουθα:

- μείωση της ωσμωτικότητας των υδατικών διαμερισμάτων του σώματος και κατ' επέκταση καταστολή του αισθήματος της δίψας και της ADH,
- αύξηση του όγκου των υδατικών διαμερισμάτων και επακόλουθα περαιτέρω καταστολή του αισθήματος δίψας και της ADH με μη ωσμωτικό αυτή τη φορά τρόπο, έκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων - εκ των οποίων το κολπικό (ANP) έχει καταδειχτεί ότι λειτουργεί ανασταλτικά στην έκκριση ADH<sup>(19)</sup>, καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καταστολή του RAAS σε συστηματικό αλλά και ιστικό επίπεδο και
- αύξηση του όγκου των ούρων και μείωση της ωσμωτικότητάς τους, εφόσον ο αραιωτικός μηχανισμός των νεφρών παραμένει ακέραιος.

### 3. Νερό και ΧΝΝ

Το ιστορικό επιχείρημα υπέρ της θετικής επίδρασης του νερού στη ΧΝΝ

βασίστηκε στη διαπίστωση των πρώτων φυσιολόγων του νεφρού ότι η κάθαρση της ουρίας αυξανόταν απότομα όταν και ο ρυθμός ροής των ούρων αυξανόταν από 1 σε 2 ml/min<sup>(29)</sup>. Για να συμβεί αυτό έπρεπε να χορηγηθούν μεγάλοι όγκοι νερού της τάξης των 50 ml/kgΣΒ και άνω<sup>(30)</sup>, γεγονός που οδήγησε τους γιατρούς να συστήνουν μεγάλες ποσότητες πρόσληψης νερού (3-4 L/24ωρο) σε υγιείς, αλλά και ασθενείς με ΧΝΝ. Προκειμένου να εξακριβωθεί η σημασία του νερού για τους τελευταίους πρέπει να προσδιοριστεί η επίδρασή του στα τρία κομβικά στοιχεία που ορίζουν και σταδιοποιούν την ΧΝΝ, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), την πρωτεϊνουρία και τη νεφρική ανατομία - ιστολογία<sup>(31)</sup>.

### **3.1. Μελέτες σε πειραματόζωα**

Αν και η σύνδεση του GFR με την προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού επιχειρήθηκε από νωρίς, τα αποτελέσματα δεν εμφάνιζαν ομοιογένεια. Το 1932 οι Shannon και συν. διαπίστωσαν ότι η «σπειραματική κάθαρση» ήταν μικρότερη σε σκύλους των οποίων η διούρηση διατηρούνταν πειραματικά σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με εκείνους που είχαν μικρότερη διούρηση<sup>(32)</sup>. Άλλα πειράματα έδειξαν, είτε μείωση, είτε ανεπηρέαστο GFR σε κατάσταση αφυδάτωσης και μάλιστα με διαφορές στα ευρήματα αναλόγως της υπό μελέτη νεφρικής περιοχής<sup>(33,34)</sup>. Εναλλακτικά η προσπάθεια να συσχετιστεί η ADH, ως έχουσα πρωταγωνιστικό ρόλο στην ομοιοστασία του ύδατος κατά την αφυδάτωση, με τη νεφρική αιματική ροή (RBF) και τον GFR απέφερε επίσης ένα σύνολο αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Στις περισσότερες μελέτες παρατηρήθηκε ότι βραχείας διάρκειας εξωγενής χορήγηση ADH άφηνε ανεπηρέαστη την RBF και τον GFR<sup>(35-37)</sup>. Ωστόσο σε ορισμένες άλλες μελέτες η χρόνια χορήγηση ADH συνοδεύονταν από αύξηση των RBF και GFR<sup>(35,37)</sup>. Αυτή η αντίφαση αποδόθηκε στη διάρκεια και δόση της χορηγούμενης ADH και της μεταβολής του ισοζυγίου υγρών<sup>(35-39)</sup>. Κατ' αυτό τον τρόπο έγινε αντιληπτό ότι για να εκδηλωθεί η επίδραση της ADH στον GFR απαιτείται παρατεταμένη αύξησή της, όπως επίσης και μεγάλης διάρκειας μεταβολή του όγκου των σωματικών υγρών στα πειραματόζωα. Έτσι, λοιπόν, από τη 10ετία του 1980 και μετά, το ενδιαφέρον στρέφεται στις παράπλευρες δράσεις της ADH - δηλαδή αυτές εκτός από την αύξηση διαπερατότητας των άπω και αθροιστικών σωληναρίων στο ύδωρ - και στον ενδεχόμενο παθογενετικό ρόλο της στη χρόνια αφυδάτω-

ση. Σημαντικά βοηθήματα για την αποφυγή μεθοδολογικών σφαλμάτων σ' αυτή την προσπάθεια αποτέλεσαν αφενός πειραματόζωα με κεντρικό άποιο διαβήτη, ιδιαίτερα οι Brattleboro ομόζυγοι επίμυες, αφετέρου η χρήση της κοπεπτίνης ως εναλλακτικού δείκτη αντί της ADH. Η κοπεπτίνη είναι ένα πεπτιδίο που προκύπτει κατά το σχηματισμό της ADH από το μόριο της προ-ορμόνης. Απελευθερώνεται μαζί με την ADH από την υπόφυση, σε στοιχειομετρική αναλογία 1:1 και σε αντίθεση με την ADH είναι σταθερή in vitro και εύκολα μετρήσιμη<sup>(18)</sup>.

Ένα από τα πρώτα πειράματα που έδειξαν τη σημασία της πρόσληψης νερού στην πρωτεϊνουρία, τη νεφρική δομή - ιστολογία και εν τέλει στην εξέλιξη της ΧΝΝ οφείλει την ύπαρξη του στους Bouby και συν. Αυτοί το 1990 διαπίστωσαν ότι η μειωμένη πρόσληψη νερού από 5/6 νεφρεκτομηθέντες επίμυες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ADH και της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, ενώ σε διάστημα 10 εβδομάδων η ομάδα με τη μικρότερη πρόσληψη νερού εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη νεφρική υπερτροφία, πρωτεϊνουρία, συστολική αρτηριακή πίεση και σπειραματοσκλήρυνση<sup>(40)</sup>. Μέχρι τότε υπήρχαν αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα που επιβεβαίωναν το εύρημα της νεφρικής υπερτροφίας σε συνθήκες μειωμένης πρόσληψης νερού. Μάλιστα είχε προσδιοριστεί ιστολογικά ότι υπεύθυνες για την υπερτροφία των νεφρών αυτών ήταν η υπερτροφία των σωληναριακών κυττάρων στο παχύ ανιόν σκέλος των εν τω βάθει αγκυλών Henle και η αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων των αντίστοιχων νεφρώνων<sup>(41)</sup>. Παρόλο που τα στοιχεία έδειχναν ότι η αφυδάτωση επιφέρει δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα σωληνάρια κανέναν δεν είχε εστιάσει στην επίδραση της αυξημένης πρόσληψης νερού στη διαμεσο-σωληναριακή βλάβη. Αυτό αποτελούσε ένα σημαντικό κενό για δύο λόγους:

- η σπειραματοσκλήρυνση που μελετήθηκε από τους προηγούμενους αποτελεί μόνο τη μία όψη του νομίσματος της υπερδιήθησης και αυξημένης ενδοσπειραματικής πίεσης (λόγω μειωμένης νεφρικής μάζας στους 5/6 νεφρεκτομηθέντες αρουραίους). Η άλλη πλευρά του νομίσματος είναι η διαμεσο-σωληναριακή βλάβη λόγω αντίστοιχα αυξημένης ροής ούρων και ενδοσωληναριακής πίεσης που θεωρητικά ενεργοποιούν μηχανισμούς ίνωσης λόγω ανεξέλεγκτης παραγωγής TGF-β στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και
- βάσει των προαναφερθέντων μηχανισμών η αυξημένη πρόσληψη



νερού θα έπρεπε επίσης να αυξάνει τη ροή ούρων και επομένως να επιταχύνει τη διαμεσο-σωληναριακή βλάβη. Το 1999 οι Sugiyama και συν. επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των προηγούμενων, δηλαδή ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού από 5/6 νεφρεκτομηθέντες επίμυες μείωσε τη νεφρική υπερτροφία, την πρωτεϊνουρία και την σπειραματική βλάβη, αλλά πρόσθετα στα προηγούμενα διαπίστωσαν ότι βελτίωσε και την διαμεσο-σωληναριακή βλάβη και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από τη σπειραματική βλάβη<sup>(42)</sup>.

Παράλληλα μ' αυτές τις μελέτες σχεδιάστηκαν αρκετές άλλες προκειμένου να διερευνηθεί ειδικότερα η σχέση της ADH με τις παραμέτρους νεφρικής λειτουργίας και νεφρικής βλάβης. Οι Bouby και συν. σε διαδοχικές μελέτες διαπίστωσαν ότι σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες επίμυες τα υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα ADH σχετίζονται θετικά με την αντιρροπιστική νεφρική υπερτροφία, την υπέρταση και την πρόοδο της ΧΝΝ<sup>(40,43)</sup>. Μάλιστα η χορήγηση dDAVP, ενός εκλεκτικού αγωνιστή των V2 υποδοχέων, επέτρεψε στους ερευνητές να αποδώσουν αυτή τη «δηλητηριώδη» δράση της ADH στην ενεργοποίηση τουλάχιστον των εν λόγω υποδοχέων<sup>(43)</sup>. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι σε φυσιολογικούς επίμυες η χορήγηση dDAVP αυξάνει τον GFR<sup>(44)</sup>. Στο μεταξύ, πλήθος μελετών που έκαναν χρήση εκλεκτικών αγωνιστών - ανταγωνιστών των V1a ή/και V2 υποδοχέων παρείχαν ενδιαφέροντα στοιχεία. Απ' όλες τις μελέτες προέκυψε ότι ο ταυτόχρονος ανταγωνισμός V1a και V2 υποδοχέων - επί της ουσίας δηλαδή ο αποκλεισμός δράσης της ADH - παρέχει ευεργετικά αποτελέσματα στα διάφορα πρότυπα νεφρικής βλάβης στα πειραματόζωα, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, την πρωτεϊνουρία και βελτιώνοντας τις ιστολογικές βλάβες<sup>(47-49,54)</sup>. Περαιτέρω προσπάθειες να διαχωριστούν οι V1a/ V2 δράσεις της ADH και να αποδοθεί η «νεφροτοξικότητα» σε ένα ή και στα δύο σκέλη δράσεων, οδήγησαν σε μελέτες μεμονωμένης χορήγησης εκλεκτικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών αυτών των υποδοχέων. Έτσι, φάνηκε ότι η V2 αγωνιστική δράση συνδέεται με νεφρική υπερτροφία, διάταση και φλεγμονώδη διήθηση των σωληναρίων, σπειραματοσκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση, αύξηση της πρωτεϊνουρίας και ταχύτερη εξέλιξη της νεφρικής νόσου<sup>(43,45,46)</sup>, ενώ ο ανταγωνισμός των εν λόγω υποδοχέων αναστρέφει τα προηγούμενα ευρήματα<sup>(45,46,48,50,51)</sup>. Για το σκέλος των δράσεων της ADH μέσω των V1a υποδοχέων τα ευρήματα προέρχονται από μελέτες με εκλεκτικούς ανταγωνιστές και όχι αγωνιστές. Και εδώ ο ανταγωνισμός των V1a υποδοχέων

φαίνεται να επιφέρει μείωση της αρτηριακής πίεσης, της πρωτεϊνουρίας και της σπειραματοσκλήρυνσης<sup>(51-53)</sup>, αλλά ίσως αυτό συμβαίνει μόνο όταν η παρέμβαση έχει γίνει σε πρώιμο στάδιο της νεφρικής βλάβης<sup>(53)</sup>. Σ' αυτό το σημείο ορισμένοι θέτουν υπό αμφισβήτηση το επιβλαβές των δράσεων της ADH που αποδίδονται τους V1a υποδοχείς. Στηρίζουν δε, την άποψη αυτή στην ακόλουθη λογική: Κατά τη χορήγηση εκλεκτικών ανταγωνιστών των V2 υποδοχέων, η έκκριση της ADH αυξάνει λόγω όλο και ισχυρότερου οσμωτικού ερεθίσματος. Γίνεται αντιληπτό ότι σ' αυτές τις περιπτώσεις αυξάνεται και η ενεργοποίηση των V1a υποδοχέων. Όπως, όμως, ήδη αναφέρθηκε σ' αυτά τα πειραματικά μοντέλα δεν παρατηρούνται δυσμενείς, αλλά θετικές επιδράσεις στη νεφρική νόσο. Κατ' επέκταση η αυξημένη V1a δραστηριότητα ίσως να μην είναι και τόσο επιζήμια για τη νεφρική λειτουργία<sup>(55)</sup>. Βέβαια αυτή η άποψη δεν έχει αποδειχτεί και επιπλέον δεν λαμβάνει υπόψη τη μείωση του αριθμού των V1a υποδοχέων που παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου η ADH είναι αυξημένη<sup>(62)</sup>.

### **3.2. Μελέτες σε ανθρώπους**

Στους ανθρώπους μελέτες σε υγιείς ενήλικες αναφέρουν αντίστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου ενυδάτωσης και του GFR, όπως ακριβώς είχε αναδειχτεί και από τις μελέτες σε επίμυες<sup>(56)</sup>. Μάλιστα στην αύξηση του GFR έχει φανεί να παίζει ρόλο και η διέγερση των V1a εκτός των V2 υποδοχέων<sup>(57)</sup>. Σχετικά με την πρωτεϊνουρία τα δεδομένα είναι ποικίλα. Οι Bardoux και συν. ανακοίνωσαν το 2003 ότι η χορήγηση dDAVP σε υγιείς, αλλά και σε ασθενείς με κεντρικό ή νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, επιδείνωσε την αλβουμιουρία, ενώ άφησε ανεπηρέαστους ειδικά τους ασθενείς με νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, λόγω μετάλλαξης του V2 υποδοχέα<sup>(58)</sup>. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν έναν ενδεχόμενο παθογενετικό ρόλο της ADH στην εμφάνιση και επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας στον άνθρωπο και μάλιστα με την διαμεσολάβηση των V2 υποδοχέων. Ειδικά σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια υπάρχουν στοιχεία ότι η αλβουμιουρία εξαρτάται από την ενεργοποίηση και των V1a υποδοχέων<sup>(57,59)</sup>. Αντίθετα οι Clark και συν. το 2008 διαπίστωσαν σε υγιή άτομα μία θετική συσχέτιση μεταξύ προσλαμβανόμενης ποσότητας νερού και πρωτεϊνουρίας, την οποία κατάφεραν να μειώσουν περιορίζοντας τα προσλαμβανόμενα υγρά<sup>(8)</sup>. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν υποστηρίζεται και από άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα. Από την

άλλη πλευρά μεμονωμένες μελέτες απέτυχαν να ανιχνεύσουν οποιαδήποτε επιδείνωση της αλβουμιουρίας μετά από χρόνια χορήγηση dDAVP. Η απόκλιση από τα ευρήματα των Bardoux και συν. αποδόθηκε στη μικρότερη δόση dDAVP και επομένως πιθανολογείται ότι η αρνητική επίδραση της V2 διέγερσης στην αλβουμιουρία είναι δοσοεξαρτώμενη<sup>(60)</sup>. Εναλλακτικά με τη χρήση της ADH ένα πλήθος μελετών βασίστηκε στη μέτρηση της κοπεπτίνης και επιχειρήθηκε η συσχέτισή της με τη νεφρική λειτουργία. Από αυτές τις μελέτες προέκυψε ότι η συγκέντρωση κοπεπτίνης στη νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον eGFR. Αυτό πιθανά οφείλεται στη μειωμένη κάθαρσή της από τους νεφρούς, αλλά και στην αυξημένη παραγωγή της λόγω διαταραγμένης συμπίκνωσης των ούρων στη νεφρική ανεπάρκεια<sup>(63,64)</sup>. Επιπρόσθετα τα επίπεδα κοπεπτίνης εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το μέγεθος των νεφρών, την αλβουμιουρία/πρωτεϊνουρία και την αυξημένη αρτηριακή πίεση<sup>(63-65)</sup>.

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν μέχρι το σημείο αυτό συντείνουν στο συμπέρασμα ότι η καταστολή της ADH μέσω αυξημένης πρόσληψης νερού ή αποκλεισμού των V2 υποδοχέων, με τη βοήθεια εκλεκτικών ανταγωνιστών, μπορεί να επιδράσει θετικά σ' όλες τις μορφές ΧΝΝ ή σε άτομα που έχουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα αυτό. Οι Clark και συν. σε μία προσπάθεια να διευκρινίσουν την επίδραση της αυξημένης πρόσληψης υγρών στη νεφρική λειτουργία σχεδίασαν μία προοπτική μελέτη, στην οποία 2.148 άτομα από τον Καναδά, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με την ημερήσια διούρηση (<1 L/24ωρο, 1-1,9 L/24ωρο, 2-2,9 L/24ωρο και >3 L/24ωρο). Μετά από παρακολούθηση 6 ετών διαπιστώθηκε ότι ο όγκος των ουρών 24ωρου σχετιζόταν αντίστροφα με το ρυθμό ετήσιας έκπτωσης του eGFR και διαδοχικά για τις ομάδες από το μικρότερο προς το μεγαλύτερο όγκο ούρων η ετήσια μείωση του eGFR ήταν αντίστοιχα 1,3%, 1%, 0,8%, 0,5%. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν σημαντικά βραδύτερη στους συμμετέχοντες με μεγάλο όγκο σε σχέση μ' εκείνους που είχαν μικρότερο όγκο ούρων 24ώρου<sup>(66)</sup>. Μία άλλη μελέτη, επιπολασμού αυτή τη φορά, πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό της Νότιας Ουαλίας στην Αυστραλία. Οι Strippoli και συν. συγκέντρωσαν με τη βοήθεια ερωτηματολογίων πληροφορίες για τη διατροφή και πρόσληψη υγρών ατόμων άνω των 50 ετών. Με βάση τις πληροφορίες τους αυτές κατέταξαν σε πέντε ομάδες. Το ποσο-

στό των ατόμων που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο και υπεβλήθησαν σε μέτρηση του GFR ήταν 2.744/3.654. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιήθηκε ξανά για δεύτερη φορά και το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 2.476/3.508. ΧΝΝ διαπιστώθηκε την πρώτη φορά σε ποσοστά 12,4% στους άνδρες και 14,9% στις γυναίκες, ενώ τη δεύτερη φορά τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 23,5% και 28,7%. Οι συμμετέχοντες που βρίσκονταν στο πεμπτημόριο με τη μεγαλύτερη πρόσληψη υγρών (3,2 L/24ωρο) είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ΧΝΝ. Η σημασία αυτού του αποτελέσματος είναι μεγάλη, καθώς φαίνεται ότι η αυξημένη πρόσληψη υγρών, δηλαδή ένα χαμηλού κόστους μέτρο, μπορεί και προφυλάσσει από την εμφάνιση ΧΝΝ<sup>(67)</sup>. Μία δεύτερη μελέτη στον Αυστραλιανό πληθυσμό, που βασίστηκε στα δεδομένα της προηγούμενης διεξήχθη από τους Palmer και συν. Περιελήφθησαν 1.207 άτομα από τα 2.744 της πρώτης έρευνας που είχαν μετρήσεις eGFR 13 έτη αργότερα. Με τη βοήθεια ερωτηματολογίων εκτιμήθηκε η ποσότητα των προσλαμβανόμενων υγρών, εκτός του νερού και τα άτομα διαχωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την ημερήσια πρόσληψή τους. Η μελέτη απέτυχε να αναδείξει οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της πρόσληψης υγρών από τροφή - ποτά και της μεταβολής του eGFR<sup>(68)</sup>. Αντίθετα οι Sontrop και συν. σε μία μελέτη επιπολασμού σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού των ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι η επίπτωση της ΧΝΝ σταδίου III ήταν υψηλότερη στα άτομα με τη χαμηλότερη (<2 L/24ωρο) ημερήσια πρόσληψη νερού. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε και για τη χαμηλή ημερήσια πρόσληψη άλλων ποτών<sup>(69)</sup>. Αν και σχεδόν όλες οι προηγούμενες μελέτες συσχετίζουν την πρόσληψη υγρών ή την ημερήσια διούρηση με την εξέλιξη της ΧΝΝ, καμία δεν έχει εξετάσει ως σημείο - στόχο για την εξέλιξη της ΧΝΝ τον κίνδυνο ένταξης σε αιμοκάθαρση. Οι Plischke και συν. ανιλήφθηκαν το κενό και σχεδίασαν μία μελέτη με 273 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I-IV. Αναζήτησαν πιθανή συσχέτιση του όγκου και της ωσμωτικότητας των ούρων με τον κίνδυνο έναρξης αιμοκάθαρσης. Κατέληξαν ότι ανεξαρτήτως σταδίου ΧΝΝ η υψηλότερη ωσμωτικότητα ούρων συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο έναρξης αιμοκάθαρσης<sup>(70)</sup>. Μία μεγάλη (n=700) τυχαιοποιημένη μελέτη, με ομάδα ελέγχου βρίσκεται σε εξέλιξη από τους Clark και συν. Σκοπός της είναι να εξετάσει αν η αυξημένη πρόσληψη υγρών μπορεί να επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και να μειώσει τα επίπεδα κοπεπίνης κατά τη διάρκεια ενός έτους (ClinicalTrials.gov NCT0176687)<sup>(55)</sup>.

Ίσως όλες οι παραπάνω μελέτες, που προβλέπουν υψηλότερο κίνδυνο

ΧΝΝ σε πληθυσμούς με χαμηλότερη πρόσληψη υγρών, επαληθεύονται και βρίσκουν εφαρμογή σε μία σχετικά πρόσφατη (2002) επιδημία ΧΝΝ στην κεντρική Αμερική και το Νότιο Μεξικό. Λόγω γεωγραφικής κατανομής ονομάστηκε Νεφροπάθεια Κεντρικής Αμερικής<sup>(13,55,61)</sup>. Αυτή η επιδημία προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα τα οποία δεν εμφανίζουν τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Εκδηλώνεται, δε, με αύξηση της κρεατινίνης, χαμηλού βαθμού ή απουσία πρωτεϊνουρίας και στις βιοψίες νεφρού παρατηρείται - εξελισσόμενη διαμεσο-σωληναριακή νόσος με σωληναριακή ατροφία και σημεία σπειραματικής ισχαιμίας<sup>(71)</sup>. Η νόσος συνδέθηκε με άτομα που εκτελούσαν βαριά χειρωνακτική εργασία κάτω από υψηλές θερμοκρασίες, χωρίς επαρκή ενυδάτωση. Πολλοί επιστήμονες σήμερα πιστεύουν ότι η πιθανότερη αιτία της Νεφροπάθειας Κεντρικής Αμερικής είναι η επαναλαμβανόμενη αφυδάτωση και το θερμικό στρες που αρχικά προκαλούν υποκλινική νεφρική βλάβη, η οποία με την πάροδο του χρόνου οδηγεί τελικά σε μόνιμη νεφρική βλάβη<sup>(55,72)</sup>.

Παρόλο που το σύνολο των μελετών παρέχει ενδείξεις υπέρ της θετικής επίδρασης του νερού στη ΧΝΝ ορισμένες άλλες υποστηρίζουν την αντίθετη άποψη. Οι Hebert και συν. πραγματοποίησαν μία αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 581 ασθενείς με ΧΝΝ που συμμετείχαν στη μελέτη Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σταθερή αποβολή μεγάλου όγκου ούρων και η χαμηλή ωσμοτικότητα τους είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ταχύτερη μείωση του GFR. Ωστόσο όταν τα αποτελέσματα διορθώθηκαν ως προς παράγοντες σφάλματος (πρωτεϊνουρία, αρτηριακή πίεση, αντιυπερτασικά και διουρητικά φάρμακα) ο συσχετισμός μεταξύ του όγκου των ούρων και της επιδείνωσης του GFR έπαψε να υπάρχει<sup>(13,55,73)</sup>. Ομοίως οι Wang και συν. διαπίστωσαν μία ασθενή συσχέτιση μεταξύ μεγαλύτερου όγκου ούρων και μείωσης του GFR. Παρόλο που το εύρημα ήταν στατιστικά σημαντικό, η πραγματική μείωση του GFR ήταν κλινικά ασήμαντη (0,5-2 ml/min/10ετία για κάθε αύξηση του ημερήσιου όγκου των ούρων κατά 900 ml)<sup>(74)</sup>. Τέλος οι Magranta και συν. παρατήρησαν σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ότι η μείωση του GFR ήταν η ίδια ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς είχαν τεθεί σε υψηλή (4 L) ή χαμηλή (2 L) πρόσληψη υγρών. Η μελέτη ωστόσο είχε μικρό δείγμα (60 ασθενείς συνολικά), μικρή διάρκεια (1 έτος) και υπήρξαν σημαντικές αμφιβολίες σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών στις συνταγογραφούμενες ποσότητες υγρών. Ως συνέπεια όλων

αυτών των αδυναμιών της μελέτης η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της είναι αμφίβολη<sup>(13,75)</sup>. Παρά τις όποιες αδυναμίες ένα ενδιαφέρον σημείο που προέκυψε από την μελέτη των Magrantay και συν. ήταν η καλή ανοχή των ασθενών στην πρόσληψη 4 L νερού ανά ημέρα (ισοδύναμα 8 L/24ωρο για δύο νεφρούς). Θεωρητικά, βέβαια, η δυνατότητα των υγιών νεφρών να αυξάνουν την κάθαρση ελευθέρου ύδατος είναι μεγάλη, ώστε να μπορούν να διαχειριστούν μεγαλύτερους από 8 L όγκους προσλαμβανόμενων υγρών. Συγκεκριμένα με δυνατότητα ελάχιστης ωσμωτικότητας ούρων στα 50 mOsm/kg H<sub>2</sub>O και συνήθη αποβαλλόμενη ποσότητα ωσμωλίων ανά ημέρα τα 600 mOsm, οι νεφροί μπορούν να παράγουν 12 L ούρων ανά 24ωρο. Ωστόσο υπήρξε ανησυχία ότι αν και κατά πολύ μικρότερες των 12 L, οι ποσότητες των προσλαμβανόμενων υγρών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες, θα ήταν δύσκολα διαχειρίσιμες από τους νεφρούς πασχόντων από ΧΝΝ, λόγω ενδεχόμενων διαταραχών της αραιωτικής ικανότητας. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερογκαιμία, υπονατριαίμια και υπέρταση. Μέχρι σήμερα οι ανησυχίες αυτές δεν έχουν επιβεβαιωθεί με χορηγούμενες ποσότητες από 1,5 L/24ωρο<sup>(76)</sup> έως 3 L/24ωρο<sup>(66,67,77)</sup> ή και >3 L/24ωρο<sup>(66)</sup>. Ακόμη και σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η πρόσληψη νερού σε ποσότητα 2 L/24ωρο έχει φανεί να είναι ασφαλής<sup>(78)</sup>.

### **3.3. Μηχανισμοί επίδρασης της αφυδάτωσης στη ΧΝΝ**

Είναι προφανές απ' όσα αναφέρθηκαν ότι ο κύριος όγκος των μελετών καταλήγει σταθερά στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη πρόσληψη νερού επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Προκειμένου να ερμηνευτεί η δυσμενής επίδραση της χρόνιας αφυδάτωσης στην εξέλιξη της ΧΝΝ έχουν διατυπωθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί. Τρεις είναι οι επικρατέστεροι:

- οι «νεφροτοξικές» δράσεις της ADH,
- η ενεργοποίηση της οδού της αναγωγής της αλδόξης-φρουκτοκινάσης και
- η επίδραση της χρόνιας υπερούριχαιμίας<sup>(79)</sup>.

Σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ADH οδηγεί σε αυξημένες ενδοσπειραματικές πιέσεις. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στους ακόλουθους μηχανισμούς:

- εκλεκτική αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος μέσω V1a υποδοχέων<sup>(57)</sup>,

- απρόσφορη λειτουργία της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης λόγω, εν μέρει τουλάχιστον, χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου - χωρίς όμως μεταβολή στην ωσμωτικότητα του σωληναριακού υγρού - στην πυκνή κηλίδα. Έχει προταθεί ότι η αυξημένη επαναρρόφηση ουρίας στο αθροιστικό σωληνάριο, στα πλαίσια της διέγερσης των UT-A1/UT-A3 από την ADH, οδηγεί σε αυξημένη ανακύκλωση και κατ' επέκταση συγκέντρωση ουρίας στην αγκύλη του Henle, με τελικό αποτέλεσμα την ωσμωτική μετακίνηση ύδατος στην αγκύλη του Henle και επομένως μείωση της συγκέντρωσης νατρίου στην πυκνή κηλίδα<sup>(80)</sup>. Η επαγόμενη από την ADH αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μειωμένη συγκέντρωση νατρίου στην πυκνή κηλίδα<sup>(55)</sup>,
- διέγερση έκκρισης ρενίνης με τελική κατάληξη παραγωγή Ang-II. Αυτό όπως έχει ήδη αναφερθεί μπορεί να συμβεί μέσω των V1a υποδοχέων στην πυκνή κηλίδα, αλλά και των V2 υποδοχέων στο αθροιστικό σωληνάριο<sup>(23,24)</sup>. Η Ang-II προκαλεί αγγειοσύσπαση του προσαγωγού, αλλά κυρίως του απαγωγού αρτηριδίου, αυξάνοντας έτσι την ενδοσπειραματική πίεση<sup>(81)</sup> και
- γενικότερα, βέβαια, η ADH μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω αγγειοσύσπασης (V1a υποδοχείς λείων μυϊκών κυττάρων στα αγγεία) και αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου στο αθροιστικό σωληνάριο (αύξηση του αριθμού και της λειτουργικότητας των ENaC-μέσω V2 υποδοχέων)<sup>(19,82)</sup>. Αντίστοιχες αιμοδυναμικές μεταβολές προς την κατεύθυνση της υψηλής αρτηριακής πίεσης είναι δυνατό να επιφέρει η απευθείας διέγερση του συστήματος RAAS, λόγω υπογκαιμίας, αλλά και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι συστηματικές αιμοδυναμικές μεταβολές σε συνδυασμό με τη διαταραχή της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης εκθέτουν τα σπειραματικά τριχοειδή στη συστηματική υπέρταση<sup>(82)</sup>.

Η με όλους τους προαναφερθέντες τρόπους αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης οδηγεί σε:

- διαταραχή της εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού και πρωτεϊνουρία<sup>(58,83,84)</sup>,
- υπερδιήθηση<sup>(85)</sup> και

- μηχανική τάση στα μεσαγγειακά κύτταρα, που οδηγεί σε υπερέκφραση TGF- $\beta$ , παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και τελικά σπειραματοσκλήρυνση<sup>(42)</sup>.

Η πρωτεϊνουρία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη επαναρρόφηση πρωτεϊνών από τα σωληναριακά κύτταρα, συσώρευσή τους στα λυσοσώματα και παραγωγή ενδοθηλίνης-1 καθώς και άλλων αγγειοδραστικών, προφλεγμονωδών και προϊνωτικών παραγόντων που τελικά οδηγούν σε διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος από μονοκύτταρα και καταλήγουν στην εμφάνιση σπειραματοσκλήρυνσης και διάμεσης ίνωσης<sup>(81,86)</sup>.

H ADH διεγείρει την επαναρρόφηση νατρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle και στο αθροιστικό σωληνάριο. Παράλληλα η υπερδιήθηση οδηγεί σε αυξημένη ποσότητα διαλυμένων ουσιών στο σωληναριακό υγρό που πρέπει να επαναρροφηθούν. Η σωληναριακή υπερτροφία που παρατηρείται σε πειραματόζωα<sup>(41)</sup> είναι επομένως προσαρμοστικός μηχανισμός για να εξυπηρετηθούν οι αυξημένες ανάγκες για σωληναριακή επαναρρόφηση ουσιών σε συνθήκες μειωμένης πρόσληψης νερού. Ωστόσο μακροπρόθεσμα αυτό έχει καταστροφικές συνέπειες, καθώς η υπερτροφία οδηγεί σε αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και κατανάλωση οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια. Μ' αυτό τον τρόπο το κύτταρο εκτίθεται στον κίνδυνο σχηματισμού ελεύθερων ριζών οξυγόνου που μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτικές βλάβες και τελικά σωληναριακή ίνωση και σπειραματοσκλήρυνση<sup>(55)</sup>.

Τέλος, τόσο η ADH, όσο και οι επαγόμενες από αυτή Ang-II και αλδοστερόνη λειτουργούν ως κυτοκίνες πυροδοτώντας φλεγμονή και ίνωση. Ειδικότερα η ADH μπορεί να προκαλεί σύσπαση, υπερτροφία, αλλά και υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων. Μέσω αυξημένης έκφρασης TGF- $\beta$  οδηγεί τα μεσαγγειακά κύτταρα να εξαλλαγούν σε μυοϊνοβλάστες και να παράγουν κολλαγόνο τύπου I, IV και ινονεκτίνη, τα οποία συντελούν στην ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης<sup>(82,87)</sup>. Αντίστοιχα η Ang-II διεγείρει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, προϊνωτικών παραγόντων και κυτοκινών όπως ο TGF- $\beta$ , ο TNF $\alpha$ , η ιντερλευκίνη-6, ο NF-kB και η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων<sup>(88)</sup>. Από την άλλη πλευρά η αλδοστερόνη φαίνεται να ευοδώνει την ίνωση και τη μικροαγγειοπάθεια, ανεξάρτητα από τα άλλα στοιχεία του RAAS<sup>(89)</sup>.

Εκτός όλων όσων αναφέρθηκαν η μειωμένη πρόσληψη νερού μπορεί μέσω υπερωσμωτικότητας να ενεργοποιήσει την οδό της αναγωγής της αλδόζης στο νεφρικό φλοίο, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή φρου-



κτόζης. Η τελευταία μεταβολιζόμενη από τη φρουκτοκινάση στο εγγύς σωληνάριο καταλήγει στην παραγωγή ουρικού οξέος και κυτοκινών, αποτελέσματα που οδηγούν σε τοπική οξειδωτική βλάβη των σωληναρίων και ίνωση<sup>(79)</sup>. Η χρόνια υπερουριχαιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ αποδίδεται στη μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς. Σε περίπτωση μειωμένης πρόσληψης υγρών τα επίπεδα ουρικού οξέος αυξάνουν περαιτέρω λόγω αυξημένης επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο. Η υπερουριχαιμία έχει συνδεθεί με αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, αρτηριοσκλήρυνση, σπειραματοσκλήρυνση και διαμεσο-σωληναριακή ίνωση<sup>(79,90)</sup>.

#### 4. Νερό και πολυκυστική νόσος

Η ΠΚΝ αποτελεί την κλινική έκφραση ενός συνόλου γενετικών διαταραχών. Εκδηλώνεται με προοδευτική κατάληψη του νεφρικού παρεγχύματος από πολυάριθμες, σωληναριακής προέλευσης κύστεις, με τελικό αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση του νεφρικού ιστού και την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας. Μέχρι σήμερα για τη νόσο ενοχοποιούνται μεταλλάξεις σε τρεις γενετικούς τόπους. Οι μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο PKD1 (16p13.3), που κωδικοποιεί την πολυκυστίνη-1 (PC-1) και οι αντίστοιχες στον PKD2 (4q22), που κωδικοποιεί την πολυκυστίνη-2 (PC-2) ευθύνονται για τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονόμησης (ADPKD), ενώ αυτές στον PKHD1(6p21.1-p12), που κωδικοποιεί την ινοκυστίνη (FC), για τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονόμησης της νόσου (ARPKD)<sup>(91-93)</sup>. Οι πολυκυστίνες εντοπίζονται στους κροσσούς της κυτταρικής μεμβράνης και στο ενδοπλασματικό δίκτυο και φαίνεται να έχουν ρυθμιστικό ρόλο για την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου. Η ινοκυστίνη επιδρά έμμεσα στην PC-2 και τροποποιεί τη δράση της. Αυτό ως γεγονός υποδεικνύει ότι οι δύο μορφές ΠΚΝ (ADPKD-ARPKD) αν και οφειλόμενες σε μεταλλάξεις διαφορετικών γονιδίων καταλήγουν σε κοινό παθογενετικό μονοπάτι, με κεντρικό σημείο τη μειωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου<sup>(94-97)</sup>. Μείωση των πολυκυστινών ή της ινοκυστίνης έχει ως αποτέλεσμα τα φυσιολογικά σωληναριακά κύτταρα που εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού και επαναρροφητικό φαινότυπο να μετατρέπονται σε παθολογικά, τα οποία διακρίνονται από διαταραγμένη πολικότητα, εκκρινικό φαινότυπο και αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού - απόπτωσης που τελικά οδηγούν στο σχηματισμό κύστεων<sup>(91)</sup>. Το cAMP

έχει κεντρικό ρόλο σ' αυτή τη διαδικασία, επάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την έκκριση υγρού από τα σωληναρικά κύτταρα των κύστεων<sup>(98-101)</sup>. Από μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και σειρές κυττάρων, φαίνεται ότι τα χαμηλά ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου, όχι μόνο οδηγούν σε αύξηση του cAMP<sup>(92,102,103)</sup>, αλλά και σε αλλαγή του ρόλου του από κατασταλτικό σε διεγερτικό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού<sup>(104,105)</sup>. Σε αύξηση των επιπέδων cAMP στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου ενεργοποιείται η αδενυλική κυκλάση από την ADH μέσω των V2 υποδοχέων<sup>(106)</sup>. Υπάρχουν, δε, στοιχεία υπέρ ενός φαύλου κύκλου διαταραγμένης συμπυκνωτικής ικανότητας λόγω σχηματισμού νεφρικών κύστεων, υπερωσμωτικότητας και ακολούθως αυξανόμενης ADH που καταλήγει σε περαιτέρω κυστική εκφύλιση του νεφρού<sup>(107-111)</sup>. Η εμφάνιση, ωστόσο, των διαταραχών της συμπυκνωτικής ικανότητας δεν έπεται απαραίτητα του σχηματισμού κύστεων και αυτό αποδόθηκε σε πρόσθετες διαταραχές στην έκκριση και στην περιφερική δράση της ADH στα αθροιστικά σωληνάκια<sup>(112,113)</sup>. Παράλληλα υπήρξαν και στοιχεία περί άμβλυνοσης της απελευθέρωσης ADH σε ασθενείς με ADPKD και αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος<sup>(114)</sup>. Ως λογικό επακόλουθο των προηγούμενων ευρημάτων η αναστολή δράσης της ADH, είτε με ανταγωνιστές των V2 υποδοχέων, είτε με αυξημένη πρόσληψη νερού προέβλεπε ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στην ΠΚΝ. Πράγματι μελέτες με ανταγωνιστές V2 υποδοχέων σε πειραματόζωα<sup>(113,115-117)</sup>, αλλά και σε ανθρώπους<sup>(118-120)</sup> μείωσαν τα επίπεδα cAMP, τον όγκο των κύστεων και τελικά την εξέλιξη της ΠΚΝ. Ο γενετικός σχεδιασμός πειραματόζωων με ΠΚΝ και ταυτόχρονα αδυναμία παραγωγής ADH επιβεβαίωσε το αναμενόμενο, δηλαδή όχι μόνο την καταστολή του κυστικού φαινότυπου επί απουσίας ADH, αλλά και την πλήρη έκφρασή του στη συνέχεια όταν χορηγήθηκαν αγωνιστές V2 υποδοχέων (DDAVP)<sup>(121)</sup>. Καθώς όλα τα προαναφερθέντα στοιχεία συνηγορούσαν υπέρ της εμπλοκής της ADH στην παθογένεια της ΠΚΝ, η αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας νερού εμφανίστηκε ως μία λογική και οικονομική προσέγγιση, προκειμένου να κατασταλεί η έκκριση της ADH και επομένως η εξέλιξη της νόσου. Οι Nagao και συν. εργαστήκαν σε επίμυες με αυτοσωματική υπολειπόμενη ΠΚΝ και διαπίστωσαν ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού μείωσε την ωσμωτικότητα των ούρων, την αποβαλλόμενη ποσότητα ADH στα ούρα - η οποία αποτελεί έμμεσο δείκτη των επιπέδων ADH στο πλάσμα -, την έκφραση των V2 υποδοχέων, το μέγεθος των νεφρών και των νεφρικών κύστεων<sup>(122)</sup>. Τα

αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν με μελέτη τους σε επίμυες οι Horp και συν<sup>(123)</sup>. Επιπλέον, όμως, διαπίστωσαν ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα σε ποντικούς με ΠΚΝ. Τα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους δεν εμφανίζουν ομοιογένεια. Έτσι, οι Barash και συν. ανέφεραν μεν ότι η βραχείας διάρκειας φόρτιση ασθενών με ADPKD με 3 L νερού/24ωρο επιφέρει μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων και του απεκκρινόμενου σε αυτά cAMP, σημειώνουν δε ότι η μακράς διάρκειας λήψη της ίδιας ποσότητας νερού αν και προκαλεί μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων, δεν μεταβάλλει τα επίπεδα του απεκκρινόμενου cAMP<sup>(124)</sup>. Οι Higashihara και συν. μελετώντας άτομα με ADPKD διαπίστωσαν ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού αν και μείωσε τα επίπεδα κοπεπτίνης του πλάσματος, επιτάχυνε την εξέλιξη της νόσου - χρησιμοποιώντας ως κριτήρια τον ολικό όγκο των νεφρών (TKV) και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Καθώς μάλιστα οι ερευνητές συσχέτισαν, στην ομάδα αυξημένης πρόσληψης νερού, τον αυξημένο όγκο ούρων με αυξημένη αποβολή νατρίου πρότειναν ότι η τελευταία ίσως καταργεί την όποια θετική επίδραση της μειωμένης κοπεπτίνης και τελικά οδηγεί σε επιτάχυνση της νόσου<sup>(125)</sup>.

Η συνιστώμενη ποσότητα νερού για να επιτευχθεί καταστολή της ADH δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί, καθώς μεταξύ των ατόμων υπάρχει σημαντική διαφορά στην ημερήσια αποβαλλόμενη ποσότητα ωσμωλίων, αλλά και η χρήση έμμεσων δεικτών για την επιβεβαίωση της επιτυχούς καταστολής της ADH, όπως η ωσμωτικότητα των ούρων, του πλάσματος ή και ο λόγος τους κρίνεται από πολλούς επισφαλής. Το τελευταίο αποδίδεται στη διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας που συμβαίνει πρώιμα στην ΠΚΝ, με αποτέλεσμα σ' αυτούς τους ασθενείς η ωσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων να μην είναι ενδεικτικές των επιπέδων ADH<sup>(126)</sup>. Παρά τις όποιες αμφιβολίες, έχουν προταθεί διάφορες δοσολογίες νερού για την ΠΚΝ, όπως η σταθερή κατανάλωση νερού μέχρι καταστολής του αισθήματος της δίψας ή η κατανάλωση ποσότητας νερού ώστε η ωσμωτικότητα των ούρων να διατηρείται κάτω των 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O<sup>(127)</sup>. Στην τελευταία αυτή περίπτωση είναι δυνατό να εξατομικευτεί η συνταγογραφούμενη ποσότητα νερού. Έτσι, για υποθετική πρόσληψη 1.000 mOsm/24ωρο, ο απαιτούμενος όγκος ούρων για ωσμωτικότητα 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O θα ήταν περίπου 3,5 L και η ελάχιστη προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού - έχοντας υπολογίσει και 500 ml για άδηλες απώλειες - περί τα 4 L/24ωρο. Για να

μειωθεί περαιτέρω η απαιτούμενη ποσότητα προσλαμβανόμενου νερού και να αυξηθεί η συμμόρφωση των ασθενών, προτάθηκε δίαιτα χαμηλού ωσμωτικού φορτίου (προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη 0,8 gr/kgΣΒ και αλάτι 3 gr/24ωρο). Ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η πρακτική αυτή μπορεί να είναι ασφαλής για ασθενείς με ADPKD και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 1 και 2<sup>(128,129)</sup>. Αυτό έχει αποδοθεί στη διατήρηση της αραιωτικής ικανότητας των νεφρών, παρά την πρόωμη έκπτωση της συμπυκνωτικής τους ικανότητας<sup>(130-132)</sup> στην ΠΚΝ. Ωστόσο η αυξημένη κατανάλωση νερού σε ασθενείς με GFR<30 ml/min ίσως εγκυμονεί κίνδυνο υπονατρημίας. Ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας είναι συνετό να παρακολουθείται το νάτριο του ορού ειδικά σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλού ωσμωτικού φορτίου, είναι οιδηματώδεις ή λαμβάνουν φάρμακα που επιδρούν στον αραιωτικό μηχανισμό<sup>(127)</sup>.

## 5. Νερό και λιθίαση ουροποιητικού

Τα ούρα αποτελούν ένα υδατικό διάλυμα διαφόρων ουσιών. Τα υδατικά διαλύματα χαρακτηρίζονται κορεσμένα όταν περαιτέρω προσθήκη ουσίας δεν καταλήγει σε διάλυσή της. Η υπέρβαση αυτού του κρίσιμου ορίου κορεσμού έχει ως αποτέλεσμα ιόντα ή μόρια της διαλυμένης ουσίας να σχηματίζουν δεσμούς μεταξύ τους και να κατευθύνονται από την υγρή στην πιο σταθερή, στερεή φάση. Το φαινόμενο αυτό που ονομάζεται πυρήνωση, οδηγεί στο σχηματισμό αρχικά κρυστάλλων, η συσσώρευση των οποίων στα ούρα τελικά αποδίδει λίθους. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι τα ούρα απόμων χωρίς λιθίαση μπορεί να περιέχουν συγκεντρώσεις ιόντων ή μορίων σε τιμές υψηλότερες από εκείνες που θα καθιστούσαν κορεσμένο ένα αντίστοιχο υδατικό διάλυμα. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη μηχανισμών που αναστέλλουν την πυρήνωση στα ούρα και επιτρέπουν τον υπερκορεσμό τους από εν δυνάμει λιθογόνες ουσίες. Τέτοιοι μηχανισμοί που έχει πιθανολογηθεί ότι δρουν ανασταλτικά στη λιθογένεση είναι η παρουσία στα ούρα διαλυμένων ουσιών, όπως τα κιτρικά και τα επίπεδα του pH. Παρά τους όποιους προστατευτικούς ενάντια στη λιθογένεση μηχανισμούς, φαίνεται ότι ο υπερκορεσμός των ούρων σε λιθογόνες ουσίες δεν είναι άνευ σημασίας. Αντίθετα αποτελεί μέτρο της ροπής προς πυρήνωση και ισχυρό δείκτη των κύριων, τουλάχιστον, συστατικών των λίθων<sup>(133,134)</sup>.

Δεδομένου ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού οδηγεί σε αραιώση των ού-

ρων θα ήταν αναμενόμενο να αναστέλλει και το σχηματισμό λίθων. Προς διερεύνηση αυτής της άποψης οι Borghi και συν. διεξήγαγαν την πρώτη προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη, βασισμένη στα συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ ασθενών με ιστορικό ουρολιθίασης και ομάδας ελέγχου. Τα ευρήματα από τη μελέτη αυτή επιβεβαίωσαν ότι η αυξημένη κατανάλωση νερού και μάλιστα τόσο ώστε να επιτυγχάνεται διούρηση πάνω από 2 L/24ωρο, οδήγησε σε μείωση του υπερκορεσμού των ούρων σε οξαλικό ασβέστιο, φωσφορικό ασβέστιο και ουρικό οξύ. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα παρέμβασης η λιθίαση υποτροπίασε σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό (12%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (27%), σ' ένα χρονικό διάστημα 5 ετών<sup>(135)</sup>. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη τους οι Borghi και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη ημερήσια διούρηση, που επιτυγχάνεται με αυξημένη πρόσληψη νερού, δεν αποτρέπει μόνο την υποτροπή, αλλά και το πρώτο επεισόδιο λιθίασης<sup>(136)</sup>. Οι ερευνητές επεσήμαναν ότι η αυξημένη διούρηση όχι μόνο δεν μειώνει τη δραστικότητα των φυσικών αναστολέων λιθίασης, αλλά και αποτρέπει την πυρήνωση του οξαλικού ασβεστίου. Το τελευταίο αυτό σημείο έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς η πυρήνωση, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί πρόδρομο στάδιο της λιθίασης και μάλιστα έχει βρεθεί ότι μπορεί να αποτελέσει ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την υποτροπή των λιθιάσεων<sup>(137)</sup>. Αντίστροφα, φαίνεται ότι η μείωση του ημερήσιου όγκου ούρων αυξάνει τον κίνδυνο ουρολιθίασης<sup>(136)</sup>. Σε απόλυτη συμφωνία με το κρίσιμο όριο ημερήσιας διούρησης (2 L/24ωρο), πάνω από το οποίο οι Borghi και συν. είχαν διαπιστώσει σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής της ουρολιθίασης, βρίσκονται και τα αποτελέσματα μιας επόμενης μελέτης των Daudon και συν. Συγκεκριμένα οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα άτομα που εμφάνιζαν υποτροπή της ουρολιθίασης είχαν διούρηση  $\leq 1,8$  L/24ωρο, σε αντίθεση με εκείνα που δεν είχαν υποτροπές και η διούρησή τους ήταν  $\geq 2,21$  L/24ωρο<sup>(137)</sup>.

Η σημασία της πρόσληψης νερού για την αποφυγή της ουρολιθίασης ενισχύεται περαιτέρω από μελέτες παρατήρησης σε πληθυσμούς με χρόνια αυξημένη απώλεια υγρών εξαιτίας περιβαλλοντικών ή άλλων συνθηκών. Η διαβίωση ή η προσωρινή εγκατάσταση σε περιοχές με υψηλές θερμοκρασίες έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο ουρολιθίασης<sup>(138)</sup>. Οι Evans και Costabile μελετώντας υγιείς στρατιωτικούς των ΗΠΑ που εγκαταστάθηκαν στο Κουβέιτ διαπίστωσαν ότι χρειάζονται κατά μέσο όρο περίπου 3 μήνες από την επίδραση των περιβαλλοντικών συνθηκών μέχρι

την εμφάνιση των πρώτων συμπτωματικών λίθων<sup>(139)</sup>. Ακόμη και οι αλλαγές θερμοκρασίας λόγω διαδοχής των εποχών φαίνεται να επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης ουρολιθιάσεων, με την τελευταία να κορυφώνεται κατά τους θερινούς μήνες για χώρες του Βορείου ημισφαιρίου<sup>(140)</sup>. Τέλος ειδικές συνθήκες όπως η άσκηση χωρίς αναπλήρωση υγρών έχει βρεθεί ότι οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ουρολιθιάσης, καθώς μειώνουν το pH και τα κιτρικά των ούρων, ενώ παράλληλα αυξάνουν τη συγκέντρωση των λιθόγόνων ουσιών στα ούρα με αποτέλεσμα την πρόκληση πυρήνωσης<sup>(141,142)</sup>.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω στοιχεία η αυξημένη κατανάλωση νερού, χωρίς την οποιαδήποτε άλλη διαιτητική παρέμβαση, θα μπορούσε να συστήνεται ως αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης κατά των υποτροπών, αλλά και της αρχικής εμφάνισης της ουρολιθιάσης. Αν και υπάρχουν μεγάλες μελέτες παρατήρησης που υποστηρίζουν αυτό το συμπέρασμα<sup>(143-146)</sup>, η μόνη μελέτη παρατήρησης που σχεδιάστηκε για να ελέγξει ειδικά την αυξημένη πρόσληψη νερού ως μέθοδο πρόληψης της ουρολιθιάσης ανάγεται στο 1966<sup>(147)</sup>. Τότε οι Frank και συν. μελέτησαν τον υγιή πληθυσμό δύο πόλεων στην έρημο της Ιουδαίας, των οποίων οι κάτοικοι εμφάνιζαν υψηλή επίπτωση ουρολιθιάσης. Οι κάτοικοι της μιας πόλης είχαν εκπαιδευτεί να αυξήσουν την κατανάλωση υγρών, ενώ οι κάτοικοι της άλλης όχι, λειτουργώντας ως ομάδα ελέγχου. Μετά από 3 έτη οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στην ομάδα παρέμβασης η επίπτωση της ουρολιθιάσης είχε όντως μειωθεί (0,28% έναντι 0,85%,  $p=0,001$ ), με μία αύξηση μόλις 250 ml της ημερήσιας διούρησης (1.071 ml έναντι 804 ml). Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ευρύτερης εφαρμογής της αυξημένης πρόσληψης νερού ως οικονομικής στρατηγικής για την πρόληψη της ουρολιθιάσης.

## 6. Νερό και ουρολοιμώξεις

Το ουροποιητικό σύστημα αποτελεί, με την εξαίρεση της ουρήθρας, ένα στείρο περιβάλλον. Ωστόσο, διατρέχει συνεχώς αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε μικρόβια, εξαιτίας της εγγύτητας της ουρήθρας στον πρόδομο του κόλπου, στην εκβολή του παχέος εντέρου και στον περιουρηθρικό ιστό που λειτουργούν ως δεξαμενές ουροπαθογόνων και άλλων μικροβίων. Για να καταστούν ουροπαθογόνα τα μικρόβια θα πρέπει να διαθέτουν ένα σύνολο λοιμογόνων μηχανισμών, όπως τοξίνες, κάψα και ένα πλήθος οργανιδίων προσκόλλησης και κίνησης. Απ' όλα αυτά ο σημαντικότερος ίσως

παράγοντας για τον αποικισμό του ουροποιητικού και την εγκατάσταση της ουρολοιμώξης θεωρείται ότι είναι η ικανότητα προσκόλλησης στα επιθηλιακά κύτταρα του ουροποιητικού συστήματος<sup>(148,149)</sup>. Αν και απέναντι σ' αυτές τις δυνατότητες των μικροβίων ο ξενιστής έχει να αντιτάξει μία σειρά αμυντικών μηχανισμών, τελικά οι ουρολοιμώξεις εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση Παγκοσμίως. Κάθε έτος  $150 \times 10^6$  άνθρωποι προσβάλλονται από ουρολοιμώξεις σ' όλο τον Κόσμο<sup>(150)</sup>. Οι γυναίκες είναι επιρρεπέστερες από τους άνδρες και προσβάλλονται 50 φορές περισσότερο, ενώ 50-60% αυτών θα υποστούν τουλάχιστον μία ουρολοιμώξη κατά τη διάρκεια της ζωής τους<sup>(151,152)</sup>. Σε ποσοστό 70-95% των ουρολοιμώξεων κοινότητας και περίπου 50% των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων αναδεικνύεται ως παθογόνο το ουροπαθογόνο *E. coli*<sup>(148)</sup>. Για τις ουρολοιμώξεις τα αντιβιοτικά αποτελούν τη βασική θεραπεία. Συχνά επίσης συστήνεται από τους γιατρούς η αύξηση της κατανάλωσης του νερού ως επικουρικό μέτρο για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων, αλλά και για την πρόληψή τους. Η πρακτική αυτή φαίνεται να βασίζεται ιστορικά στα αποτελέσματα μελετών που χρονολογούνται από τη 10ετία 1960. Το 1961 οι Andriole και συν. διαπίστωσαν ότι η πειραματική πυελονεφρίτιδα σε επίμυες, μετά από ενδοφλέβια έγχυση *Candida albicans* και *Staphylococcus aureus*, μπορεί να αποτραπεί ή και να βελτιωθεί (ιστολογικά και μικροβιολογικά) με την αύξηση της πρόσληψης νερού. Οι ερευνητές δεν αρνούνται την ενδεχόμενη μείωση του αριθμού των μικροοργανισμών στους νεφρούς, λόγω αυξημένης διούρησης και φαινομένου έκπλυσης των μικροβίων, ωστόσο δεν θεωρούν αυτό το μηχανισμό ως τον επικρατέστερο για την αποτροπή ή βελτίωση της πυελονεφρίτιδας. Βασισμένοι στο γεγονός ότι η μυελώδης μοίρα του νεφρού εμφανίζει μεγαλύτερη ωσμωτικότητα, αλλά και επιρρέπεια σε λοιμώξεις απ' ό,τι η φλοιώδης, πρότειναν ότι η κατάργηση της υπερωσμωτικότητας του νεφρικού μυελού, διαμέσου της αυξημένης κατανάλωσης νερού, λειτουργεί προφυλακτικά έναντι των πυελονεφριτίδων. Η άποψη αυτή στηρίχθηκε στο γεγονός ότι η υπερωσμωτικότητα του μυελού αναστέλλει τη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών από τα λευκοκύτταρα, όπως επίσης και τη δράση του συμπληρώματος. Παράλληλα το υπέρτονο περιβάλλον μπορεί να συντηρήσει τα βακτηριδιακά κύτταρα μετά τη λύση του κυτταρικού τους τοιχώματος, σε αντίθεση με το ισότονο και υπότονο περιβάλλον. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η αυξημένη κατανάλωση νερού, όχι μόνο καταργεί την υπερωσμωτικότητα, με όλα τα αρνητικά επακόλουθά

της, αλλά και επιτυγχάνει αύξηση της αιματικής ροής στο νεφρικό μυελό και επομένως μεγαλύτερη προσφορά φαγοκυττάρων και άλλων παραγόντων που συμμετέχουν στη φυσική ανοσία<sup>(153)</sup>. Το 1972 μία παρόμοιου σχεδιασμού μελέτη με εντεροκόκκο απέτυχε να επιβεβαιώσει τα ευρήματα των Andriole και συν. Οι μελετητές, Leviston και συν., διαπίστωσαν ότι αν και η αυξημένη πρόσληψη νερού από τα πειραματόζωα δεν οδήγησε σε χαμηλότερους τίτλους εντεροκόκκου στους νεφρούς, ενίσχυσε το αποτέλεσμα της αμπικιλίνης όταν συνδυάστηκε με αυτή<sup>(154)</sup>. Ωστόσο, αυτή η αναφερόμενη ενίσχυση της δράσης της αμπικιλίνης δεν μπορεί και πάλι να αποτελεί γενικό κανόνα, καθώς είναι γνωστό ότι πολλά αντιβιοτικά στηρίζουν τη δραστικότητά τους στη συμπύκνωσή τους στα ούρα, γεγονός που αναστρέφεται από την αυξημένη πρόσληψη υγρών<sup>(155)</sup>. Το 1971 οι Friedman και συν. ανέφεραν μείωση του μικροβιακού φορτίου στα ούρα ασθενών με συμπτωματική ή μη βακτηριουρία, μετά από αύξηση της πρόσληψης νερού και συχνή κένωση της κύστεως<sup>(156)</sup>. Οι μελέτες επόμενων ερευνητών παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Nygard και συν. διαπίστωσαν ότι γυναίκες που σκόπιμα μείωναν την πρόσληψη νερού, ώστε να αποφεύγουν την ανάγκη για ούρηση κατά τις ώρες εργασίας (λ.χ. δασκάλες), εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ουρολοιμώξεις, σε σχέση με γυναίκες που καταλάωναν ελεύθερα νερό (RR 2,21, 95% CI 1.45-3.38)<sup>(157)</sup>. Παρόμοια και άλλες μελέτες, όπως αυτή των Eckford και συν., έδειξαν ότι η ενυδάτωση προφυλάσσει από τις ουρολοιμώξεις<sup>(158)</sup>. Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν διαπιστώνουν καμία επίδραση της ενυδάτωσης στον κίνδυνο για ουρολοίμωξη<sup>(159,160)</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας μελέτης που δημοσίευσαν το 2007 οι Chassin και συν. Μελετώντας τις ανιούσες ουρολοιμώξεις και πυελονεφρίτιδες σε ποντικούς που είχαν προσβληθεί από ουροπαθογόνο *E. Coli*, οι Chassin και συν. εστίασαν στα κύτταρα του αθροιστικού σκληναρίου. Το τελευταίο αποτελεί τόσο σημείο επαναρόφησης νατρίου και ύδατος, υπό τη δράση της ADH, όσο και περιοχή επιλεκτικής προσκόλλησης των ουροπαθογόνων *E. coli*. Οι μελετητές διαπίστωσαν ότι η χορήγηση εκλεκτικού αγωνιστή των V2 υποδοχέων (dDAVP) αναστέλλει την επαγόμενη από το βακτηριδιακό λιποπολυσακχαρίτη ενεργοποίηση του NF-kB και των προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Παράλληλα παρατηρήθηκε μειωμένη χημειοταξία ουδετερόφιλων και δραματική αύξηση του μικροβιακού φορτίου στους νεφρούς των πειραματόζωων. Αντίθετα η χορήγηση ενός ανταγωνιστή των V2 υπο-



δοχέων (SR121463B) οδήγησε σε αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, χημειοταξία ουδετερόφιλων και μείωση του μικροβιακού φορτίου στους νεφρούς των αντίστοιχων πειραματόζωων<sup>(161)</sup>. Μ' αυτό τον τρόπο οι Chassin και συν. παρείχαν ισχυρά στοιχεία υπέρ μιας ενδεχόμενης ανοσορρυθμιστικής διάστασης του νερού, η οποία σε κάθε περίπτωση εκφράζεται έμμεσα και συγκεκριμένα διαμέσου της καταστολής της ADH. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η επίδραση του νερού στις ουρολοιμώξεις διέπεται πιθανά και από σύνθετους μηχανισμούς και όχι μόνο από τις απλές μεταβολές παραμέτρων των ούρων που προκαλεί η αυξημένη του κατανάλωση, όπως ο όγκος των ούρων 24ωρου, η ωσμωτικότητα και το pH των ούρων.

Από την άλλη πλευρά η συχνή κένωση της κύστεως και το μικρό υπόλειμμα ούρων μετά την κένωση έχει υποστηριχθεί ότι προφυλάσσουν έναντι των ουρολοιμώξεων. Η συχνή κένωση της κύστεως θεωρητικά αποτρέπει την παραμονή για μεγάλο διάστημα μικροβίων σε επαφή με την κύστη, αλλά επιπλέον συρρικνώνει την κύστη και κατ' επέκταση μειώνει τη διαθέσιμη προς προσβολή επιφάνειά της από τα μικρόβια<sup>(152)</sup>. Όπως προαναφέρθηκε το 1971 οι Friedman και συν. είχαν διαπιστώσει ευνοϊκή επίδραση της συχνής κένωσης της κύστεως στο μικροβιακό φορτίο των ούρων<sup>(156)</sup>. Κατά τους Su και συν. η κένωση της κύστεως τρεις ή περισσότερες φορές την ημέρα λειτουργεί προστατευτικά έναντι των ουρολοιμώξεων σε έγκυες γυναίκες<sup>(162)</sup>. Αντίστοιχα οι Nielsen και συν. προσδιόρισαν ότι σε Δανές γυναίκες ηλικίας 20-45 ετών η κένωση της κύστεως τέσσερις ή περισσότερες φορές ημερησίως λειτουργεί προστατευτικά έναντι των ουρολοιμώξεων<sup>(163)</sup>. Ως προς το υπόλειμμα των ούρων διάφορες μελέτες υποστηρίζουν θετική συσχέτιση με το κίνδυνο για ουρολοίμωξη<sup>(164,165)</sup>. Στον αντίποδα των προαναφερθέντων υπάρχουν μελέτες που δεν καταλήγουν σε καμία συσχέτιση μεταξύ ουρολοιμώξεων και συχνότητας κένωσης της κύστεως ή υπολείμματος ούρων<sup>(160,166)</sup>, καθιστώντας προφανές ότι η οδηγία για συχνή κένωση της κύστεως, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για ουρολοίμωξη, δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

## 7. Νερό και καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι η ένατη συχνότερη μορφή κακοήθειας Παγκοσμίως. Το 2012 διαγνώστηκαν 430.000 νέα περιστατικά σ'

όλο τον κόσμο<sup>(167)</sup>. Το ίδιο έτος στην Ευρώπη εκτιμήθηκε ότι εμφανίστηκαν 118.000 νέα περιστατικά και 52.000 θάνατοι οφειλόμενοι στη νόσο<sup>(168)</sup>. Ως σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου ουροδόχου κύστεως θεωρείται το κάπνισμα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η έκθεση σε αρωματικές αμίνες (λ.χ. β-ναφθυλαμίνη, βενζιδίνη) ή άλλα χημικά που απαντώνται στις βιομηχανίες βαφών και ελαστικών, η αυξημένη κατανάλωση κρέατος, η υψηλή συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό και η χρόνια λοίμωξη από σχιστόσωμα<sup>(169)</sup>. Θεωρητικά οι καρκινογόνες ουσίες απεκκρίνονται στα ούρα, επιδρούν στα ουροθηλιακά κύτταρα, συνδέονται με το DNA τους και σχηματίζουν σύμπλοκα μόρια DNA. Η πιθανότητα κάθε μεμονωμένο σύμπλοκο DNA να επιφέρει τον κρίσιμο αριθμό μεταλλάξεων για εξέλιξη σε νεοπλασία είναι μικρή. Ωστόσο η πιθανότητα αυξάνει με την αύξηση του αριθμού των συμπλόκων μορίων DNA. Η επίδραση των καρκινογόνων ουσιών στο ουροθήλιο ενδεχομένως ενισχύεται επί συμπυκνωμένων ούρων ή μειωμένης συχνότητας ούρησης (υπόθεση ουρογενούς επαφής)<sup>(170,171)</sup>.

Με βάση τον παραπάνω μηχανισμό καρκινογένεσης, διατυπώθηκε η λογική άποψη ότι η αυξημένη πρόσληψη υγρών θα μπορούσε να επιταχύνει την κάθαρση των τοξικών ουσιών, την έκπλυσή τους από το ουροποιητικό σύστημα, καθώς επίσης να μειώσει τη συγκέντρωσή τους στα ούρα και το χρόνο επαφής τους με το ουροθήλιο. Το 1991 μία μελέτη σε πειραματόζωα εστίασε στην επίδραση της συχνότητας κένωσης της ουροδόχου κύστεως και στον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου σ' αυτή μετά από έκθεση σε 4-αμινοδιφαινύλιο. Το τελευταίο είναι μία από τις τοξίνες που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου και ενοχοποιείται για πρόκληση μεταλλάξεων στο γονίδιο p53 και τελικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Στην εν λόγω μελέτη οι Kadlubar και συν. διαπίστωσαν ότι η μειωμένη συχνότητα κένωσης της κύστεως σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα συμπλόκων DNA στα ουροθηλιακά κύτταρα γεγονός που αρχικά φαινόταν να ενισχύει την υπόθεση της ουρογενούς επαφής. Ωστόσο, στους ανθρώπους τα αποτελέσματα των μελετών υπήρξαν ανομοιογενή έως και αντικρουόμενα. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν αντίστροφη, ενώ κάποιες άλλες θετική συσχέτιση μεταξύ του συνολικού προσλαμβανόμενου όγκου υγρών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Εκτός αυτών των περιπτώσεων και προς επαύξηση της σύγχυσης που επικρατεί, μία τρίτη ομάδα μελετών δεν διαπίστωσε καμία συσχέτιση. Οι Michaud και συν., σε μία προοπτική

μελέτη 47.909 ανδρών, διαπίστωσαν ότι η αυξημένη κατανάλωση υγρών (>2.531 ml/24ωρο) σχετιζόταν με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστεως σε σχέση με τη μειωμένη κατανάλωση υγρών (<1.290 ml/24ωρο). Μάλιστα υπολόγισαν ότι ο εν λόγω κίνδυνος μειωνόταν κατά 7% για κάθε αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης υγρών κατά 240 ml<sup>(172)</sup>. Οι Wilkens και συν. ανέφεραν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου ουροδόχου κύστεως και ολικών προσλαμβανόμενων υγρών στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες<sup>(173)</sup>. Οι Jiang και συν. κατέληξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού και όχι ολικών υγρών μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως, κυρίως στις γυναίκες και λιγότερο στους άνδρες και μόνο εφόσον αυτή η πρόσληψη συνδυάζεται με αυξημένη διούρηση, αλλά όχι νυχτουρία<sup>(174)</sup>. Αντίθετα οι Silverman και συν. διαπίστωσαν ισχυρή προστατευτική επίδραση της νυχτουρίας έναντι του κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστεως, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση ουρογενούς επαφής<sup>(175)</sup>. Σε συμφωνία με ορισμένα από τα προηγούμενα σημεία, οι Radosavljevic και συν. διαπίστωσαν ότι η αυξημένη κατανάλωση νερού αποτελεί, σε συνδυασμό με τη συχνή διούρηση, προστατευτικό παράγοντα έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως<sup>(176)</sup>. Στον αντίποδα των προηγούμενων μελετών οι Villanueva και συν. ανέφεραν θετική συσχέτιση καρκίνου και προσλαμβανόμενου νερού. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο σε άνδρες και ειδικότερα σ' εκείνους που έπιναν νερό βρύσης. Για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου διατυπώθηκαν διάφορες υποθέσεις. Ορισμένοι τον απέδωσαν σε διαλυμένες στο νερό καρκινογόνες χημικές ουσίες. Ως τέτοιες θεωρήθηκαν τα τριαλομεθάνια, που προκύπτουν ως παραπροϊόντα της χλωρίωσης ή φθορίωσης του πόσιμου νερού και το αρσενικό<sup>(177-180)</sup>. Κάποιοι άλλοι συμπληρωματικά υποστήριξαν ότι η διάταση της ουροδόχου κύστεως, ως αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης υγρών, επιτρέπει τη διείσδυση των καρκινογόνων ουσιών βαθύτερα στις στιβάδες του ουροθηλίου.

Εκτός από τις προαναφερθείσες αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την επίδραση του νερού στον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου ουροδόχου κύστεως, η βιβλιογραφία βρίθει μελετών που δεν διαπιστώνουν καμία συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο<sup>(181-183)</sup>. Πρόσφατα οι Liu και συν. επιχείρησαν με μία μετα-ανάλυση να οργανώσουν και να ερμηνεύσουν όλο αυτό τον όγκο αντιφατικών ευρημάτων. Αρχικά διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχει για όλους τους ανθρώπους ενιαία συσχέτιση μεταξύ ολικού όγκου προσλαμβανόμενων υγρών και κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστεως.

Η περαιτέρω ανάλυση σε υποομάδες, όμως, ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου στους άνδρες και ειδικότερα στους Ευρωπαίους, ενώ για τους Αμερικανούς η συσχέτιση υπήρξε ασθενέστερη. Συγκεκριμένα η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο στους Ευρωπαίους άνδρες αρχίζει να αυξάνει όταν η ημερήσια κατανάλωση υγρών υπερβεί τα 2 L και μάλιστα κατά 28,6% για κάθε επιπλέον λίτρο. Αντίστοιχα ο κίνδυνος για τους άνδρες στην Αμερική αυξάνει μετά τα 3 L και κατά 14,9% για κάθε επιπλέον λίτρο. Αντίθετα για τους πληθυσμούς της Ασίας και ιδιαίτερα του Πακιστάν διαπιστώθηκε μία προστατευτική επίδραση της αυξημένης πρόσληψης υγρών έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Επιπρόσθετα σ' όλα αυτά οι ερευνητές παρατήρησαν ότι ενώ πριν το 1990 τα στοιχεία για την Ευρώπη και την Αμερική έδειχναν θετική συσχέτιση καρκίνου και ημερήσιας πρόσληψης υγρών, οι πιο πρόσφατες μελέτες κατέληγαν σε αρνητική συσχέτιση. Πιθανολόγησαν ότι αυτό οφειλόταν στην εξέλιξη των τεχνικών απολύμανσης του πόσιμου νερού, αλλά και στη θέσπιση αυστηρότερων κανονισμών παρακολούθησης και ελέγχου των παραπροϊόντων απολύμανσης στο νερό. Όλα τα προηγούμενα οδήγησαν τους Liu και συν. να συμπεράνουν ότι σημαντικότερο ρόλο στον κίνδυνο για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως διαδραματίζει η προέλευση και η ποιότητα του νερού παρά η ημερήσια ποσότητα. Η προστασία που φάνηκε να παρέχει η αυξημένη κατανάλωση υγρών στους Ασιάτες ίσως οφείλεται στην συνήθειά τους να βράζουν το νερό που καταναλώνουν ή στο γεγονός ότι καταναλώνουν κυρίως τσάι, το οποίο είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες. Οι τελευταίες ίσως παρέχουν προστασία έναντι του καρκίνου λόγω της αντιοξειδωτικής τους δράσης. Βασισμένοι σ' όλα τα προηγούμενα στοιχεία, οι ερευνητές τελικά προτείνουν την κατανάλωση μέχρι 2 L υγρών για τους Ευρωπαίους και μέχρι 3 L για τους Αμερικανούς. Τονίζουν ωστόσο, ότι αυτά τα όρια ενδεχομένως να μην ανταποκρίνονται στη σημερινή πραγματικότητα, καθώς τέθηκαν με κριτήριο στοιχεία που συνελέγησαν στο παρελθόν, όταν η ποιότητα του νερού δεν ελεγχόταν τόσο αυστηρά όσο σήμερα.

## 8. Συμπεράσματα

Η σημασία του νερού για τον άνθρωπο σίγουρα δεν εξαντλείται στην πλειοψηφική συμμετοχή της εν λόγω χημικής ένωσης στη δομή του ανθρώπινου σώματος. Το νερό δεν είναι μία στατική δομή, άλλα ένα δυναμι-

κό περιβάλλον μέσα στο οποίο πραγματοποιείται το σύνολο των βιολογικών διεργασιών. Η έλλειψη του μπορεί να διαταράξει κάθε κυτταρική και τελικά οργανική λειτουργία. Στην περίπτωση των νεφρών η αφυδάτωση κινητοποιεί ομοιοστατικούς μηχανισμούς, που μακροπρόθεσμα καθίστανται τοξικοί για τη νεφρική λειτουργία. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει, αντίθετα, ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού (2,5-3 L/24ωρο) ενδέχεται να προφυλάσσει από εμφάνιση ή και εξέλιξη ΧΝΝ. Η καταστολή της ADH από την αυξημένη πρόσληψη νερού κατέχει επίσης σημαντική θέση στη θεραπευτική χρήση του νερού για τον έλεγχο της ΠΚΝ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα σ' αυτό το πεδίο από μελέτες σε ανθρώπους είναι αντιφατικά. Αντίστοιχοι με τους προαναφερθέντες όγκους ημερήσιας πρόσληψης νερού (2,5-3 L/24ωρο) έχει φανεί ότι προστατεύουν έναντι της ουρολιθίασης και των ουρολοιμώξεων. Οι μόνοι περιορισμοί για την παραπάνω προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού τίθενται από:

- την πιθανότητα πρόκλησης υπονατρηαιμίας σε ασθενείς με GFR<30 ml/min και
- από την προβλεπόμενη από μελέτες αύξηση του κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστεως μετά τα 2 L/24ωρο για τους Ευρωπαίους και μετά τα 3 L/24ωρο για τους Αμερικανούς.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Shu FH. The Physical Universe. An Introduction to Astronomy. California: University Science Books, 1982; p.p. 491-532.
2. Bada JL. New insights into prebiotic chemistry from Stanley Miller's spark discharge experiments. Chem Soc Rev 2013; 42(5): 2186-2196.
3. Martin W, Russel MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358(1429): 59-85.
4. Μάνδουλα-Κουσουνη Μ. Το νερό σαν θεμελιώδες στοιχείο ζωής από τη φιλοσοφική άποψη στην υγιεινή και θεραπευτική πρακτική των λαών της Ανατολικής Μεσογείου. Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος 2010; 6: 71-75.
5. Αλκμαίωνος Fragmenta 4,2: Θησαυρός Ελληνικής Γλώσσας.
6. Krug A. Αρχαία Ιατρική. Επιστημονική και θρησκευτική ιατρική

στην αρχαιότητα. Αθήνα, Εκδόσεις Παπαδήμα; 2003; σελ. 170.

7. Ιπποκράτης, Περί αέρων υδάτων τόπων. Από: Εκδόσεις Ζήτρος. Ιατρική θεωρία και πράξη. Τόμος Α, Αθήνα: 2001; σελ 141.

8. Clark W, Kortas C, Suri R, et al. Excessive fluid intake as a novel cause of proteinuria. CMAJ 2008; 178(2): 173-175.

9. Wenzel U, Hebert L, Stahl R, Krenz I. My doctor said I should drink a lot! Recommendations for fluid intake in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(2): 344-346.

10. Negoianu D, Goldfarb S. Just add water. J Am Soc Nephrol 2008; 19(6): 1041-1043.

11. Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day." Really? Is there scientific evidence for "8 x 8"? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283(5): R993-R1004.

12. Tack I. Effects of water consumption on kidney function and excretion. Nutrition Today 2010; 45(6): S37-S40.

13. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. Kidney Int 2013; 84(1): 45-53.

14. Guyton A, Hall J. Ιατρική φυσιολογία. 9<sup>η</sup> έκδοση. Μετάφραση Χατζημηνά Ι. Αθήνα: Εκδόσεις "Γ. Παρισιάνος", 1998; σελ 353-372.

15. Jequier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. Eur J Clin Nutr 2010; 64: 115-123.

16. Weitzman R, Kleeman C. The clinical physiology of water metabolism. West J Med 1979; 131: 373-409.

17. Arai S, Stotts N, Puntillo K. Thirst in critically ill patients: From physiology to sensation. Am J Crit Care 2013; 22(4): 328-335.

18. Bankir L, Bichet D, Morgenthaler N. Vasopressin: Physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med 2017; 282: 284-297.

19. Ball S. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. Ann Clin Biochem 2007; 44: 417-431.

20. Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology: The essentials. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2014; p. 42.

21. Johns Ed, Kopp UI. Neural control of renal function. In: Alpern R, Moe Or, Caplan M, editors. Seldin and Giebisch's The kidney physiology and pathophysiology. 5<sup>th</sup> edition. USA, Elsevier 2013; p.p. 451-486.

22. Shirley D, Unwin R. Renal Physiology. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, Editors. Comprehensive clinical nephrology. 4<sup>th</sup> Edition, USA,

Elsevier, 2010; p.p. 15-28.

23. Aoyagi T, Koshimizu T, Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int* 2009; 76, 1035-1039.

24. Cifuentes-Araneda F, Ibaceta-Gonzalez C, Gonzalez-Vergara A, et al. Vasopressin/V2 receptor stimulates renin synthesis in the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310: F284-F293.

25. Phillips M, Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 413-435.

26. Bonjour J, Malvin R. Stimulation of ADH release by the renin angiotensin system. *Am J Physiol* 1970; 218: 1555-1559.

27. Cao T, Feng Y. The (pro)renin receptor and body fluid homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 305: R104-R106.

28. Coble JP, Cassell MD, Davis DR, Grobe JL, Sigmund CD. Activation of the renin-angiotensin system, specifically in the subfornical organ is sufficient to induce fluid intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307: R376-R386.

29. Pitts RE. *Physiology of the kidney and body fluids*, 3<sup>rd</sup> eds. Year-book medical publisher. 1974.

30. O' Connor W. *Normal renal function. The excretion of water, urea and electrolytes derived from food and drink*. 1<sup>st</sup> edition, London, Springer, 1982; p.p. 20-21.

31. Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, Editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4<sup>th</sup> Edition, USA, Elsevier 2010; p.p. 907-908.

32. Shannon JA, Joliffe N, Smith HW. The excretion of urine in the dog. The effect of maintenance diet, feeding, etc., upon the quantity of glomerular filtrate. *Am J Physiol* 1932; 101: 625-638.

33. Bálint P, László K, Szöcs E, Tarján E. Renal haemodynamics in dogs with dehydration azotaemia. *Acta Med Acad Sci Hung* 1975; 32(3-4): 193-205.

34. Hope A, Tyssebotn I. The effect of water deprivation on local renal blood flow and filtration in the laboratory rat. *Circ Shock* 1983; 11(2): 175-186.

35. Gellai M, Silverstein JH, Hwang JC, LaRochelle FT Jr, Valtin H. Influence of vasopressin on renal hemodynamics in conscious Brattleboro

rats. *Am J Physiol* 1984; 246(6 Pt 2): F819-F827.

36. McVicar AJ. Dose-response effects of pressor doses of arginine vasopressin on renal haemodynamics in the rat. *J Physiol* 1988; 404: 535-546.

37. Trinh-Trang-Tan MM, Bouby N, Douté M, Bankir L. Effect of long- and short-term antidiuretic hormone availability on internephron heterogeneity in the adult rat. *Am J Physiol* 1984; 246(6 Pt 2): F879-F888.

38. Wesson LG. Acute and chronic fluid loading and depletion. In: Alken CE, Dix VW, Weyrauch HM, Wildbolz E. *Encyclopedia of Urology*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 1965. p.p. 62-68.

39. O' Connor WJ. Normal renal function. The excretion of water, urea and electrolytes derived from food and drink. 1<sup>st</sup> ed. London, Springer, 1982. p.p. 20-21.

40. Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 2): 973-979.

41. Bankir L, Fischer C, Fischer S, Jukkala K, Specht HC, Kriz W. Adaptation of the rat kidney to altered water intake and urine concentration. *Pflugers Arch* 1988; 412(1-2): 42-53.

42. Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, et al. High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF-beta. *Kidney Int* 1999; 55(5): 1800-1810.

43. Bouby N, Hassler C, Bankir L. Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure: study in Brattleboro rats. *Life Sci* 1999; 65(10): 991-1004.

44. Bouby N, Ahloulay M, Nsegbe E, Déchaux M, Schmitt F, Bankir L. Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(6): 842-851.

45. Naito A, Hasegawa H, Kurasawa T, et al. Histopathological study of kidney abnormalities in an experimental SIADH rat model and its application to the evaluation of the pharmacologic profile of VP-343, a selective vasopressin V2 receptor antagonist. *Biol Pharm Bull* 2001; 24(8): 897-901.

46. Bouby N, Fernandes S. Mild dehydration, vasopressin and the kidney: animal and human studies. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Suppl 2): S39-S46.

47. Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Yamamura Y, Saruta T. Effects of



vasopressin V1 and V2 receptor antagonists on progressive renal failure in rats. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86(4): 399-404.

48. Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Saruta T. Effect of nonpeptide vasopressin receptor antagonists on developing, and established DOCA-salt hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17(3): 469-483.

49. Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Saruta T. Effects of novel, nonpeptide vasopressin antagonists on progressive nephrosclerosis in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(5): 847-852.

50. Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9): 1755-1763.

51. Okada T, Sakaguchi T, Hatamura I, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, ameliorates podocyte injury in puromycin aminonucleoside nephrotic rats. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(5): 438-446.

52. Kurihara I, Saito T, Obara K, et al. Effect of a nonpeptide vasopressin V1 antagonist (OPC-21268) on experimental accelerated focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1996; 73(4): 629-636.

53. Windt WA, Tahara A, Kluppel AC, de Zeeuw D, Henning RH, van Dokkum RP. Early, but not late therapy with a vasopressin V1a-antagonist ameliorates the development of renal damage after 5/6 nephrectomy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys* 2006; 7(4): 217-224.

54. Perico N, Zoja C, Corna D, et al. V1/V2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 2009; 76(9): 960-967.

55. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, Moist L, Bouby N, Bankir L. Hydration and chronic kidney disease progression: A critical review of the evidence. *Am J Nephrol* 2016; 43(4): 281-292.

56. Anastasio P, Cirillo M, Spitali L, Frangiosa A, Pollastro RM, De Santo NG. Level of hydration and renal function in healthy humans. *Kidney Int* 2001; 60(2): 748-756.

57. Yamada K, Nakano H, Nishimura M, Yoshida S. Effect of AVP.V1-receptor antagonist on urinary albumin excretion and renal hemodynamics in NIDDM nephropathy: role of AVP.V1-receptor. *J Diabetes Complications* 1995; 9(4): 326-329.

58. Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al. Vasopressin increases uri-

nary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(3): 497-506.

59. Nishikawa T, Omura M, Iizuka T, Saito I, Yoshida S. Short-term clinical trial of 1-(1-[4-(3-acetylaminopropoxy)-benzoyl]-4-piperidyl)-3, 4-dihydro-2(1H)-quinolinone in patients with diabetic nephropathy. Possible effectiveness of the specific vasopressin V1 receptor antagonist for reducing albuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arzneimittelforschung* 1996; 46(9): 875-878.

60. Vandergheynst F, Decaux G. Lack of elevation of urinary albumin excretion among patients with chronic syndromes of inappropriate antidiuresis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2399-2401.

61. Choi HY, Park HC, Ha SK. High water intake and progression of chronic kidney diseases. *Electr BI Press* 2015; 13: 46-51.

62. Bardoux P, Martin H, Ahloulay M, et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(18): 10397-10402.

63. Roussel R, Fezeu L, Marre M, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4656-4663.

64. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertension* 2017; 23: 13.

65. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, et al. Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1415-1425

66. Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11): 2634-2641.

67. Strippoli GF, Craig JC, Rochtchina E, Flood VM, Wang JJ, Mitchell P. Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16(3): 326-334.

68. Palmer SC, Wong G, Iff S, et al. Fluid intake and all-cause mortality, cardiovascular mortality and kidney function: a population-based longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(7): 1377-1384.

69. Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, et al. Association between water

intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Am J Nephrol* 2013; 37(5): 434-442

70. Plischke M, Kohl M, Bankir L, et al. Urine osmolality and risk of dialysis initiation in a chronic kidney disease cohort—a possible titration target? *PLoS One* 2014; 9(3): e93226

71. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(5): 908-918.

72. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 531-540.

73. Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5): 962-971.

74. Wang X, Lewis J, Appel L, et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2900-2909.

75. Magpantay L, Ziai F, Oberbauer R, Haas M. The effect of fluid intake on chronic kidney transplant failure: a pilot study. *J Ren Nutr* 2011; 21(6): 499-505.

76. Clark WF, Huang SH, Garg AX, et al. The Chronic Kidney Disease Water Intake Trial: Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis* 2017; 4: 2054358117725106.

77. Spigt MG, Knottnerus JA, Westerterp KR, Olde Rikkert MG, Schayck CP. The effects of 6 months of increased water intake on blood sodium, glomerular filtration rate, blood pressure, and quality of life in elderly (aged 55-75) men. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3): 438-443.

78. Passfall J, Pai J, Spies KP, Haller H, Luft FC. Effect of water and bicarbonate loading in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1997; 47(2): 92-98.

79. Roncal-Jimenez C, Lanaspá MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by which dehydration may lead to chronic kidney disease. *Ann Nutr Metab* 2015; (66 Suppl 3):10-13.

80. Fenton RA, Knepper MA. Urea and renal function in the 21st century: insights from knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3): 679-688.

81. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-

angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S57-S65.

82. Torres VE Vasopressin in chronic kidney disease: an elephant in the room? *Kidney Int* 2009; 76(9): 925-928.

83. Yoshioka T, Rennke HG, Salant DJ, Deen WM, Ichikawa I. Role of abnormally high transmural pressure in the permselectivity defect of glomerular capillary wall: a study in early passive Heymann nephritis. *Circ Res* 1987; 61(4): 531-538.

84. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249(3 Pt 2): F324-F337.

85. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(5): 293-300.

86. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *BJCP* 2013; 76(4): 516-523.

87. Tahara A, Tsukada J, Tomura Y, Yatsu T, Shibasaki M. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells. *Pharmacol Res* 2008; 57(2): 142-150.

88. Mezzano S, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635-638.

89. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66(1): 1-9.

90. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2221-2228.

91. Torres VE, Harris PC. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities. *J Intern Med* 2007; 261(1): 17-31.

92. Chebib FT, Sussman CR, Wang X, Harris PC, Torres VE. Vasopressin and interactive calcium, cyclic AMP and purinergic signaling in Polycystic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(8): 451-464.

93. Mücher G, Becker J, Knapp M, et al. Fine mapping of the autosomal recessive polycystic kidney disease locus (PKHD1) and the genes MUT, RDS, CSNK2 beta, and GSTA1 at 6p21.1-p12. *Genomics* 1998;

48(1): 40-45.

94. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 1212-1218.

95. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, Hedge AM, Wallace DP. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 178-187.

96. Yang J, Zhang S, Zhou Q, et al. PKHD1 gene silencing may cause cell abnormal proliferation through modulation of intracellular calcium in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40(4): 467-474.

97. Qian Q, Hunter LW, Li M, et al. Pkd2 haploinsufficiency alters intracellular calcium regulation in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet* 2003; 12(15): 1875-1880.

98. Sullivan LP, Wallace DP, Grantham JJ. Chloride and fluid secretion in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(5): 903-916.

99. Wallace DP, Grantham JJ, Sullivan LP. Chloride and fluid secretion by cultured human polycystic kidney cells. *Kidney Int* 1996; 50(4): 1327-1336.

100. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 2003; 63(6): 1983-1994.

101. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(7): 1179-1187.

102. Yamaguchi T, Nagao S, Kasahara M, Takahashi H, Grantham JJ. Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5): 703-709.

103. Smith LA, Bukanov NO, Husson H, et al. Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities, and common features with human disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2821-2831.

104. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem* 2004; 279(39): 40419-40430.

105. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, Hedge AM, Wallace DP. Cal-

cium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 178-187.

106. Yasuda G, Jeffries WB. Regulation of cAMP production in initial and terminal inner medullary collecting ducts. *Kidney Int* 1998; 54(1): 80-86.

107. Gabow PA, Kaehny WD, Johnson AM, et al. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35(2): 675-680.

108. Danielsen H, Pedersen EB, Nielsen AH, Herlevsen P, Kornerup HJ, Posborg V. Expansion of extracellular volume in early polycystic kidney disease. *Acta Med Scand* 1986; 219(4): 399-405.

109. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 4131-4137.

110. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(2): 361-368.

111. Zitteema D, Boertien WE, van Beek AP, et al. Vasopressin, copeptin and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 906-913.

112. Ahrabi AK, Terryn S, Valenti G, et al. PKD1 haploinsufficiency causes a syndrome of inappropriate antidiuresis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1740-1753.

113. Gattone VH, Maser RL, Tian C, Rosenberg JM, Branden MG. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Genet* 1999; 24(3-4): 309-318.

114. Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int* 2012; 82(10): 1121-1129.

115. Gattone VH 2<sup>nd</sup>, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9(10): 1323-1326.

116. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2<sup>nd</sup>.

Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10(4): 363-364.

117. Wang X, Gattone V 2<sup>nd</sup>, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4): 846-851.

118. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2499-2507.

119. Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, et al. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(3): 295-301.

120. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(3): 477-489.

121. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 102-108.

122. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2220-2227.

123. Hopp K, Wang X, Ye H, Irazabal MV, Harris PC, Torres VE. Effects of hydration in rats and mice with polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308(3): F261-F266.

124. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 693-697.

125. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1710-1719.

126. Casteleijn NF, Zitteema D, Bakker SJ, et al. Urine and plasma osmolality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: reliable indicators of vasopressin activity and disease prognosis? *Am J Nephrol* 2015; 41(3): 248-256.

127. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6): 1140-1150.

128. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 192-197.

129. Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low-osmolar diet and adjusted water intake for vasopressin reduction in autosomal dominant polycystic kidney disease: A pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(6): 882-891.

130. Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknayan G, Suki WN. Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. *Kidney Int* 1972; 2(2): 107-113.

131. D'Angelo A, Mioni G, Ossi E, Lupo A, Valvo E, Maschio G. Alterations in renal tubular sodium and water transport in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1975; 3(3): 99-105.

132. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB. Renal tubular dysfunction in patients with cystic disease of the kidneys. *Urology* 1998; 51(5A Suppl): 156-160.

133. Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, Editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4<sup>th</sup> Edition, USA, Elsevier, 2010; p.p. 687-701.

134. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Alpern R, Moe Or, Caplan M, editors. *Seldin and Giebisch's. The kidney physiology and pathophysiology*. 5<sup>th</sup> edition, USA, Elsevier 2013; p.p. 2313-2319.

135. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155(3): 839-843.

136. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999; 81(Suppl 1): 31-37.

137. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1934-1943.

138. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk fac-



tors for stones. *Am J Epidemiology* 1996; 143(5): 487-495.

139. Evans K, Costabile RA. Time to development of symptomatic urinary calculi in a high risk environment. *J Urol* 2005; 173(3): 858-861.

140. Chen YK, Lin HC, Chen CS, Yeh SD. Seasonal variations in urinary calculi attacks and their association with climate: a population based study. *J Urol* 2008; 179(2): 564-569.

141. Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MC, Pak C. Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(5): 974-979.

142. Sriboonlue P, Prasongwatana V, Tosukhowong P, Tungsanga K, Bovornpadoongkitti S. Increased risk of urinary stone disease by physical exercise. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27(1): 172-177.

143. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 534-540.

144. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143(3): 240-247.

145. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3225-3232.

146. Dai M, Zhao A, Liu A, You L, Wang P. Dietary factors and risk of kidney stone: a case-control study in southern China. *J Ren Nutr* 2013; 23(2): e21-e28.

147. Frank M, De Vries A. Prevention of urolithiasis. Education to adequate fluid intake in a new town situated in the Judean Desert Mountains. *Arch Environ Health* 1966; 13(5): 625-630.

148. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *PNAS* 2000; 97(16): 8829-8835.

149. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(10): 655-663.

150. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183(1): S1-S4.

151. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs* 2008; 28: 331-341.

152. Lotan Y, Daudon M, Bruyere F, Talaska G, Strippoli G, Johnson RJ,

Tack I. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(1): S1-S10.

153. Andriole VT, Epstein FH. Prevention of pyelonephritis by water diuresis: Evidence for the role of medullary hypertonicity in promoting renal infection. *J Clin Invest* 1965; 44(1): 73-79.

154. Levison SP, Kaye D. Influence of water diuresis on antimicrobial treatment of enterococcal pyelonephritis. *J Clin Invest* 1972; 51(9): 2408-2413.

155. Whelton A, Walker WG. An approach to the interpretation of drug concentrations in the kidney. *Johns Hopkins Med J* 1978; 142: 8-14.

156. Friedman SA, Gladstone JL. The effects of hydration and bladder incubation time on urine colony counts. *Urol* 1971; 105: 428-432.

157. Nygaard I, Linder M. Thirst at work-an occupational hazard? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8(6): 340-343.

158. Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol* 1995; 76(1): 90-93.

159. Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean NT, Layde PM. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1987; 126(4): 685-694.

160. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1177-1182.

161. Chassin C, Hornef MW, Bens M, et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med* 2007; 204(12): 2837-2852.

162. Su SB, Wang JN, Lu CW, Wang HY, Guo HR. Prevalence of urinary tract infections and associated factors among pregnant workers in the electronics industry. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20(8): 939-945.

163. Nielsen AF, Walter S. Epidemiology of infrequent voiding and associated symptoms. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 49-53.

164. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999; 28(4): 723-725.

165. Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004; 171(2 Pt 1): 768-770.

166. Omli R, Skotnes LH, Mykletun A, Bakke AM, Kuhry E. Residual urine as a risk factor for lower urinary tract infection: a 1-year follow-up study in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 871-874.
167. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017; 71(1): 96-108.
168. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2217-2230.
169. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(1): 1-30.
170. McDonald DF, Lund RR. The role of the urine in vesical neoplasm. I. Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. *J Urol* 1954; 71(5): 560-570.
171. Oyasu R, Hopp ML. The etiology of cancer of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138(1): 97-108.
172. Michaud D, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *NEJM* 1999; 340(18): 1390-1397.
173. Wilkens LR, Kadir MM, Kolonel LN, Nomura AM, Hankin JH. Risk factors for lower urinary tract cancer: the role of total fluid consumption, nitrites and nitrosamines, and selected foods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(3): 161-166.
174. Jiang X, Castela JE, Groshen S, et al. Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *Int J Cancer* 2008; 123: 1649-1656.
175. Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer* 2008; 123(7): 1644-1648.
176. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Djokic M. Fluid intake and bladder cancer. A case control study. *Neoplasma* 2003; 50: 234-238.
177. Villanueva CM, Cantor KP, King WD, et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 118(8): 2040-2047.
178. Villanueva CM, Fernández F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(3): 166-173.

179. Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, Linos A. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013; 48(14): 1764-1775.

180. Hrudey SE, Backer LC, Humpage AR, et al. Evaluating evidence for association of human bladder cancer with drinking-water chlorination disinfection by-products. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2015; 18(5): 213-241.

181. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 2004; 21(6): 392-401.

182. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2695-2708.

183. Zhou J, Smith S, Giovannucci E, Michaud DS. Reexamination of total fluid intake and bladder cancer in the Health Professionals Follow-up Study Cohort 2012; 175(7): 696-705.

## Ερωτήσεις

### 1. Μέσω ποιών μηχανισμών ασκεί τη «νεφροτοξική» της δράση η ADH;

α) Εκλεκτική αγγειοσυσπασση του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος μέσω V1a υποδοχέων;

β) Απρόσφορη λειτουργία της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης;

γ) Διέγερση του συστήματος RAAS;

δ) Αύξηση της επαναρόφησης νατρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της ανκύλης Henle και στο αθροιστικό σωληνάριο;

ε) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Ο κύριος όγκος μελετών σε ανθρώπους συστήνει ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού:

α) Επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ;

β) Επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ;

- γ) Δεν επηρεάζει την εξέλιξη της ΧΝΝ;
- δ) Επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ με διαφορετικό ρυθμό στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες;
- ε) Επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ με διαφορετικό ρυθμό στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες;

**3. Στην ΠΚΝ η σύσταση για αυξημένη πρόσληψη νερού αποσκοπεί:**

- α) Στην καταστολή της ADH;
- β) Στην επιβράδυνση εξέλιξης της ADPKD, αλλά όχι και της ARPKD;
- γ) Στην αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων ιόντων ασβεστίου;
- δ) Στη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η αυξημένη πρόσληψη νερού προφυλάσσει από πυελονεφρίτιδα λόγω:**

- α) Μείωσης του υπολείμματος ούρων στην ουροδόχο κύστη;
- β) Ενίσχυσης της δράσης των αντιβιοτικών;
- γ) Κατάργησης της υπερωσμωπικότητας του μυελού και καταστολής της ADH;
- δ) Καταστολής του άξονα RAAS;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**5. Ο καρκίνος ουροδόχου κύστεως έχει συσχετιστεί με:**

- α) Την κατανάλωση νερού με υψηλή περιεκτικότητα σε τριαλομεθάνια;
- β) Τις αρωματικές αμίνες;
- γ) Το κάπνισμα;
- δ) Τη χρόνια λοίμωξη από σχιστόσωμα;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. β
- 3. α
- 4. γ
- 5. ε

## Σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

*Μαρία Τσιάτσιου,  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, ΓΝ Χαλκιδικής*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Χρόνια νεφρική νόσος
  - 2.1. Επιδημιολογία υπο- και υπερ-νατριάμιας στη χρόνια νεφρική νόσο
  - 2.2. Παθοφυσιολογία διαταραχής της συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων σε XNN
    - 2.2.1. Διαταραχή της συμπύκνωσης των ούρων σε XNN
    - 2.2.2. Διαταραχή της αραίωσης των ούρων σε XNN
    - 2.2.3. Κλινική σημασία των διαταραχών συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων σε XNN
  - 2.3. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη νοσηρότητα και τη θνητότητα
3. Αιμοκάθαρση
  - 3.1. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη θνησιμότητα ασθενών σε αιμοκάθαρση
  - 3.2. Η σημασία της υπονατριάμιας στις λοιμώξεις ασθενών σε αιμοκάθαρση
  - 3.3. Η σημασία της υπονατριάμιας στον οστικό μεταβολισμό ασθενών σε αιμοκάθαρση
  - 3.4. Επιπολασμός και χαρακτηριστικά αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με υπο- και υπερ-νατριάμια
  - 3.5. Ερμηνεία της σχέσης νατρίου και θνησιμότητας σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς
4. Περιτοναϊκή κάθαρση
  - 4.1. Επιπολασμός και μηχανισμοί δημιουργίας διαταραχών νατρίου στην περιτοναϊκή κάθαρση
  - 4.2. Χαρακτηριστικά ασθενών με διαταραχές νατρίου στην περιτοναϊκή κάθαρση
  - 4.3. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη θνησιμότητα και νοσηρότητα ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση
5. Επίλογος
6. Βιβλιογραφία

### **Κύρια σημεία**

- Με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) παρατηρείται σταδιακή έκ-

πτωση της ικανότητας διαχείρισης του ισοζυγίου του ύδατος με άμεσο αντίκτυπο στην ομοιόσταση του  $\text{Na}^+$

- Σε πληθυσμό ατόμων με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4, η συχνότητα της υπονατριαιμίας κυμαίνεται από 6-14%, ενώ αντίστοιχα της υπερνατριαιμίας από 2-16%

- Η υπο- και υπερ-νατριαιμία αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς ΧΝΝ

- Οι υπονατριαιμικοί ασθενείς με ΧΝΝ έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να φτάσουν στο τελικό στάδιο ΧΝΝ

- Το ερώτημα που δεν έχει σίγουρα απαντηθεί είναι αν η βελτίωση των επιπέδων του νατρίου ή και η διόρθωσή τους στα νορμονατριαιμικά όρια θα μπορούσε να μεταβάλλει την έκβαση των ασθενών με ΧΝΝ, όσο αφορά τη θνησιμότητα, αλλά και την εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ

- Στην αιμοκάθαρση, η υπονατριαιμία σχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα

- Η υπερνατριαιμία σχετίστηκε από ορισμένους ερευνητές με αυξημένη και από άλλους με μειωμένη θνησιμότητα

- Στην αιμοκάθαρση, η υπονατριαιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και διαταραχές του οστικού μεταβολισμού

- Στην περιτοναϊκή κάθαρση, τα χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό συσχετίστηκαν με την ολική θνητότητα, τη θνησιμότητα από λοιμώξεις και την εμφάνιση νέου καρδιαγγειακού συμβάντος

- Στην περιτοναϊκή κάθαρση, η υπονατριαιμία συσχετίστηκε με χαμηλή αλβουμίνη ορού, μειωμένη υπολειμματική νεφρική λειτουργία και μεγάλη διάρκεια παραμονής στη μέθοδο

## 1. Εισαγωγή

Σε πληθυσμό χωρίς νεφρική νόσο η ομοιόσταση του  $\text{Na}^+$  και η διαχείριση του ύδατος καθορίζεται από τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), το αίσθημα της δίψας και τους σωληναριακούς μηχανισμούς επαναρρόφησης και απέκκρισης. Στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), η ικανότητα του νεφρού να αραιώνει και να συμπυκνώνει τα ούρα εξαρτάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR). Με την εξέλιξη της ΧΝΝ παρατηρείται σταδιακή έκπτωση της ικανότητας διαχείρισης του ισοζυγίου του ύδατος με άμεσο αντίκτυπο στην ομοιόσταση του νατρίου ( $\text{Na}^+$ )<sup>(1)</sup>. Παρακάτω, θα αναλυθεί η επιδημιολογία της υπο- και υπερ-νατριαιμίας στη ΧΝΝ έως και το τελικό στάδιό της, η παθοφυσιολογία της μεταβολής της συμπύκνωσης και αραιώσης των ούρων και η σημασία των διαταραχών  $\text{Na}^+$  στη νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών των ασθενών.

## 2. Χρόνια νεφρική νόσος

### 2.1. Επιδημιολογία υπο- και υπερ-νατρίαμίας στη χρόνια νεφρική νόσο

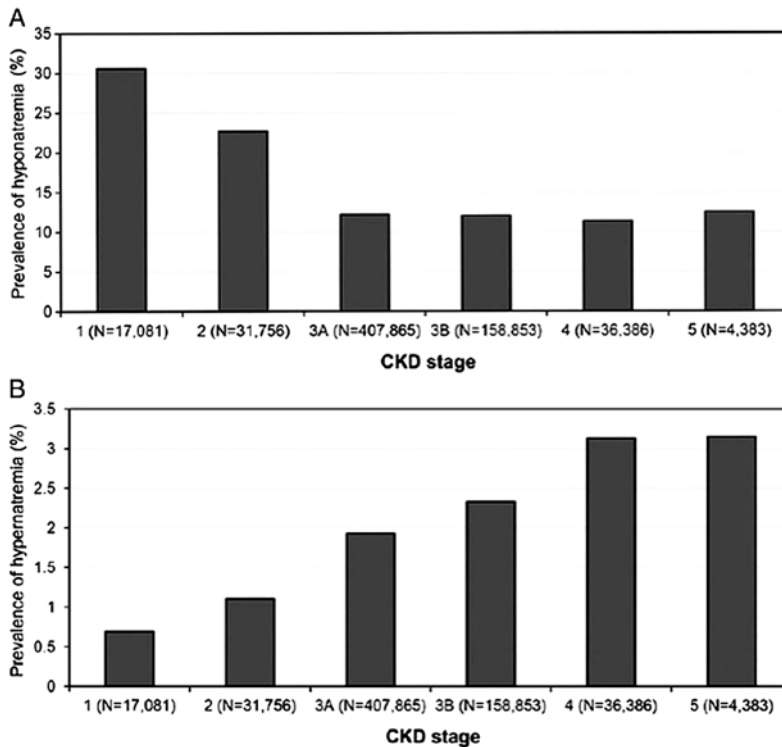
Η υπονατρίαμια ( $\text{Na}^+$  ορού  $<136$  mmol/L)<sup>(2)</sup> αποτελεί τη συνηθέστερη ηλεκτρολυτική διαταραχή με επίπτωση 4-8% στους περιπατητικούς ασθενείς και 20-35% κατά μέσο όρο στους νοσηλεύόμενους ασθενείς<sup>(3)</sup>. Για τους τελευταίους υπάρχουν σειρές στη βιβλιογραφία με επίπτωση της υπονατρίαμίας ως και 42%<sup>(4,5)</sup>.

Η υπερνατρίαμια ( $\text{Na}^+$  ορού  $>145$  mmol/L)<sup>(6)</sup> είναι σπανιότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή και η επίπτωσή της στους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο εκτιμάται στο 2%<sup>(7)</sup>.

Η επίπτωση των διαταραχών του  $\text{Na}^+$  στη ΧΝΝ αναμένεται να είναι υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, καθώς με την εξέλιξη της νόσου εκπίπτουν οι μηχανισμοί συμπίκνωσης και αραίωσης των ούρων.

Το 2012 αναλύθηκαν αναδρομικά από τους Kovesdy και συν.<sup>(8)</sup> τα δεδομένα 655.493 βετεράνων του Αμερικανικού στρατού, με μέσο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $50,2 \pm 14,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και μέση συγκέντρωση  $\text{Na}^+ = 140 \pm 3$  mEq/L. Το 13,5% είχε συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στον ορό  $<136$  mEq/L και το 2% είχε  $\text{Na}^+$  ορού  $>145$  mEq/L. Κατά τη διάρκεια των 5,5 ετών παρακολούθησης, το 26% των ατόμων εκδήλωσε τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπονατρίαμίας και 7% ένα επεισόδιο υπερνατρίαμίας. Οι ασθενείς με υπονατρίαμια ήταν νεαρότεροι, εμφάνιζαν μεγαλύτερη πιθανότητα για σακχαρώδη διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσο και κατάθλιψη, είχαν υψηλότερο eGFR, υψηλότερες τιμές γλυκόζης στο αίμα, μεγαλύτερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και χαμηλότερες τιμές αλβουμίνης ορού και αιμοσφαιρίνης. Αντίθετα, οι ασθενείς με υπερνατρίαμια ήταν μεγαλύτεροι και είχαν χαμηλότερο eGFR και χαμηλότερες τιμές ολικής χολερυθρίνης ορού και γλυκόζης. Η επίπτωση της υπερνατρίαμίας, αλλά όχι της υπονατρίαμίας είχε ανοδική τάση με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Σχ. 1).





**Σχήμα 1:** Επίπτωση της υπο- και υπερ-νατριάμιας στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ<sup>(9)</sup>

Το 2015 παρουσιάστηκαν από τους Han και συν.<sup>(9)</sup> τα δεδομένα 2.141 εξωτερικών ασθενών με ΧΝΝ, μέσο eGFR  $26 \pm 11$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και μέση συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στον ορό  $140,2 \pm 3,4$  mEq/L. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών, το 6% είχε Na<sup>+</sup> ορού <135 mEq/L, ενώ το 16% >144 mEq/L, δηλαδή η υπερνατριάμια ήταν συχνότερη από την υπονατριάμια. Υψηλότερα επίπεδα eGFR και ουρίας συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα υπονατριάμιας, ενώ υψηλή συστολική πίεση με μικρότερη πιθανότητα υπονατριάμιας. Κάθε έτος μεγαλύτερης ηλικίας συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα και υπο- και υπερ-νατριάμιας, ενώ η υψηλή αλβουμίνη ορού με μεγαλύτερη πιθανότητα υπερνατριάμιας.

Ένα έτος αργότερα, το 2016, δημοσιεύτηκε μελέτη από το Ην. Βασίλειο από τους Chiu και συν.<sup>(10)</sup> σε 2.093 ασθενείς με ΧΝΝ. Ο μέσος eGFR ήταν  $32,8 \pm 15,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και η διάμεση συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στον ορό 140 (138-142) mmol/L. Εδώ τα ποσοστά ασθενών με υπονατριάμια (Na<sup>+</sup>

ορού <135 mmol/L) και υπερνατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού >145 mmol/L) ήταν 6,8% και 6,4% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με χαμηλό  $\text{Na}^+$  είχαν σημαντικά χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη και αλβουμίνη ορού, υψηλότερη διαστολική πίεση και μεγαλύτερο ποσοστό σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τους νορμο- και υπερ-νατριαιμικούς ασθενείς. Επίσης, είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να λαμβάνουν διουρητικά, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-II και σουλφονουλορίες. Με την υπερνατριαιμία συσχετίστηκε σημαντικά μόνο η λήψη αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της υπο- και υπερ-νατριαιμίας στα διάφορα επίπεδα eGFR.

Η πιο πρόσφατη μελέτη που ασχολήθηκε με την επιδημιολογία των διαταραχών του  $\text{Na}^+$  σε πληθυσμό ασθενών 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> σταδίου ΧΝΝ ήταν το 2017 από τους Huang και συν.<sup>(11)</sup> Σε πληθυσμό μελέτης 45.333 εξωτερικών ασθενών, με eGFR=48±10,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού <136 mmol/L) είχε το 8%, ενώ υπερνατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού >145 mmol/L) το 1,2%. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 27% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπονατριαιμίας, ενώ το 6% τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπερνατριαιμίας. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας ήταν η μικρότερη ηλικία, το θήλυ φύλο, ο χαμηλότερος eGFR, η κακοήθεια, η ηπατική νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση διουρητικών και το κάπνισμα.

Συμπερασματικά από τις τέσσερις μελέτες που αναφέρθηκαν, σε πληθυσμό ατόμων με ΧΝΝ σταδίου 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup>, η συχνότητα της υπονατριαιμίας κυμαίνεται από 6-14%, ενώ αντίστοιχα της υπερνατριαιμίας από 2-16%. Η διακύμανση της επίπτωσης των διαταραχών  $\text{Na}^+$  μεταξύ των μελετών πιθανά να οφείλεται σε διαφορές στους πληθυσμούς ή στον ορισμό της υπο- και υπερ-νατριαιμίας. Για παράδειγμα, στην πρώτη και πολυπληθέστερη μελέτη των Kovesdy και συν.<sup>(8)</sup> ο πληθυσμός ήταν σχεδόν αποκλειστικά άνδρες, αφού επρόκειτο για βετεράνους του Αμερικανικού στρατού. Επίσης, ο μέσος eGFR ήταν υψηλότερος συγκριτικά με τις υπόλοιπες μελέτες. Η υψηλότερη επίπτωση της υπονατριαιμίας σ' αυτό τον πληθυσμό (14%) μπορεί να οφείλονταν στο γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν νοσηλεύόμενοι ασθενείς, στη μεγαλύτερη συννοσηρότητά τους και στη μεγαλύτερη μέση ηλικία τους (74 έτη). Η μελέτη των Han και συν.<sup>(9)</sup> παρουσίασε ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση υπερνατριαιμίας (16%). Σ' αυτό μπορεί να συνέβαλλε το χαμηλότερο όριο

των 144 mmol/L για τον ορισμό της υπερ-νατρίαμίας, σε αντιπαράθεση με το 145 mmol/L που χρησιμοποιήθηκε στις υπόλοιπες μελέτες.

## **2.2. Παθοφυσιολογία διαταραχής της συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων σε ΧΝΝ**

### **2.2.1. Διαταραχή της συμπύκνωσης των ούρων σε ΧΝΝ**

Σε συνθήκες μειωμένης πρόσληψης νερού ο υγιής νεφρός διαφυλάσσει την ωσμωτικότητα των υγρών του οργανισμού, κατακρατώντας ύδωρ και αποβάλλοντας πυκνά ούρα. Έχει την ικανότητα να απεκκρίνει ούρα με ωσμωτικότητα περίπου 4πλάσια από εκείνη του πλάσματος (1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Στην ακραία αυτή συνθήκη, για την αποβολή της ημερήσιας ποσότητας των 600 mOsm χρειάζονται μόνο 500 ml ούρων το 24ωρο. Με την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας χάνεται η μέγιστη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων. Η ωσμωτικότητα των ούρων παγιώνεται περίπου στα 350 mOsm/kg H<sub>2</sub>O (ειδικό βάρος, EB=1.010)<sup>(12)</sup>, σε παρόμοια επίπεδα με εκείνη του αίματος, γι' αυτό και η κατάσταση καλείται ισοσθενουρία<sup>(13)</sup>.

Αν και η ωσμωτικότητα των ούρων αποτελεί δείκτη της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών, δεν παρέχει πληροφορίες για την ποσοτική ικανότητα επαναρρόφησης ύδατος. Αυτή εκφράζεται με τον προσδιορισμό της επαναρρόφησης καθαρού ύδατος (ελεύθερου ωσμωλίων) (TcH<sub>2</sub>O). Κατά τη διαδικασία συμπύκνωσης το σωληνάριο επαναρροφά καθαρό ύδωρ από το αρχικά ισότονο σπειραματικό διήθημα. Η επαναρρόφηση καθαρού ύδατος (TcH<sub>2</sub>O) είναι η διαφορά του πραγματικού όγκου ούρων (V) από τον όγκο των ούρων που θα χρειαζόταν αν τα ούρα ήταν ισότονα (Cosm), δηλαδή: TcH<sub>2</sub>O=Cosm-V. Επειδή Cosm=UosmV/Posm (όπου Uosm η ωσμωτικότητα των ούρων και Posm η ωσμωτικότητα του πλάσματος), η εξίσωση διαμορφώνεται ως εξής: TcH<sub>2</sub>O=(UosmV/Posm)-V. Επομένως, η επαναρρόφηση καθαρού ύδατος εξαρτάται από την ποσότητα των ωσμωλίων που απεκκρίνονται στα ούρα (Uosm V)<sup>(3)</sup>.

Στη νεφρική νόσο υπάρχει σταδιακή απώλεια λειτουργούντων νεφρώνων. Για την ίδια λοιπόν πρόσληψη ωσμωλίων, ο κάθε νεφρώνας που έχει απομείνει αναγκάζεται να αυξήσει την κλασματική απέκκριση των ωσμωλίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική ωσμωτική διούρηση στους εναπομείναντες νεφρώνες. Πειραματικές μελέτες σε σκύλους<sup>(14)</sup> και ανθρώ-

πους με ΧΝΝ<sup>(15)</sup> έδειξαν ότι η επαναρρόφηση καθαρού ύδατος διορθωμένη ως προς το ρυθμό σπειραματικής διήθησης ( $TcH_2O/GFR$ ) ήταν ίση ή και μεγαλύτερη συγκριτικά με υγιείς νεφρούς. Αυτό υποδηλώνει φυσιολογική σωληναριακή λειτουργία επαναρρόφησης καθαρού ύδατος στους λειτουργούντες νεφρώνες της ΧΝΝ. Σε προχωρημένη βέβαια νεφρική νόσο η αυξημένη σωληναριακή ροή στους λίγους εναπομείναντες νεφρώνες πιθανά να μην αφήνει περιθώρια χρόνου στο σωληνάριο και τον περιβάλλοντα διάμεσο χώρο να επιτύχουν ωσμωτική ισορροπία<sup>(3)</sup>.

Η απώλεια όμως της μέγιστης συμπυκνωτικής ικανότητας του νεφρού, εκτός από την λειτουργική αντιρρόπηση των λειτουργούντων νεφρώνων, φαίνεται ότι οφείλεται και σε ειδική βλάβη του σωληναρίου. Συγκεκριμένα, εγκαθίσταται κάποιας μορφής αντίσταση στην ADH. Τα επίπεδα της ορμόνης αυτής δεν είναι είναι απλώς επαρκή, αλλά είναι υψηλά σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>(16)</sup>, όπως επίσης φυσιολογική είναι και η απάντηση της έκκρισης της ορμόνης στα αντίστοιχα ερεθίσματα (λ.χ. στην προβλεπόμενη αύξηση της ωσμωτικότητας)<sup>(17)</sup>. Παρόλα αυτά, η υποσθενουρία των ασθενών με ΧΝΝ δεν διορθώνεται με χορήγηση ADH. Αυτό φάνηκε σε παρατηρήσεις που έγιναν από τους Kleeman και συν.<sup>(18)</sup>, οι οποίοι χορήγησαν ADH σε 27 άτομα με ΧΝΝ διαφορετικής αιτιολογίας. Η ωσμωτικότητα των ούρων τους έφτασε τα 359 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, τιμή πολύ χαμηλότερη από εκείνη των υγιών μαρτύρων. Επιπλέον, οι Tannen και συν.<sup>(19)</sup> παρατήρησαν ότι η ωσμωτικότητα των ούρων σε 11 από 13 ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min ήταν χαμηλότερη από εκείνη του πλάσματος, παρά τη χορήγηση μεγάλης δόσης ADH.

Μία πιθανή εξήγηση για την αντίσταση στη δράση της ADH στη ΧΝΝ θα μπορούσε να είναι η συσώρευση κάποιου αναστολέα της ορμόνης<sup>(3)</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε καλλιέργειες σωληναριακών κυττάρων ανέδειξαν διαταραχή της λειτουργίας του cAMP σε ουραιμικό περιβάλλον<sup>(20)</sup>, αλλά και μειωμένη συγκέντρωση ακουαπορινών, τόσο στο κατιόν σκέλος της αγκύλης (ακουαπορίνη 1), όσο και στα θεμέλια κύτταρα του άπω νεφρώνα (ακουαπορίνες 2 και 3)<sup>(21)</sup>. Δεν έχει διευκρινιστεί αν η μείωση των ακουαπορινών είναι δευτερογενής, λόγω διαταραχής της λειτουργίας του cAMP ή οφείλεται σε μειωμένη σύνθεσή τους σε νεφρική νόσο. Παρόμοια παρατήρηση μειωμένης έκφρασης της ακουαπορίνης 2 έχει γίνει στη μεταποφρακτική οξεία νεφρική ανεπάρκεια, όπου παρατηρείται διαταραχή συμπίκνωσης των ούρων με πολουουρία ανθεκτική στη δράση της ADH<sup>(3)</sup>.

Σημαντικό, επίσης, ρόλο στον περιορισμό της μέγιστης ικανότητας συμπίκνωσης των ούρων παίζει η ωσμωτικότητα του διαμέσου χώρου της μυελώδους μοίρας. Η διατήρηση της φλοιομυελικής ωσμωτικής κλίσης εξαρτάται από τη φυσιολογική λειτουργία του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλη του Henle, όπου το NaCl επαναροφάται χωρίς ύδωρ και η ουρία συγκεντρώνεται στην έσω μυελώδη μοίρα. Μελέτες σε πειραματόζωα από τους Gilbert και συν.<sup>(22)</sup> έδειξαν απώλεια της φλοιομυελικής κλίσης σε πάσχοντες νεφρούς. Η λειτουργία του ανιόντος σκέλους της αγκύλης δεν ήταν επηρεασμένη, αφού η ποσότητα του διηθήματος και το Na<sup>+</sup> που έφτανε στο άπω σωληνάριο ήταν φυσιολογικά. Αντίθετα, η συγκέντρωση και η ανακύκλωση της ουρίας ήταν εξαιρετικά ελαττωμένες, με αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής διάμεσης ωσμωτικότητας. Ανάλογα, με τα επίπεδα της ωσμωτικότητας του διαμέσου χώρου καθορίζεται το ανώτερο όριο συμπίκνωσης των ούρων στη ΧΝΝ. Επιπλέον, μεταβολές στη νεφρική ροή αίματος σε μοντέλα νεφρικής βλάβης, με ανακατανομή της μεγαλύτερης ροής στο μυελό, θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν το ξέπλυμα των ωσμωλίων και τη μείωση της μυελικής ωσμωτικότητας<sup>(22)</sup>.

Τέλος, η ανατομική ακεραιότητα του έσω μυελού φαίνεται να είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική συμπίκνωση των ούρων, όπως έδειξαν μελέτες σε ποντικούς που είχαν υποστεί εκτομή των νεφρικών θηλών<sup>(23)</sup>. Οι ποντικοί αυτοί, ενώ είχαν την ίδια απώλεια κάθαρσης ινουλίνης με άλλους ποντικούς νεφρεκτομηθέντες κατά 65%, παρουσίασαν αναλογικά μεγαλύτερη συμπτωτική ανικανότητα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν συμβατά με παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε νόσους που προσβάλλουν τον μυελό, αναλογικά σε μεγαλύτερο βαθμό από την επίδρασή τους στη συνολική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, σε δρεπανοκυταρική αναιμία<sup>(24)</sup>, πολυκυστική νόσο των νεφρών<sup>(25)</sup> και μυελώδη κυστική νεφροπάθεια<sup>(26)</sup> η διαταραχή της συμπίκνωσης των ούρων είναι εμφανής σε πολύ πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου.

Συνοπτικά, η έκπτωση της συμπτωτικής ικανότητας στη ΧΝΝ οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως μείωση του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων και αντιρροπιστική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης ωσμωλίων από αυτούς, σε μείωση της υπερωσμωτικότητας του διαμέσου χώρου της μυελώδους μοίρας, σε αδυναμία του αθροιστικού σωληναρίου να αυξήσει την διαπερατότητά του στο ύδωρ διαμέσου δράσης της ADH και σε ορισμένες περιπτώσεις, εξαιτίας ανατομικής βλάβης του έσω μυελού.

### 2.2.2. Διαταραχή της αραίωσης των ούρων σε ΧΝΝ

Η διαταραχή της ικανότητας αραίωσης των ούρων εγκαθίσταται αργότερα από την διαταραχή της συμπύκνωσης των ούρων, στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Μελέτες τόσο σε σκύλους από τους Bricker και συν.<sup>(14)</sup>, όσο και σε ανθρώπους από τους Kleeman και συν.<sup>(18)</sup>, στις οποίες έγινε φόρτιση με νερό σε έδαφος ΧΝΝ, έδειξαν μειωμένη κάθαρση ελευθέρου ύδατος ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Μετά τη διόρθωση όμως της  $\text{CH}_2\text{O}$  ως προς τον GFR,  $(\text{CH}_2\text{O}/\text{GFR}) \times 100$ , η αναλογία ήταν μεγαλύτερη για τους πάσχοντες νεφρούς. Αυτό υποδηλώνει ότι οι εναπομείναντες νεφρώνες στη ΧΝΝ αραιώνουν τα ούρα φυσιολογικά και η συνολική έκπτωση της αραιωτικής ικανότητας αποδίδεται στην πτώση του GFR. Η ελάχιστη ωσμωτικότητα ούρων, που επιτεύχθηκε σε ΧΝΝ, ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη σε υγιείς μάρτυρες μετά από φόρτιση ύδατος (174 έναντι 66 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>(18)</sup>. Σε άλλη μελέτη των Tannen και συν.<sup>(19)</sup> η φόρτιση με νερό είχε ως συνέπεια τη μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων κατά 50-112 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , αλλά κανένας ασθενής με ΧΝΝ δεν έφτασε σε επίπεδα  $\text{Uosm} < 100$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

### 2.2.3. Κλινική σημασία των διαταραχών συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων σε ΧΝΝ

Σε φυσιολογική λειτουργία ο νεφρός έχει την ικανότητα διακύμανσης της ωσμωτικότητας των ούρων από 50-1200 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Με την προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας περιορίζεται το εύρος μεταξύ ελάχιστης και μέγιστης ωσμωτικότητας των ούρων. Άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έχουν τη δυνατότητα να απεκκρίνουν το φορτίο των 600 mOsm σε ελάχιστο όγκο ούρων (0,5 L), μέγιστης πυκνότητας (600 mOsm/1.200 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ =0,5 L) ή σε μέγιστο όγκο ούρων 12 L, ελάχιστης πυκνότητας (600 mOsm/50 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ =1,2 L). Η ικανότητα αυτή του φυσιολογικού νεφρού αφήνει μεγάλη ευελιξία ως προς την ποσότητα των υγρών που μπορεί κάποιος να έχει χωρίς να διαταράσσονται τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού και γενικά η ωσμωτικότητα των διαμερισμάτων του οργανισμού<sup>(3)</sup>.

Σε προχωρημένη ΧΝΝ οι ασθενείς μπορούν να συμπυκνώσουν τα ούρα τους μέχρι 300 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , οπότε για την αποβολή ωσμωτικού φορτίου 600 mOsm απαιτείται ελάχιστη ποσότητα ούρων 2 L. Πρόσληψη

νερού μικρότερη των 2 L θα οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο ύδατος και υπερνατριαιμία. Αντίθετα, η ελάχιστη δυνατή ωσμωτικότητα που μπορεί να επιτευχθεί είναι 200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Συνεπώς, το ίδιο ωσμωτικό φορτίο των 600 mOsm μπορεί να απομακρυνθεί σε μέγιστη ποσότητα ούρων 3 L. Αν η πρόσληψη νερού είναι μεγαλύτερη των 3 L, τότε η αδυναμία του νεφρού να παράγει αραιότερα ούρα οδηγεί σε κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία<sup>(3)</sup>. Επομένως, με την σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η ποσότητα υγρών που μπορεί να προσληφθεί χωρίς να διαταραχθεί η ωσμωτική ισορροπία κυμαίνεται μέσα σε στενά όρια. Στο παραπάνω παράδειγμα, η πρόσληψη σταθερού φορτίου ωσμωλίων 600 mOsm, αφήνει περιθώρια λήψης 2-3 L υγρών το 24ωρο. Οποιαδήποτε παρέκκλιση στην πρόσληψη υγρών, είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω, θα οδηγήσει σε μείωση ή αύξηση της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> στον ορό.

Η έκπτωση της συμπτωκωτικής ικανότητας των ούρων λαμβάνει χώρα νωρίτερα από την αδυναμία αραίωσής τους στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Ερμηνεύεται λοιπόν ένα από τα πρωιμότερα συμπτώματα της ΧΝΝ, η νυχτουρία και η ανάγκη για πρόσληψη μεγαλύτερης ποσότητας υγρών. Η καλή διαχείριση της πρόσληψης υγρών στη ΧΝΝ εξασφαλίζει φυσιολογική συγκέντρωση Na<sup>+</sup> μέχρι πολύ χαμηλά επίπεδα GFR (10 ml/min), σχεδόν πριν την έναρξη θεραπειάς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας<sup>(3)</sup>.

### **2.3. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριαιμίας στη νοσηρότητα και τη θνητότητα**

Η προγνωστική αξία της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup>, συνήθως της υπονατριαιμίας, έχει μελετηθεί κυρίως σε σειρές νοσηλευόμενων ασθενών και έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση, οποιαδήποτε κι αν ήταν τα καταληκτικά σημεία των μελετών: θνητότητα, διάρκεια νοσηλείας, διαταραχές βάδισης και πτώσεις, ραβδομυόλυση, κατάγματα και υψηλότερα κόσθη νοσηλείας. Η κακή προγνωστική αξία της υπονατριαιμίας και σε λιγότερες αναφορές, της υπερνατριαιμίας αφορούσε μελέτες σε γενικό πληθυσμό, αλλά και σε ομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή ηπατική νόσο.

Παρακάτω θα αναλυθούν τέσσερις μελέτες των Kovesdy και συν.<sup>(8)</sup>, των Han και συν.<sup>(9)</sup>, των Chiu και συν.<sup>(10)</sup>, και των Huang και συν.<sup>(11)</sup>, οι οποίες αφορούσαν πληθυσμό με ΧΝΝ. Εκτός από τα επιδημιολογικά στοιχεία που προαναφέρθηκαν, σ' όλες αυτές τις μελέτες παρουσιάστηκαν δεδομένα για

τη συσχέτιση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ασθενών με ΧΝΝ.

Στη μελέτη των Kovesdy και συν.<sup>(8)</sup> καταγράφηκαν 193.956 θάνατοι στους 655.493 ασθενείς με ΧΝΝ (ρυθμός θνησιμότητας 62,5/1.000 ασθενείς-έτη). Η συσχέτιση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  με τη θνησιμότητα ακολούθησε παραβολικό σχήμα. Οι ασθενείς με επίπεδα νατρίου <130, 130-135,9, 145,1-149,9 και  $\geq 150$  mEq/L, συγκρινόμενοι με εκείνους που είχαν 136-145 mEq/L είχαν σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα, ακόμη και μετά από προσαρμογή για δημογραφικούς παράγοντες, συννοσηρότητα, κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες. Οι προσαρμοσμένες αναλογίες κινδύνου με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) ήταν αντίστοιχα 1,93 (1,83-2,03), 1,28 (1,26-1,30), 1,33 (1,28-1,38) και 1,56 (1,33-1,83) ( $p=0,001$  για όλες). Επομένως, τόσο η υπονατριαιμία, όσο και υπερνατριαιμία αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο. Επειδή, χρησιμοποιήθηκαν και τριμηνιαίες μετρήσεις  $\text{Na}^+$  καθ' όλο το διάστημα παρακολούθησης των 5,5 ετών, διενεργήθηκε ανάλυση με το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, με το  $\text{Na}^+$  ως χρονοεξαρτημένη μεταβλητή. Τόσο η υπονατριαιμία, όσο και η υπερνατριαιμία, καθοριζόμενες από τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  σ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, είχαν ισχυρότερη συσχέτιση με τη θνησιμότητα ανά έτος, σε σχέση με τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  κατά την ένταξη στη μελέτη. Η συσχέτιση του χαμηλού και υψηλού  $\text{Na}^+$  με τη θνησιμότητα παρέμεινε σημαντική σ' όλες τις υποομάδες ασθενών, με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, κακοήθεια, κατάθλιψη, υψηλά ή χαμηλά επίπεδα του δείκτη συννοσηρότητας Charlson, φυσιολογικά ή υψηλά ηπατικά ένζυμα. Η θνησιμότητα στους ασθενείς με υπονατριαιμία δεν διέφερε μεταξύ των σταδίων της ΧΝΝ, σε αντίθεση με τους ασθενείς με υπερνατριαιμία, όπου η θνησιμότητα ήταν μικρότερη στα πιο προχωρημένα στάδια.

Στη μελέτη των Han και συν.<sup>(9)</sup> εκτιμήθηκε η σχέση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  όχι μόνο με τη θνησιμότητα, αλλά και με τον κίνδυνο τελικού σταδίου ΧΝΝ. Από τους 2.141 ασθενείς 182 απεβίωσαν (δείκτης θνησιμότητας 4,76/100 ασθενείς-έτη) και 550 εντάχθηκαν σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή μεταμοσχεύτηκαν (ρυθμός κατάληξης σε τελικό στάδιο ΧΝΝ 14,39/100 ασθενείς-έτη) στα 1,8 έτη παρακολούθησης. Η υπονατριαιμία, υπολογιζόμενη με διαδοχικές μετρήσεις, αύξησε προγνωστικά τον κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ, ακόμη και με προσαρμογή για δημογραφικούς, κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες (HR=1,52, 95% CI: 0,98,



2,37;  $p=0,06$ ). Η υπονατριαιμία, όπως καθορίστηκε με την πρώτη μέτρηση κατά την ένταξη στη μελέτη, αύξησε προγνωστικά τον κίνδυνο θανάτου, επίσης και μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν το καταληκτικό αυτό σημείο (adjusted HR=1,68, 95% CI: 1,09, 2,60,  $p=0,02$ ). Η προγνωστική αξία της υπονατριαιμίας, βέβαια, υποβαθμίστηκε αρκετά μετά την προσαρμογή ως προς την αλβουμίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η θρέψη ή/και η φλεγμονή μπορεί να βρίσκονται πίσω από τη σχέση του  $\text{Na}^+$  με τη θνησιμότητα. Η υπερνατριαιμία συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (adjusted HR=2,01, 95% CI: 1,21, 3,34,  $p=0,01$ ). Συνοψίζοντας, οι υπονατριαιμικοί ασθενείς με ΧΝΝ κινδυνεύουν περισσότερο από τους νορμονατριαιμικούς να καταλήξουν σε τελικού στάδιο ΧΝΝ ή να πεθάνουν. Οι υπερνατριαιμικοί ασθενείς με ΧΝΝ κινδυνεύουν σε μεγαλύτερο βαθμό να πεθάνουν συγκριτικά με τους νορμονατριαιμικούς.

Ο μηχανισμός που συνδέει την υπονατριαιμία με τον αυξημένο κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται ότι η αντιροπιστική αύξηση της ADH, λόγω απώλειας της συμπτυκνωτικής ικανότητας του νεφρού, συνδέεται αιτιολογικά με την ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ<sup>(27)</sup>. Η ADH αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων. Επίσης, στη χαμηλή αλβουμίνη, ως δείκτη φλεγμονής και υποθρεψίας, φαίνεται να αποδίδεται μέρος της σχέσης της υπονατριαιμίας με τη θνησιμότητα. Ενώ δεν είναι γνωστό αν η υπονατριαιμία προκαλεί φλεγμονή, αντίθετα η φλεγμονή έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση υπονατριαιμίας<sup>(28,29)</sup>.

Στη μελέτη των Chiu και συν.<sup>(10)</sup> εκτιμήθηκε, εκτός από τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάντα και η φαρμακευτική αγωγή. Από τους 2.093 ασθενείς απεβίωσαν οι 687 (32,7%) σε διάστημα παρακολούθησης 41 μηνών (3,4 έτη) κατά μέσο όρο. Ο προσαρμοσμένος κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας ήταν για τους υπονατριαιμικούς ασθενείς 1,35 (95% CI: 1,02-1,78,  $p=0,04$ ), ενώ όταν λήφθηκαν υπόψη όλες οι μετρήσεις της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  το πρώτο έτος, έγινε υπερδιπλάσιος σε σχέση με τους νορμονατριαιμικούς (adj HR 2,15, 95% CI: 1,59-2,91,  $p<0,01$ ). Η υπερνατριαιμία δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα. Τη χειρότερη πρόγνωση είχαν οι ασθενείς με συγκέντρωση  $\text{Na}^+<130$  mmol/L και αυτοί που είχαν αρχικά φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  και στη συνέχεια ανέπτυξαν χρόνια υπονατριαιμία. Αντίθετα, οι ασθενείς που είχαν

φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  αλλά αρχικά και καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης είχαν την καλύτερη πρόγνωση. Τόσο η υπονατριαιμία, όσο και η υπερνατριαιμία δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου.

Στη μελέτη των Huang και συν.<sup>(11)</sup> εκτιμήθηκε η σχέση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  με τη συνολική θνησιμότητα και ξεχωριστά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, τη θνησιμότητα από κακοήθεια και τη θνησιμότητα που δεν οφείλονταν ούτε σε καρδιαγγειακά συμβάντα, ούτε σε κακοήθεια. Από τους 45.333 ασθενείς απεβίωσαν 11.715 (26%) σε διάστημα παρακολούθησης 3,6 έτη. Τόσο η υπονατριαιμία, όσο και η υπερνατριαιμία συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ακόμη και μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (υπονατριαιμία HR 1,39, 95% CI: 1,32-1,48/υπερνατριαιμία HR 1,31, 95% CI:1,14-1,51). Επίσης, η υπονατριαιμία συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο θανάτου απ' όλες τις αιτίες που μελετήθηκαν, καρδιαγγειακά συμβάντα, κακοήθεια και μη καρδιαγγειακά συμβάντα/μη κακοήθεια. Η υπερνατριαιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από μη καρδιαγγειακά συμβάντα και μη κακοήθεια. Ο κίνδυνος θανάτου στους υπονατριαιμικούς ασθενείς ήταν υψηλότερος σε νεαρότερη ηλικία, στους άρρενες και σε πρωιμότερα στάδια ΧΝΝ (υψηλότερα επίπεδα eGFR).

Συνοψίζοντας τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, υπο- και υπερνατριαιμία αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς ΧΝΝ. Η συσχέτιση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  ήταν σημαντική πριν και μετά από προσαρμογή για παράγοντες που μπορούν επίσης να επηρεάσουν την έκβαση, για παράδειγμα ηλικία, φύλο, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, εργαστηριακές μετρήσεις και φαρμακευτική αγωγή σε ορισμένες περιπτώσεις. Μόνο σε μία μελέτη, των Chiu και συν.<sup>(10)</sup>, δεν αναδείχτηκε σημαντική η συσχέτιση της υπερνατριαιμίας με τη συνολική θνησιμότητα. Προσπάθεια σύνδεσης των διαταραχών  $\text{Na}^+$  με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα έγινε και από τους Chiu και συν.<sup>(10)</sup> και από τους Huang και συν.<sup>(11)</sup>. Οι πρώτοι δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση, οι δεύτεροι όμως, οι οποίοι είχαν πολλαπλάσιο πληθυσμό, 45.333 ασθενείς έναντι 2.093, βρήκαν ότι η υπονατριαιμία αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως και από κακοήθειες, ενώ η υπερνατριαιμία αύξησε τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε, αιτία εκτός από καρδιαγγειακά συμβάντα και κακοήθειες. Από τη μελέτη των Han και συν.<sup>(9)</sup> προκύπτει επιπλέον το στοιχείο ότι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς με ΧΝΝ

είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να φτάσουν στο τελικό στάδιο ΧΝΝ.

Ο λόγος για τον οποίο οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου δεν έχει διευκρινιστεί. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει την ανασταλτική επίδραση της υπονατριαιμίας στη λειτουργία ζωτικών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος<sup>(30)</sup> και το μυοκάρδιο<sup>(31)</sup>. Έμμεσα λοιπόν θα μπορούσε να γίνει σύνδεση με τη θνητότητα. Επίσης, η υπονατριαιμία αποτελεί ενδιάμεσο δείκτη βαρύτητας σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσο και πνευμονία, έχοντας προκληθεί συνήθως από τη δράση της ADH<sup>(32,33)</sup>. Σ' όλες τις μελέτες, όμως, έγινε προσαρμογή γι' αυτή τη νοσηρότητα, όπως και για άλλους παράγοντες που μπορεί να αποτελούν αιτία αυξημένης θνησιμότητας, για παράδειγμα η ηλικία και η υπονατριαιμία εξακολούθησε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένου κινδύνου θανάτου.

Σίγουρα, δεν έχει ακόμη μελετηθεί ακόμη αν η βελτίωση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  ή και η διόρθωσή τους σε νορμονατριαιμικά όρια θα μπορούσε να μεταβάλλει την έκβαση των ασθενών με ΧΝΝ, όσο αφορά τη θνησιμότητα, αλλά και την εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ.

### 3. Αιμοκάθαρση

Στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση, τα δεδομένα για τη σημασία της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  είναι περισσότερα. Ο μεγαλύτερος όγκος τους βέβαια αφορά τη σχέση της υπονατριαιμίας με την αυξημένη θνησιμότητα της ομάδας αυτής ασθενών. Το ερώτημα που τίθεται πάντοτε και που δεν μπορεί να απαντηθεί μέσα από μελέτες παρατήρησης είναι αν ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου, που προβλέπεται από τις διαταραχές συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ , οφείλεται στην πραγματικότητα σε άλλες νόσους που συνυπάρχουν. Το ερώτημα αυτό τίθεται εύλογα, όπως έχει γίνει κατανοητό από άλλες καταστάσεις εκτός αιμοκάθαρσης. Για παράδειγμα, στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στην ηπατική κίρρωση, η υπονατριαιμία οφείλεται εν μέρει στα αυξημένα επίπεδα ADH, τα οποία με τη σειρά τους αντανακλούν τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας και της κίρρωσης ήπατος, αντίστοιχα.

Η αιμοκάθαρση φαίνεται να αποτελεί πρόσφορο έδαφος για τη μελέτη της φύσης της σχέσης  $\text{Na}^+$  και θνησιμότητας. Στη νεφρική νόσο προτελικού σταδίου ο νεφρός έχει χάσει την ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων ως

ανταπόκριση στα αυξημένα επίπεδα ADH<sup>(34)</sup>. Αντίθετα, στην αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα σε ανουρικούς ασθενείς, η διαχείριση του ύδατος και του Na<sup>+</sup> γίνεται αποκλειστικά διαμέσου της διαδικασίας της μεθόδου. Αυτό αφήνει περιθώρια να υποτεθεί ότι η σχέση θανάτου και διαταραχών του Na<sup>+</sup> στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς προσβάλλεται σε μικρότερο βαθμό από συγχυτικούς παράγοντες, οπότε και να στηρίξουμε τυχόν αιτιολογική σχέση.

Στον αντίποδα της παραπάνω σκέψης βρίσκεται η παρατήρηση ότι η υπονατριαιμία στην αιμοκάθαρση έχει κατά καιρούς αποδοθεί στην αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης<sup>(35-39)</sup>, σε υποθρεψία<sup>(40-42)</sup> και χαμηλή πρόσληψη Na<sup>+</sup> και σε συννοσηρότητα που προδιαθέτει σε αύξηση της δίψας<sup>(43)</sup>. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν συνδεθεί από μόνοι τους με αυξημένη θνησιμότητα. Η απομόνωση της επίδρασης του Na<sup>+</sup> στους υπόλοιπους συγχυτικούς παράγοντες γίνεται διαμέσου της προσαρμογής της στατιστικής ανάλυσης ως προς αυτούς.

Παρακάτω θα παρουσιαστούν επιλεκτικά μελέτες που ασχολήθηκαν με τη σχέση της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> και τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τις συνθήκες αιμοκάθαρσης και τη θνησιμότητα<sup>(44-48)</sup>. Σε ορισμένες από αυτές έγινε προσπάθεια σύνδεσης των διαταραχών Na<sup>+</sup> με τον κίνδυνο για λοιμώξεις<sup>(47)</sup> ή για διαταραχές του οστικού μεταβολισμού<sup>(48)</sup>.

### **3.1. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριαιμίας στη θνησιμότητα ασθενών σε αιμοκάθαρση**

Η μελέτη που συμπεριέλαβε τους περισσότερους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και ασχολήθηκε με τις αποκλίσεις της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> προς τα κάτω, αλλά και προς τα πάνω δημοσιεύτηκε το 2016 από του Rhee και συν<sup>(44)</sup>. Το σύνολο των ασθενών ήταν 27.180, από τους οποίους το 8% είχε υπονατριαιμία (Na<sup>+</sup> ορού < 134 mEq/L) και το 2% υπερνατριαιμία (Na<sup>+</sup> ορού > 144 mEq/L). Οι ασθενείς που είχαν τη χαμηλότερη συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στον ορό (Na<sup>+</sup> ορού < 130 mEq/L), συγκριτικά με εκείνους που είχαν την υψηλότερη (Na<sup>+</sup> ορού > 144 mEq/L), είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι γυναίκες, Καυκάσιας φυλής, να έχουν κεντρικό φλεβικό καθετήρα αιμοκάθαρσης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μεγαλύτερη αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων και μικρότερη πιθανότητα να έχουν υπερλιπιδαιμία και υπέρταση. Επίσης, είχαν χαμηλότερη υπολειμματική διούρηση, χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος, αλβουμίνη ορού,

κρεατινίνη ορού και παραθορμόνη και αντίθετα, υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης και γλυκόζης. Στα 5 έτη καταγράφηκαν 7.562 θάνατοι. Αρχική συγκέντρωση  $\text{Na}^+ < 138 \text{ mEq/L}$  συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς με  $\text{Na}^+$  ορού (138-140)  $\text{mEq/L}$ . Ο κίνδυνος θανάτου αυξανόταν όσο η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  έπεφτε ( $< 138 \text{ mEq/L}$ ), από adjusted HRs (95% CI) 1,13 (1,06-1,20) για  $\text{Na}^+$  ορού 136- $< 138 \text{ mEq/L}$  ως 1,93 (1,59-2,35) για  $\text{Na}^+$  ορού  $< 130 \text{ mEq/L}$ . Αντίθετα, οι υπερνατρίαμικοί ασθενείς είχαν χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου, στατιστικά σημαντικό σε επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού ( $> 144 \text{ mEq/L}$ ), 0,83 (0,71-0,98). Η σημαντικότητα στις συσχετίσεις παρέμεινε και μετά από προσαρμογή για το φύλο, την φυλή, την ηλικία, την αγγειακή προσπέλαση, τη συννοσηρότητα, την αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ των αιμοκαθάρσεων και για τα επίπεδα ουρίας και γλυκόζης ορού. Η συνδυαστική ανάλυση  $\text{Na}^+$  και αύξησης του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων ανέδειξε μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $< 133 \text{ mEq/L}$  και αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων  $> 2,5 \text{ kg}$ , ενώ μικρότερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $> 142 \text{ mEq/L}$  και αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων  $< 1,5 \text{ kg}$ . Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ υπονατρίαμίας και θνησιμότητας ήταν σημαντική σε αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων  $> 1,5 \text{ kg}$ . Παρόλα αυτά, ανάλυση που χρησιμοποίησε διαδοχικές μετρήσεις  $\text{Na}^+$  απ' όλο το χρόνο παρακολούθησης κατέληξε σε διαφορετικό συμπέρασμα ως προς τον κίνδυνο θανάτου από την υπερνατρίαμια. Η σχέση των διαδοχικών μετρήσεων  $\text{Na}^+$  και θνησιμότητας ήταν παραβολική, με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου να παρατηρείται σε επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού  $< 138$  και  $\geq 144 \text{ mEq/L}$ .

Η μελέτη των Hecking και συν.<sup>(45)</sup> χρησιμοποίησε ομάδα 11.555 ασθενών από τις φάσεις I και III προηγηθείσας μελέτης σε χρόνιους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPs)<sup>(49,50)</sup>. Προγνωστικοί παράγοντες για υπερνατρίαμια ήταν το ανδρικό φύλο, η μαύρη φυλή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, η υψηλότερη κρεατινίνη και αλβουμίνη ορού. Αντίθετα, προγνωστικοί παράγοντες για υπονατρίαμια ήταν συνυπάρχουσες νόσοι, όπως νευροψυχιατρικές διαταραχές και υποτροπιάζουσα κυτταρίτιδα, μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά την αιμοκάθαρση, υψηλότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ( $p < 0,005$ ). Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών καταγράφηκαν 1.727 θάνα-

τοι (15%). Τα υψηλότερα επίπεδα ορού συσχετίστηκαν με χαμηλότερη θνησιμότητα (mortality HR 0,95 για 1-mEq/L υψηλότερο  $\text{Na}^+$  ορού) (95% CI, 0,93-0,97). Μάλιστα, οι ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L είχαν κατά 45% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τους ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού >140 mEq/L (hazard ratio [HR], 1,45; 95% CI, 1,26-1,67). Οι ίδιες συσχετίσεις ίσχυαν και μεμονωμένα για καρδιαγγειακό και μη καρδιαγγειακό θάνατο και μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ των αιμοκαθάρσεων, ενώ μπορούσε να προβλεφθεί από τα χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$ , δεν επηρέασε τη σχέση της υπονατριαιμίας με την αυξημένη θνησιμότητα.

Τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού των ασθενών δεν διαφοροποιήθηκαν σε σχέση με το  $\text{Na}^+$  του διαλύματος. Δηλαδή,  $\text{Na}^+$  διαλύματος >140 mEq/L δεν συσχετίστηκε με υψηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στο αίμα, ούτε  $\text{Na}^+$  διαλύματος <140 mEq/L συσχετίστηκε με χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στο αίμα. Μεταξύ των ασθενών με  $\text{Na}^+$  ορού <138 mEq/L, χαμηλότερη θνησιμότητα είχαν αυτοί που έκαναν αιμοκάθαρση με  $\text{Na}^+$  διαλύματος >140 mEq/L και ακόμη χαμηλότερη με  $\text{Na}^+$  διαλύματος >142 mEq/L. Συμπερασματικά, το υψηλό  $\text{Na}^+$  διαλύματος λειτούργησε προστατευτικά στους ασθενείς με υπονατριαιμία. Η μείωση της θνησιμότητας αφορούσε περισσότερο τους καρδιαγγειακούς θανάτους. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως περιορισμός της καρδιαγγειακής αστάθειας με υψηλότερες συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  διαλύματος. Το αν οι τελευταίες οδηγούν σε αύξηση της πρόσληψης νερού και του σωματικού βάρους μεταξύ των αιμοκαθάρσεων με αποτέλεσμα την ανάγκη για υψηλούς ρυθμούς υπερδιήθησης<sup>(51,52)</sup> αφορά άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Συνεκτίμηση του όγκου υπερδιήθησης με τη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ως προς την επίδρασή τους στη θνησιμότητα έγινε στην μελέτη των Waikar και συν<sup>(46)</sup>.

Πρόκειται για μία μικρότερη μελέτη των 1.549 ατόμων σε αιμοκάθαρση<sup>(46)</sup>, στην οποία οι προγνωστικοί παράγοντες υψηλής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό ήταν η μαύρη φυλή, ο μεγαλύτερος χρόνος σε αιμοκάθαρσης, το υψηλότερο ξηρό βάρος, η αλβουμίνη και η κρεατινίνη ορού. Οι προγνωστικοί παράγοντες χαμηλής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό ήταν ο διαβήτης, ο υψηλότερος όγκος υπερδιήθησης και τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στον ορό. Καταγράφηκαν 767 θάνατοι, οι 291 από καρδιαγγειακά συμβάντα. Η χαμηλότερη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , είτε η αρχική, είτε ο μέσος όρος διαδοχικών μετρήσεων, συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα, πριν και μετά την

προσαρμογή για δημογραφικούς παράγοντες, συννοσηρότητα και εργαστηριακές μετρήσεις. Κάθε 4 mEq/L αύξησης της αρχικής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  προστάτευε κατά 11% (adjusted HR 0,89; 95% CI, 0,82-0,96) από τον κίνδυνο θανάτου. Η σχέση  $\text{Na}^+$  θνησιμότητας δεν επηρεάστηκε, ούτε από τον όγκο υπερδιήθησης, ούτε από την παρουσία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ο όγκος υπερδιήθησης έδινε έμμεσα πληροφορία για την πρόσληψη νερού και  $\text{Na}^+$ , παράγοντες που καθορίζουν τη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς. Σε προγενέστερες μελέτες<sup>(36,43)</sup>, η αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ των αιμοκαθάρσεων, η οποία αντιστοιχεί πρακτικά στον όγκο υπερδιήθησης ανά συνεδρία, ενοχοποιήθηκε για αύξηση του κινδύνου θανάτου, είτε λόγω της χρόνιας υπερφόρτωσης του κυκλοφορικού, με αποτέλεσμα την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, είτε λόγω της αιμοδυναμικής αστάθειας που προκαλείται από τον αυξημένο ρυθμό υπερδιήθησης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Εντούτοις, δεν είχε γίνει προσαρμογή ως προς την αρχική συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Στη μελέτη των Waikar και συν.<sup>(46)</sup> η συνύπαρξη του  $\text{Na}^+$  και του υπερδιηθήματος στο ίδιο πολυπαραγοντικό μοντέλο, άφησε στατιστικά σημαντική τη σχέση νατρίου-θνησιμότητας, αλλά όχι τη σχέση υπερδιηθήματος-θνησιμότητας. Συνεπώς, το  $\text{Na}^+$  και όχι η αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας. Η χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  συσχετίστηκε και μεμονωμένα με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες.

### **3.2. Η σημασία της υπονατριαιμίας στις λοιμώξεις ασθενών σε αιμοκάθαρση**

Στην προσπάθεια να δώσουν απάντηση στο ερώτημα γιατί η υπονατριαιμία αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου, οι Mandai και συν.<sup>(47)</sup> εκπόνησαν μία μελέτη στους 332 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς του κέντρου τους. Εκτός του ό,τι επιβεβαίωσαν ότι το χαμηλό  $\text{Na}^+$  ορού συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού <138 mEq/L είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν για λοίμωξη αναπνευστικού, γαστρεντερικού ή ουρογενετικού συστήματος ή λοίμωξη μαλακών μορίων. Πρότειναν λοιπόν ότι το χαμηλό  $\text{Na}^+$  ορού προδιαθέτει σε λοιμώξεις και οι λοιμώξεις αυξάνουν τον κίνδυνο

θανάτου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Πράγματι η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή των λοιμώξεων, κυρίως της φυματίωσης<sup>(53)</sup>, της πνευμονίας<sup>(54)</sup>, της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας<sup>(55)</sup> και της βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας<sup>(56)</sup> και η ύπαρξη της αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας από αυτές τις λοιμώξεις. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας σε λοιμώξεις περιλαμβάνουν την υπογκαιμία, την υπεργλυκαιμία, τη νεφρική ανεπάρκεια, την καρδιακή ανεπάρκεια ή το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH. Πέρα όμως από το πως γίνεται η μετάβαση από τη λοίμωξη στην υπονατριαιμία, ενδιαφέρει και το αντίθετο. Σε σειρές νοσηλεύομενων ασθενών έχει παρατηρηθεί ότι η υπονατριαιμία αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης<sup>(57,58)</sup>. Αντίστοιχα, οι Mandai και συν.<sup>(47)</sup> παρατήρησαν ότι η ύπαρξη υπονατριαιμίας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα λοίμωξης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Προστέθηκε δηλαδή και το Na<sup>+</sup> σε άλλους παράγοντες που ήταν ήδη γνωστό ότι αυξάνουν την πιθανότητα λοίμωξης, για παράδειγμα η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κατάκλιση, η αγγειακή προσπέλαση, η αιμοσφαιρίνη, η αλβουμίνη κ.ά.

Μέσα από αυτή τη μελέτη παρατήρησης<sup>(47)</sup> δεν μπορεί να απαντηθεί βέβαια αν το Na<sup>+</sup> αποτελεί δείκτη μειωμένης ανοσολογικής απάντησης, σχετιζόμενης με τη συννοσηρότητα ή είναι η αιτία της αυξημένης ευαισθησίας σε λοιμώξεις. Μία πιθανή θεωρία υποστηρίζει ότι η υπονατριαιμία αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης διαμέσου μείωσης του βακτηριδιακού φραγμού που προσφέρουν οι κυτταρικές μεμβράνες. Αυτό μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας του κυτταρικού οιδήματος, που προκαλεί η μετακίνηση ύδατος ενδοκυττάρια, λόγω της υποωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου. Άλλη θεωρία είναι η πρόκληση δυσλειτουργίας στα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, που παράγουν ιντερλευκίνη-17, σημαντική για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>(59)</sup>.

### **3.3. Η σημασία της υπονατριαιμίας στον οστικό μεταβολισμό ασθενών σε αιμοκάθαρση**

Γνωρίζοντας ότι το  $\frac{1}{3}$  του Na<sup>+</sup> του οργανισμού βρίσκεται στα οστά και το 40% του Na<sup>+</sup> των οστών είναι ανταλλάξιμο, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η χρόνια υπονατριαιμία προκαλεί μετακίνηση Na<sup>+</sup> από τα οστά προς το αίμα και κατά συνέπεια, απομετάλλωσή τους<sup>(60,61)</sup>.



Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η υπονατριαιμία ενεργοποιεί την οστεοκλαστική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής πυκνότητας και του οστικού όγκου, καθώς και τη μείωση του πάχους του συμπαγούς και του σπογγώδους οστού<sup>(62,63)</sup>. Στο μηχανισμό εμπλέκεται η νατριο-εξαρτώμενη λειτουργία του μεταφορέα του ασκορβικού οξέος. Σε υπονατριαιμία ελαττώνεται η είσοδος ασκορβικού οξέος στο κύτταρο, αυξάνεται το οξειδωτικό stress και προκαλείται οστική απορρόφηση<sup>(63)</sup>. Ο αντίκτυπος στις εργαστηριακές μετρήσεις είναι η αύξηση του ασβεστίου και η καταστολή της παραθορμόνης. Παράλληλα, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αντανάκλα την ενεργοποίηση και των οστεοβλαστών. Η αύξηση των δεικτών οστεογένεσης και οστικής απορρόφησης χαρακτηρίζει την οστεοπόρωση<sup>(64)</sup>.

Οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού είναι πολύ συνήθεις σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και μάλιστα συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνητότητά τους<sup>(65,66)</sup>. Οι Nigwekar και συν.<sup>(48)</sup> μελέτησαν τη σχέση της υπονατριαιμίας με τον οστικό μεταβολισμό και αν αυτή επηρεάζει τη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Από τους 6.053 ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη, οι 775 είχαν  $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$  (12,8%). Οι ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $>145 \text{ mEq/L}$  εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Σε σχέση με τους νορμονατριαιμικούς ( $\text{Na}^+$  ορού 135-145 mEq/L), οι ασθενείς με υπονατριαιμία είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπερασβεστιαίμια, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και υποπαραθυρεοειδισμό. Και οι τρεις αυτές διαταραχές συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη ετήσια θνησιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα του φωσφόρου και της βιταμίνης D. Οι υπονατριαιμικοί ασθενείς είχαν, επίσης, σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα, πριν και μετά από προσαρμογή για δημογραφικά στοιχεία, εργαστηριακά ευρήματα, συννοσηρότητα και φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό. Η προσαρμογή για υψηλό ασβέστιο, υψηλή αλκαλική φωσφατάση και χαμηλή παραθορμόνη δεν επηρέασε τη συσχέτιση της υπονατριαιμίας με τη θνησιμότητα.

### **3.4. Επιπολασμός και χαρακτηριστικά αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με υπο- και υπερ-νατριαιμία**

Ο επιπολασμός της υπο- και υπερ-νατριαιμίας σε πληθυσμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών ποικίλλει μεταξύ των μελετών. Στη μελέτη των Rhee

και συν.<sup>(44)</sup>, που περιέλαβε τα περισσότερα άτομα (27.180), 8% είχε  $\text{Na}^+$  ορού <134 mEq/L και 2% είχε  $\text{Na}^+$  ορού >144 mEq/L. Πλησιέστερα αποτελέσματα είχαν οι Nigwekar και συν.<sup>(48)</sup>, όπου σε πληθυσμό 6.127 άτομα, το 12,6% είχε  $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L και το 1,2% είχε  $\text{Na}^+$  ορού >145 mEq/L. Στις υπόλοιπες μελέτες<sup>(45-47)</sup>, επειδή τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για την υπονατρίαμία  $\text{Na}^+$  ορού <136-138 mEq/L και για την υπερνατρίαμία  $\text{Na}^+$  ορού >140-141 mEq/L τα ποσοστά ασθενών στις αντίστοιχες ομάδες ήταν πολύ υψηλότερα (25-31% και 25-34%).

Από τους παράγοντες που χαρακτήρισαν τους ασθενείς με χαμηλό  $\text{Na}^+$  ορού, συγκριτικά μ' εκείνους με υψηλό, κοινή στις περισσότερες μελέτες ήταν η αύξηση του βάρους σώματος μεταξύ των αιμοκαθάρσεων ή ο όγκος υπερδιήθησης ανά συνεδρία, λιγότερη υπολειμματική διούρηση, χαμηλή αλβουμίνη και κρεατινίνη ορού, υψηλή γλυκόζη ορού, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, γυναικείο φύλο, Καυκάσια φυλή κ.ά.

### **3.5. Ερμηνεία της σχέσης νατρίου και θνησιμότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς**

Η διαπίστωση του αυξημένου κίνδυνου θανάτου σε ασθενείς με χαμηλό  $\text{Na}^+$  ήταν κοινή σε όλες της μελέτες. Στις περισσότερες από αυτές η αντίστροφη αυτή σχέση  $\text{Na}^+$  θνησιμότητας ίσχυσε και για τις υψηλές τιμές  $\text{Na}^+$ . Δηλαδή, το υψηλό  $\text{Na}^+$  φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση, δηλαδή να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου. Εξάιρεση αποτέλεσε η πιο πρόσφατη και πιο πολυπληθής μελέτη των Rhee και συν.<sup>(44)</sup> στην οποία, όταν χρησιμοποιήθηκαν οι διαδοχικές μετρήσεις  $\text{Na}^+$  και όχι μόνο οι αρχικές, τόσο η υπο- όσο και η υπερ-νατρίαμία συσχετίστηκαν σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τη νορμονατρίαμία. Αλλά ακόμη και στη μελέτη των Hecking και συν.<sup>(45)</sup> η χαμηλότερη θνησιμότητα για το υψηλό  $\text{Na}^+$  δεν ήταν σημαντική σε επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού >145 mEq/L.

Πιθανολογούνται πολύ μηχανισμοί, οι οποίοι θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν γιατί οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  προδιαθέτουν σε αυξημένη θνησιμότητα. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με υπο- ή υπερ-νατρίαμία υπόκεινται σε επανειλημμένες μεταβολές της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και της ωσμωτικότητας του ορού, ανάλογα με τη συγκέντρωση του διαλύματος αιμοκάθαρσης, οι οποίες μεταβάλλουν από μόνες τους την πρόγνωση.

Οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  γενικά μπορεί να έχουν βλαπτική επίδραση σε

διάφορα όργανα. Στον εγκέφαλο, για παράδειγμα, η οξεία υπονατριαιμία ή η υπερνατριαιμία μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα, σπασμούς και κώμα<sup>(67-69)</sup>. Στην καρδιά, η υπονατριαιμία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των διαύλων ασβεστίου και να διαταράξει την καρδιακή λειτουργία<sup>(31)</sup>. Στο μυοσκελετικό σύστημα έχει συνδεθεί με ραβδομυόλυση<sup>(70)</sup>. Επίσης, οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  έχουν ενοχοποιηθεί για διαταραχές της ισορροπίας, διαταραχές βάδισης, πτώσεις και κατάγματα και κατ' επέκταση αυξημένο κίνδυνο θανάτου<sup>(30,71-74)</sup>. Ο κίνδυνος για κάταγμα αυξάνεται και από την οστεοπόρωση, η οποία, όπως φάνηκε, έχει συσχετιστεί με υπονατριαιμία<sup>(48)</sup>. Αναφέρθηκε επίσης νωρίτερα και η σχέση υπονατριαιμίας με τις λοιμώξεις, οι οποίες συμβάλλουν στη θνησιμότητα.

Είναι φυσικά πιθανό η υπονατριαιμία να αποτελεί εκδήλωση άλλων καταστάσεων, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου, όπως η υποθρεψία, η διέγερση αγγειοτενσίνης-II, με αποτέλεσμα τη δίψα και την αυξημένη πρόσληψη νερού, η χρόνια υπερυδάτωση και η αναδιαμόρφωση της καρδιάς, ο υψηλός ρυθμός υπερδιήθησης με συνέπεια την καρδιαγγειακή αστάθεια, τα υποτασικά επεισόδια και stunning μυοκαρδίου.

Σ' όλες βέβαια τις μελέτες έγινε προσαρμογή των στατιστικών μοντέλων για τους περισσότερους από τους παραπάνω παράγοντες, που αυξάνουν ούτως ή άλλως τον κίνδυνο θανάτου και η σχέση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  με τη θνησιμότητα παρέμεινε σημαντική. Το  $\text{Na}^+$  δηλαδή αποδείχτηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου και οι διαταραχές του επηρεάζουν άμεσα τη θνησιμότητα. Παρ' όλη βέβαια την προσαρμογή για πολλά δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, πάντοτε παραμένει η πιθανότητα κάποιου συγχυτικού παράγοντα, που μπορεί να επηρεάσει τη σχέση  $\text{Na}^+$  και θνησιμότητας και το συμπέρασμα που βγαίνει να είναι ψευδές. Σίγουρα, μέσα από τις μελέτες παρατήρησης δεν μπορεί να κατοχυρωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ των διαταραχών  $\text{Na}^+$  και θνησιμότητας.

## 4. Περιτοναϊκή κάθαρση

### 4.1. Επιπολασμός και μηχανισμοί δημιουργίας διαταραχών νατρίου στην περιτοναϊκή κάθαρση

Το υπερωσμωτικό ερέθισμα των περιτοναϊκών διαλυμάτων με βάση τη

γλυκόζη προκαλεί επαγωγή των ακουαπορινών της περιτοναϊκής μεμβράνης, στην έναρξη κάθε αλλαγής, με αποτέλεσμα την εκλεκτική κάθαρση καθαρού ύδατος, χωρίς  $\text{Na}^+$  (sodium sieving-«κοσκίνισμα νατρίου»). Αυτή η αναλογικά μεγαλύτερη απομάκρυνση ύδατος ως προς το  $\text{Na}^+$  θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερνατριαιμία. Στην κλινική πράξη, όμως, σπάνια διαπιστώνεται υπερνατριαιμία, αφού διαμέσου διέγερσης του αισθήματος της δίψας, αυξάνεται η πρόσληψη νερού και αποκαθίσταται η νορμονατριαιμία.

Από την άλλη πλευρά, υπονατριαιμία είναι αρκετά συχνή σε πληθυσμό ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Σε μία πρόσφατη (2017) μελέτη των Ravel και συν.<sup>(75)</sup> σε 4.687 ασθενείς, οι 399 (9%) είχαν  $\text{Na}^+$  ορού <136 mEq/L και οι 170 (4%)  $\text{Na}^+$  ορού  $\geq 144$  mEq/L. Τα ποσοστά υπονατριαιμικών ήταν υψηλότερα σε προγενέστερη μελέτη των Chang και συν.<sup>(76)</sup>, παρόλο που το όριο για την υπονατριαιμία ήταν πιο χαμηλό. Από τους 441 ασθενείς, 58 ασθενείς (13,2%) είχαν  $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L, κατά την έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης, αλλά τελικά, οι 115 (26,1%) ανέπτυξαν υπονατριαιμία στα 5 έτη παρακολούθησης. Παραδόξως, σε μικρότερη σειρά 166 ασθενών<sup>(77)</sup> με ακόμη πιο αυστηρό όριο στα 130 mEq/L, 24 ασθενείς (14,5%) ανέπτυξαν υπονατριαιμία σε ένα χρόνο παρακολούθησης.

Η υπονατριαιμία στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να αποδοθεί σε υπερυδάτωση, είτε λόγω αυξημένης πρόσληψης νερού, είτε λόγω αδυναμίας κάθαρσης ελευθέρου ύδατος, χωρίς αφαίρεση  $\text{Na}^+$ . Παρά την κάθαρση ελευθέρου ύδατος, που πραγματοποιείται μέσω των ακουαπορινών, μέρος του ύδατος απομακρύνεται μαζί με  $\text{Na}^+$  από τους μικρούς πόρους της περιτοναϊκής μεμβράνης. Το αποτέλεσμα στην περίπτωση αδυναμίας αφυδάτωσης ή αυξημένης πρόσληψης νερού είναι η υπονατριαιμία, χωρίς μείωση του συνολικού  $\text{Na}^+$  του οργανισμού, αλλά με αύξηση του σωματικού βάρους.

Υπονατριαιμία όμως μπορεί να παρατηρηθεί και χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους. Ο μηχανισμός είναι διαμέσου μετακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου διαμερίσματος, ανεξάρτητα από την συνολική κατάσταση ενυδάτωσης. Οι λόγοι της μετακίνησης είναι πολλοί.

Σε περιπτώσεις υποθρεψίας συνοδευόμενης από υποκαλσιαιμία, υπάρχει απώλεια ενδοκυττάριων ωσμωλίων, κυρίως οργανικών αλάτων φωσφορικού καλίου από το RNA. Προς αναπλήρωση της ωσμωτικής ισορροπίας,

$\text{Na}^+$  από τον εξωκυττάριο χώρο εισέρχεται στο κύτταρο, με αποτέλεσμα υποωσμωτική υπονατριαιμία<sup>(78,79)</sup>.

Αντίστροφη μετακίνηση, ύδατος αυτή τη φορά, συμβαίνει σε περίπτωση χρήσης διαλύματος ικοδεξτρίνης. Η απορρόφηση πολυμερών γλυκόζης ή των προϊόντων καταβολισμού τους, μαλτοτριόζης και μαλτοτετραόζης από το διάλυμα αυξάνει την ωσμωτικότητα του εξωκυτταρίου χώρου<sup>(80)</sup>. Το αποτέλεσμα είναι η μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον εξωκυττάριο, όπως συμβαίνει αντίστοιχα σε υπεργλυκαιμία ή χορήγηση μαννιτόλης. Ο παραπάνω μηχανισμός δικαιολογεί μία πτώση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό κατά μέσο όρο κατά 3 mEq/L<sup>(81)</sup>. Δεδομένου ότι τα επίπεδα των ωσμωτικά δραστικών προϊόντων της ικοδεξτρίνης φτάνουν μία μέγιστη συγκέντρωση και μετά παραμένουν σταθερά στο αίμα, ο μηχανισμός αυτός δεν θα μπορούσε να δικαιολογήσει από μόνος του μία βαριά υπονατριαιμία.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός υπονατριαιμίας είναι η δημιουργία αρνητικού ισοζυγίου  $\text{Na}^+$  (και  $\text{K}^+$ ) εξαιτίας της περιτοναϊκής κάθαρσης<sup>(82)</sup>. Η ποσότητα  $\text{Na}^+$  που απομακρύνεται με την περιτοναϊκή κάθαρση είναι ανάλογη με την υπερδιήθηση και μεγαλύτερη σε συνεχή από ό,τι σε αυτοματοποιημένη μέθοδο, όπως επίσης είναι μεγαλύτερη σε χρήση διαλύματος ικοδεξτρίνης<sup>(83,84)</sup>. Και στις δύο περιπτώσεις, της συνεχούς κυκλικής μεθόδου και της χρήσης ικοδεξτρίνης, η απομάκρυνση του ύδατος γίνεται αναλογικά περισσότερο από τους μικρούς πόρους της περιτοναϊκής μεμβράνης, απ' όπου απομακρύνεται και  $\text{Na}^+$ . Αντίθετα, στην αυτοματοποιημένη μέθοδο, το ύδωρ προλαβαίνει να απομακρυνθεί κυρίως από τις ακουαπορίνες, μόνο του, χωρίς συνοδεία  $\text{Na}^+$ . Επιπρόσθετα, σε κάποιους ασθενείς, κυρίως ηλικιωμένους και υποθρεπτικούς, ενδέχεται η συνολική ημερήσια αποβολή  $\text{Na}^+$  διαμέσου της περιτοναϊκής κάθαρσης και της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας να υπερβαίνει τη μέση ημερήσια πρόσληψη  $\text{Na}^+$ . Το αποτέλεσμα είναι ένα αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Na}^+$ , το οποίο διαπιστώνεται με χαμηλή συγκέντρωσή του στον ορό<sup>(77)</sup>.

Μία άλλη θεωρητική αιτία υπονατριαιμίας είναι η απορρύθμιση του ωσμωστάτη. Αν και η συνεισφορά της επαναρρόφησης του ύδατος διαμέσου της δράσης της ADH δεν αναμένεται να είναι μεγάλη, δεδομένου του χαμηλού ρυθμού σπειραματικής διήθησης των ασθενών αυτών, δεν αποκλείεται ορισμένοι να διψούν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  στον ορό<sup>(77)</sup>.

#### **4.2. Χαρακτηριστικά ασθενών με διαταραχές νατρίου στην περιτοναϊκή κάθαρση**

Η πρώτη αναφορά στη συσχέτιση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων  $\text{Na}^+$  έγινε από τους Dimitriadis και συν.<sup>(77)</sup> το 2014. Οι ασθενείς με χαμηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι υπονατρίαιμικοί. Και αντίστροφα, οι υπονατρίαιμικοί ασθενείς είχαν χαμηλότερη υπολειμματική νεφρική λειτουργία συγκριτικά με τους νορμονατρίαιμικούς. Η απώλεια της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας σηματοδοτούσε και τη μετάβαση από νορμονατρίαιμία σε υπονατρίαιμία. Τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  συσχετίστηκαν αντίστροφα με τον όγκο διαλυμάτων ικοδεξτρίνης. Η χρήση διαλυμάτων ικοδεξτρίνης, είτε μέσω αύξησης της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου και μετακίνησης ύδατος προς αυτόν, είτε μέσω επαγωγής κολλοειδικής ώσμωσης και απομάκρυνσης  $\text{Na}^+$  μαζί με το υπερδιήθημα από τους μικρούς πόρους της περιτοναϊκής μεμβράνης, δικαιολογεί μία μικρή πτώση του  $\text{Na}^+$ , χωρίς παράλληλη αύξηση του σωματικού βάρους. Πράγματι, στην ίδια μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με υπονατρίαιμία δεν είχαν αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, αν και υπερυδατωμένοι μερικές φορές, η απώλεια σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη, πιθανά και ως αποτέλεσμα υποθρεψίας και απώλειας λίπους και μυϊκής μάζας. Επίσης, η υπονατρίαιμία συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα  $\text{K}^+$  στον ορό. Η παρατήρηση αυτή αποδόθηκε πάλι σε υποθρεψία, χωρίς ωστόσο να βρεθεί σημαντική συσχέτιση με άλλους δείκτες θρέψης, λ.χ. αλβουμίνη, κρεατινίνη, ουρία, φωσφόρος.

Σε μεταγενέστερες μελέτες με μεγαλύτερες σειρές ασθενών<sup>(76,85)</sup> αναδείχθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ αλβουμίνης και  $\text{Na}^+$  και επιβεβαιώθηκε η σχέση του  $\text{Na}^+$  με την υπολειμματική νεφρική λειτουργία.

Συγκεκριμένα, οι Chang και συν.<sup>(76)</sup> ανακοίνωσαν ότι τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  συσχετίστηκαν θετικά με την αλβουμίνη του ορού και την υπολειμματική νεφρική λειτουργία και αρνητικά με τον όγκο υπερδιήθησης από την περιτοναϊκή κάθαρση. Την ίδια χρονιά (2014) οι Chen και συν.<sup>(85)</sup> σε 318 ασθενείς διαπίστωσαν επίσης ότι τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  συσχετίστηκαν θετικά με την αλβουμίνη ορού και την υπολειμματική νεφρική κάθαρση ουρίας ( $\text{Kt/V}$ ) και αρνητικά με την ηλικία και τη διάρκεια σε θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης. Η χαμηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία και η διάρκεια σε θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης χαρακτήρισαν και τους υπονατρίαιμικούς

ασθενείς των Kang και συν.<sup>(86)</sup>

Πιο πρόσφατα, το 2017, στην πολυπληθέστερη μελέτη που αφορούσε 4.687 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, οι Ravel και συν.<sup>(75)</sup> παρατήρησαν ότι μεγαλύτερη πιθανότητα υπονατριάμιας ( $\text{Na}^+$  ορού < 136 mEq/L) είχαν οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, καλύτερη επάρκεια κάθαρσης (Kt/V), υψηλότερη φερριτίνη, γλυκόζη και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Αντίθετα, οι ασθενείς με καλύτερη υπολειμματική νεφρική λειτουργία, υψηλότερη αλβουμίνη, ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα και παραθορμόνη είχαν μικρότερη πιθανότητα υπονατριάμιας.

Συμπερασματικά, η υποθρεψία, όπως αυτή εκφράστηκε από τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Επίσης, η υπολειμματική νεφρική λειτουργία, ακόμη και στο τελικό στάδιο ΧΝΝ, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του  $\text{Na}^+$ . Η απώλειά της οδήγησε σε αδυναμία απομάκρυνσης της περίσσειας ύδατος και πρόκληση υπονατριάμιας.

Η υπολειμματική νεφρική λειτουργία εκπίπτει σταδιακά με την πάροδο του χρόνου σε περιτοναϊκή κάθαρση. Αυτό θα μπορούσε να δώσει εξήγηση στη θετική συσχέτιση της παραμονής στη μέθοδο με την υπονατριάμια. Επιπλέον όμως, η σχέση αυτή ενδυναμώνεται και από τις επιδράσεις της ίδιας της μεθόδου. Μετά από 4-5 έτη σε περιτοναϊκή κάθαρση αυξάνεται η διαπερατότητα της περιτοναϊκής μεμβράνης, όπως αυτό διαπιστώνεται από την αύξηση του λόγου της συγκέντρωσης κρεατινίνης στο διάλυμα ως προς το πλάσμα (D/P Cr), ελαττώνεται ο όγκος του υπερδιηθήματος και οι ασθενείς κατακρατούν συχνότερα περίσσεια υγρών, με αποτέλεσμα την πτώση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ <sup>(85)</sup>.

#### **4.3. Η σημασία της υπο- και υπερ-νατριάμιας στη θνησιμότητα και νοσηρότητα ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση**

Το 2014 οι Chang και συν.<sup>(76)</sup>, σε πληθυσμό 441 ασθενών, παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με μέσο όρο τριμηνιαίων μετρήσεων  $\text{Na}^+$  στο χαμηλότερο τριτημόριο ( $\text{Na}^+$  ορού < 137 mEq/L) είχαν 3,35 μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου και 3,18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $\geq 139$  mEq/L. Με χρήση του  $\text{Na}^+$  ως συνεχή μεταβλητή, για κάθε 1 mEq υψηλότερης συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό, ο κίνδυνος θανάτου ήταν χαμηλότερος κατά 21% και συγκεκριμένα

από λοίμωξη κατά 23%.

Ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$ . Εντούτοις, για τον ίδιο πληθυσμό ασθενών (441 άτομα) ανακοινώθηκε μεταγενέστερη ανάλυση<sup>(87)</sup>, η οποία έδειξε ότι τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για νέο καρδιαγγειακό συμβάν (στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειακή νόσο). Συγκεκριμένα, μετά από πολυ-παραγοντική ανάλυση, κάθε 1 mEq/L αύξησης του μέσου όρου των διαδοχικών μετρήσεων  $\text{Na}^+$  στον ορό, εξασφάλιζε 10% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νέου καρδιαγγειακού συμβάντος. Ασθενείς με μέσο όρο συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  στον ορό  $\leq 138$  mEq/L είχαν 2,31 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέου καρδιαγγειακού συμβάντος συγκριτικά με εκείνους που είχαν  $\text{Na}^+ > 138$  mEq/L.

Αντίθετα, σε δύο άλλες σύγχρονες μελέτες με αντίστοιχο πληθυσμό, η σχέση της υπονατριαιμίας με αυξημένη θνησιμότητα δεν είχε επιβεβαιωθεί. Οι Kang και συν.<sup>(86)</sup> δημοσίευσαν το 2013 ότι από 387 ασθενείς, σε ένα κέντρο περιτοναϊκής κάθαρσης, αυτοί που ανέπτυξαν υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού  $< 135$  mEq/L) κατά τη διάρκεια 5 ετών παρακολούθησης δεν είχαν υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με εκείνους που έμειναν νορμονατριαιμικοί. Παρομοίως, σε 318 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, οι Chen και συν.<sup>(85)</sup> δεν βρήκαν το  $\text{Na}^+$  να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου θανάτου.

Απάντηση στις παραπάνω διαφορές στη βιβλιογραφία έδωσε πρόσφατα (2017) η μελέτη των Ravel και συν.<sup>(75)</sup> που περιέλαβε πολλαπλάσιο αριθμό ασθενών (4.687) σε περιτοναϊκή κάθαρση. Επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού  $< 140$  mEq/L, σε διαδοχικές μετρήσεις, συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, ανεξάρτητα από κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, αλλά και τη συννοσηρότητα. Οι διαδοχικές μετρήσεις  $\text{Na}^+$  εξυπηρέτησαν την εκτίμηση της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας. Όταν στην προσαρμογή προστέθηκε η μέθοδος της περιτοναϊκής κάθαρσης, εργαστηριακές μετρήσεις, όπως  $\text{K}^+$  ορού, η υπολειμματική νεφρική λειτουργία, δείκτες θρέψης και φλεγμονής, σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα είχαν οι ασθενείς με επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού  $< 136$  mEq/L. Η μακροπρόθεσμη θνησιμότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού  $< 140$  mEq/L, όπως αυτό εκτιμήθηκε από τα αρχικά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό.

Συμπερασματικά, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που συσχετίζουν τα χα-



μηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό με την ολική θνησιμότητα, τη θνησιμότητα από λοιμώξεις και την εμφάνιση νέου καρδιαγγειακού συμβάντος σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση.

## 5. Επίλογος

Οι Sun και συν.<sup>(88)</sup> έκαναν πρόσφατα (2017) μία μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη σχέση του  $\text{Na}^+$  με τη θνησιμότητα ασθενών με ΧΝΝ, η οποία περιέλαβε αρκετές από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν. Συμπεριλήφθηκαν 7 μελέτες με σύνολο 742.979 ασθενείς σε όλα τα στάδια ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένου και του τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Η αρχική υπονατριαιμία, αλλά όχι η υπερνατριαιμία, ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (34% αύξηση κινδύνου). Λαμβάνοντας υπόψη διαδοχικές μετρήσεις  $\text{Na}^+$ , τόσο η υπο- όσο και υπερ-νατριαιμία συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα των ασθενών με ΧΝΝ (41% και 65% αύξηση κινδύνου αντίστοιχα). Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου συσχετιζόμενο με υπονατριαιμία συγκριτικά με τους ασθενείς μέχρι και το προτελικό στάδιο ΧΝΝ (αναλογία κινδύνου 1,4 έναντι 1,27 αντίστοιχα). Αντίθετα, το στάδιο της ΧΝΝ δεν επηρέασε τη σχετιζόμενη με την υπερνατριαιμία θνησιμότητα. Η υπονατριαιμία ήταν συχνότερη από την υπερνατριαιμία σ' όλα τα στάδια της ΧΝΝ. Το ερώτημα που παραμένει είναι αν η διόρθωση των διαταραχών  $\text{Na}^+$  θα βελτίωνε την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill, New York 2001.
2. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342(21): 1581-1589.
3. Combs S, Berl T. Dysnatremias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2014; 63(2): 294-303.
4. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 2006; 119: 30-35.
5. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatrem-

ia. *Semin Nephrol* 2009; 29: 227-238.

6. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1493-1499.

7. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012; 125(11): 1125-1125.

8. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012; 125(5): 677- 684.

9. Han SW, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum sodium levels and patient out- comes in an ambulatory clinic-based chronic kidney disease cohort. *Am J Nephrol* 2015; 41: 200-209.

10. Chiu DY, Kalra PA, Sinha S, Green D. Association of serum sodium levels with all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: Results from a prospective observational study. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 476-482.

11. Huang H, Jolly SE, Airy M, et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1204-1210.

12. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Νεφρολογία και Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε. 2013; I: 16.

13. Platt R. Structural and functional adaptation in renal failure. *Br Med J* 1952; 1(4772): 1313-1317.

14. Bricker NS, Dewey RR, Lubowitz H, Stokes J, Kirkensgaard T. Observations on the concentrating and diluting mechanisms of the diseased kidney. *J Clin Invest* 1959; 38(3): 516-523.

15. Baldwin DS, Berman HJ, Heinemann HO, Smith HW. The elaboration of osmotically concentrated urine in renal disease. *J Clin Invest* 1955; 34(6): 800-807.

16. Jawadi MH, Ho LS, Dipette D, Ross DL. Regulation of plasma arginine vasopressin in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6(3): 175-181.

17. Argent NB, Burrell LM, Goodship TH, Wilkinson R, Baylis PH. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in severe chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 39(2): 295-300.

18. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 169-184.
19. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyponatremia in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280(21): 1135-1141.
20. Fine LG, Schlondorff D, Trizna W, Gilbert RM, Bricker N. Functional profile of the isolated uremic nephron. Impaired water permeability and adenylate cyclase responsiveness of the cortical collecting tubule to vasopressin. *J Clin Invest* 1978; 61(6): 1519-1527.
21. Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney Int* 1995; 48(4): 1057-1068.
22. Gilbert RM, Weber H, Turchin L, Fine LG, Bourgoignie JJ, Bricker NS. A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis. *J Clin Invest* 1976; 58(6): 1348-1357.
23. Finkelstein FO, Hayslett JP. Role of medullary structures in the functional adaptation of renal insufficiency. *Kidney Int* 1974; 6(6): 419-425.
24. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease. *J Clin Invest* 1967; 46(3): 336-345.
25. Zittema D, Boertien WE, van Beek AP. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(6): 906-913.
26. Guay-Woodford L. Other cystic diseases. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4<sup>th</sup> Edition, St Louis, MO: Saunders/Elsevier 2010; 543-559.
27. Meijer E, Boertien WE, Zietse R, Gansevoort RT. Potential deleterious effects of vasopressin in chronic kidney disease and particularly autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 235-244.
28. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122: 679-686.
29. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatremia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 367-372.

30. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1): 71.e1-8.

31. Movafagh S, Cleemann L, Morad M. Regulation of cardiac  $Ca^{2+}$  channel by extracellular  $Na^+$ . *Cell Calcium* 2011; 49: 162-173.

32. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga M, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 249-256.

33. Dargie H, Cleland J, Leckie B, Inglis C, East B, Ford I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75: IV98-IV107.

34. Yeh BP, Tomko DJ, Stacy WK, Bear ES, Haden HT, Falls WF Jr. Factors influencing sodium and water excretion in uremic man. *Kidney Int* 1975; 7(2): 103-110.

35. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Disentangling the ultrafiltration rate mortality association: the respective roles of session length and weight gain. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1151-1161.

36. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119: 671-679.

37. Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000; 57: 1141-1151.

38. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a 'volume first' approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 685-695.

39. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1574-1579.

40. Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, et al. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 89-94.

41. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009; 29: 3-14.

42. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, et al. Association of Malnutrition- Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 298-309.
43. Yamamoto T, Shimizu M, Morioka M, et al. Role of angiotensin II in the pathogenesis of hyperdipsia in chronic renal failure. *JAMA* 1986; 256: 604-608.
44. Rhee CM, Ravel VA, Ayus JC, et al. Pre-dialysis serum sodium and mortality in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 992-1001.
45. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 238-248.
46. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011; 124: 77-84.
47. Mandai S, Kuwahara M, Kasagi Y, et al. Lower serum sodium level predicts higher risk of infection-related hospitalization in maintenance hemodialysis patients: an observational cohort study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 276.
48. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, et al. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 755-762.
49. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 7-15.
50. Young E, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int Suppl* 2000; 57: 74-81.
51. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011; 79: 250-257.
52. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 1222-1228.

53. Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1455-1462.

54. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol* 2007; 27: 184-190.

55. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 1993; 94: 169-174.

56. Chao YN, Chiu NC, Huang FY: Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 48-53.

57. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO Jr, Pazo V, Wright A, Bates DW. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1474-1481.

58. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1437-1444.

59. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496: 518-522.

60. Bergstrom WH, Wallace WM. Bone as a sodium and potassium reservoir. *J Clin Invest* 1954; 33: 867-873.

61. Bergstrom WH. The participation of bone in total body sodium metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1955; 34: 97-1004.

62. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 554-563.

63. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 2011; 286: 10864-10875.

64. Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 1-15.

65. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(4 suppl 3): 1-201.

66. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Cher-

tow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-2218.

67. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *New Engl J Med* 1986; 314: 1529-1535.

68. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol* 2008; 295: 619-624.

69. Riggs JE. Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 1989; 7: 509-523.

70. Trimarchi H, Gonzalez J, Olivero J. Hyponatremia-associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999; 82: 274-277.

71. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 139-149.

72. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 275-280.

73. Ayus JC, Moritz ML. Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 167-168.

74. Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K, et al. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3725-3731.

75. Ravel VA, Streja E, Mehrotra R, et al. Serum sodium and mortality in a national peritoneal dialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1224-1233.

76. Chang TI, Kim YL, Kim H, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014; 9: e111373.

77. Dimitriadis C, Sekercioglu N, Pipili C, Oreopoulos DG, Bargman JM. Hyponatraemia in peritoneal dialysis: Epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. *Perit Dial Int* 2014; 34: 260-270.

78. Zevallos G, Oreopoulos DG, Halperin ML. Hyponatremia in patients undergoing CAPD: role of water gain and/or malnutrition. *Perit Dial Int* 2001; 21: 72-76.

79. Cherney DZ, Zevallos G, Oreopoulos D, Halperin ML. A physi-

ological analysis of hyponatremia: implications for patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 7-13.

80. Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJ, et al. Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as daytime dwell. *Perit Dial Int* 1997; 17: 602-607.

81. Gokal R, Moberly J, Lindholm B, Mujais S. Metabolic and laboratory effects of icodextrin. *Kidney Int Suppl* 2002; 81: 62-71.

82. Zanger R. Hyponatremia and hypokalemia in patients on peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2010; 23: 575-580.

83. Rodriguez-Carmona A, Fontán MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 705-713.

84. Fourtounas C, Hardalias A, Dousdampanis P, Papachristopoulos B, Savidaki E, Vlachojannis JG. Sodium removal in peritoneal dialysis: the role of icodextrin and peritoneal dialysis modalities. *Adv Perit Dial* 2008; 24: 27-31.

85. Chen KH, Chen CY, Lee CC, et al. Baseline hyponatremia does not predict two-year mortality in patients with chronic peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2014; 36: 1371-1375.

86. Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Characteristics and clinical outcomes of hyponatraemia in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18: 132-137.

87. Kim HW, Ryu GW, Park CH, Kang EW et al. Hyponatremia predicts new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129480.

88. Sun L, Hou Y, Xiao Q, Du Y. Association of serum sodium and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports* 2017; 7: 15949.

## Ερωτήσεις

**1. Ποια είναι συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς με ΧΝΝ;**

α) Υπονατριαιμία;

β) Υπερνατριαιμία;



**2. Ποια λειτουργία εκπίπτει πρώτη στη ΧΝΝ;**

- α) Η ικανότητα αραίωσης των ούρων;
- β) Η ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων;

**3. Με ποιο από τα παρακάτω έχει συσχετιστεί η υπονατρίαμία στην αιμοκάθαρση**

- α) Θνησιμότητα;
- β) Λοιμώξεις;
- γ) Οστεοπόρωση;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Στην περιτοναϊκή κάθαρση η υπονατρίαμία είναι συχνότερη με:**

- α) Τη συνεχή φορητή μέθοδο;
- β) Την αυτοματοποιημένη μέθοδο;

**5. Η υπονατρίαμία συσχετίστηκε στο τελικό στάδιο ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με:**

- α) Υψηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία και υψηλή αλβουμίνη;
- β) Χαμηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία και υψηλή αλβουμίνη;
- γ) Υψηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία και χαμηλή αλβουμίνη;
- δ) Χαμηλή υπολειμματική νεφρική λειτουργία και χαμηλή αλβουμίνη;

**6. Ασθενείς με υπονατρίαμία είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου:**

- α) Στο προτελικό στάδιο συγκριτικά με την αιμοκάθαρση;
- β) Στην αιμοκάθαρση συγκριτικά με το προτελικό στάδιο;
- γ) Το ίδιο σε όλα τα στάδια ΧΝΝ;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. β
- 3. δ
- 4. α
- 5. δ
- 6. β

## Συνήθεις ιατρογενείς (φαρμακευτικές) αιτίες υπονατριαιμίας

*Αναστασία Γεωργουλίδου,  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', ΓΝ Κομοτηνής*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φαρμακευτικές αιτίες υπονατριαιμίας
  - 2.1. Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση νατρίου και ύδατος
    - 2.1.1. Διουρητικά
  - 2.2. Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση μόνο του ύδατος
    - 2.2.1. Αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή της ADH
    - 2.2.2. Ενίσχυση της δράσης της ADH
    - 2.2.3. Επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη
3. Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας από φάρμακα
4. Σπάνιες αιτίες υπονατριαιμίας από φάρμακα
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η ιατρογενής υπονατριαιμία οφείλεται είτε σε διαταραχή στην ομοιόσταση νατρίου και ύδατος, είτε σε διαταραχή στην ομοιόσταση μόνο του ύδατος
  - Η υπονατριαιμία από διουρητικά προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από τις θειαζίδες και διαπιστώνεται συνήθως τις πρώτες 4 εβδομάδες από τη λήψη τους
  - Η υπονατριαιμία από θειαζίδες οφείλεται: α) στην αυξημένη πρόσληψη νερού, β) στην αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν το πλεονάζον ύδωρ, γ) στην απώλεια  $\text{Na}^+$  από τη χρήση του διουρητικού και δ) στην παρουσία της ADH
  - Η αμιλορίδη έχει μία άμεση δράση στο αθροιστικό σωληνάριο, εμποδίζοντας την επαναρρόφιση του  $\text{Na}^+$  και επιδεινώνει την υπονατριαιμία από θειαζίδες
  - Σπάνια τα διουρητικά της αγκύλης σχετίζονται με υπονατριαιμία καθώς επηρεάζουν ταυτόχρονα τους αραιωτικούς και συμπυκνωτικούς μηχανισμούς του νεφρού
  - Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (εσιταλοπράμη, παροξετίνη, σιταλοπράμη, σερατραλίνη) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση του SIADH
  - Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών που συσχετίζουν τα αντιψυχωσικά φάρμακα με την εμφάνιση του SIADH
  - Η σχιζοφρένεια από μόνη της αποτελεί αιτία υπονατριαιμίας, επειδή η υποκείμενη ψύχωση οδηγεί σε παθολογική πρόσληψη ύδατος
  - Η καρβαμαζεπίνη προκαλεί υπονατριαιμία λόγω αυξημένης απελευθέρωσης

της ADH και είναι δοσοεξαρτώμενη

- Η οξυκαρβαμαζεπίνη συγκριτικά με την καρβαμαζεπίνη σχετίζεται συχνότερα με την εμφάνιση υπονατριάμιας

- Η βινκριστίνη συχνότερα από τη βινπλαστίνη προκαλεί αυξημένη κεντρική παραγωγή της ADH με κλινικές ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας

- Η υπονατριάμια από σισπλατίνη είναι συχνότερη σε σχέση με την καρβοπλατίνη και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί είναι το SIADH και η νεφρική απώλεια άλατος

- Η ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαιμίδης προκαλεί υπονατριάμια από SIADH, επειδή αυξάνει την ευαισθησία των σωληναριακών κυττάρων στην ADH, προκαλώντας αντιδιούρηση, ενώ σχετίζεται και με την παρότρυνση των ασθενών για αυξημένη πρόσληψη νερού για την αποφυγή εμφάνισης αιμορραγικής κυστίτιδας

- Η ναυτία από τη χημειοθεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εμφάνιση υπονατριάμιας, επειδή διεγείρει την απελευθέρωση της ADH

- Τα NSAIDs μειώνουν την απέκκριση του ύδατος ενισχύοντας τη δράση της ADH και μπορεί να προκαλέσουν υπονατριάμια σε ασθενείς με υπογκακμία ή με SIADH

- Η ωκυτοκίνη όταν χορηγείται με υπότονα διαλύματα γλυκόζης μπορεί να προκαλέσει υπονατριάμια

- Το «έκστασ» σχετίζεται με την πρόκληση υπονατριάμιας από SIADH, εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης της ADH, ενώ η υπερβολική πρόσληψη νεφρού συμβάλλει στην εμφάνιση της υπονατριάμιας

## 1. Εισαγωγή

Η υπονατριάμια ορίζεται ως η μέτρηση συγκέντρωσης νατρίου ορού < 136 mEq/L και διακρίνεται ανάλογα με τη διακύμανση των τιμών σε ήπια (130-135 mEq/L), μέτρια (120-129 mEq/L) και σοβαρή (<120 mEq/L) <sup>(1)</sup>. Ύδωρ και νάτριο είναι άρρηκτα συνδεδεμένα, το νάτριο αποτελεί τον σημαντικότερο ηλεκτρολύτη του εξωκυττάρου χώρου και η ομοιοστασία του ύδατος ταυτίζεται με αυτή του νατρίου. Η υπονατριάμια αποτελεί τη συχνότερη από τις διαταραχές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών που διαπιστώνεται στην κλινική πράξη και συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα <sup>(2)</sup>. Παρατηρείται σε ποσοστό 15-30% των νοσοκομειακών ασθενών, περίπου στο 50% των νοσηλευόμενων σε ιδρύματα και στο 30-40% των οξέως πασχόντων των ιδρυμάτων. Επίσης, διαπιστώνεται σε νοσηλευόμενους στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) σε ποσοστό 30%, σε 87% των νοσηλευόμενων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε 4,4% των μετεγχειρητικών ασθενών, ενώ η αντίστοιχη επίπτωση σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς είναι μόλις 7,7% <sup>(3)</sup>. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες αιτίες πρόκλησης της υπονατριάμιας, καθώς και μία ποι-

κιλία φαρμάκων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της, αν και συχνά παραβλέπεται. Στη συνέχεια γίνεται μία διεξοδική αναφορά των φαρμακευτικών σκευασμάτων που ευθύνονται για την εμφάνιση υπονατρίαμίας, καθώς και των υπεύθυνων μηχανισμών.

## 2. Φαρμακευτικές αιτίες υπονατρίαμίας

Μία ποικιλία από φαρμακευτικά σκευάσματα με διάφορους μηχανισμούς ενοχοποιούνται για την ιατρογενή υπονατρίαμια. Η λεπτομερής κατανόηση της παθοφυσιολογίας που ευθύνεται για την εμφάνιση της υπονατρίαμίας από φάρμακα και των συναφών παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική για την πρόληψη και για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής. Ειδικότερα, η υπονατρίαμια αποτελεί διαταραχή, είτε κυρίως του ισοζυγίου του ύδατος λόγω υπερβολικής πρόσληψης ή κατακράτησης ύδατος, είτε οφείλεται σε μεγαλύτερη απώλεια  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  σε σχέση με το ύδωρ. Η κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε υπονατρίαμια προκύπτει μόνο όταν υπάρχει διαταραχή στη νεφρική απέκκρισή του. Εξαιρέση του κανόνα αποτελεί η πρωτογενής πολυδιψία, όπου η υπερβολική πρόσληψη νερού μπορεί να ξεπεράσει την φυσιολογική δυνατότητα νεφρικής απέκκρισης. Καθώς, η καταστολή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) είναι απαραίτητη για την απέκκριση του φορτίου ύδατος, η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων της ADH στον ορό είναι η απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της υπονατρίαμίας. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις υπονατρίαμίας (εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια και την πρωτογενή πολυδιψία) χαρακτηρίζονται από περίσσεια της ADH, η οποία οφείλεται, είτε συχνότερα στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH), είτε στην υπογκαιμία που αποτελεί το φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση της ADH.

Οι βασικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την ιατρογενή υπονατρίαμια περιλαμβάνουν την διαταραχή στην ομοιόσταση νατρίου και ύδατος και τη διαταραχή στην ομοιόσταση μόνο του ύδατος<sup>(4)</sup>. Τα διουρητικά επηρεάζουν την ομοιόσταση νατρίου και ύδατος, ενώ το SIADH από φάρμακα προκαλεί διαταραχή στην ομοιόσταση μόνο του ύδατος, εξαιτίας αυξημένης υποθαλαμικής παραγωγής της ADH, με ενίσχυση της δράσης της και με επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη. Στον Πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά τα συχνότερα φάρμακα που προκαλούν υπονατρίαμια και οι υποκείμενοι μηχανισμοί.

<b>Κύριες αιτίες και υποκείμενοι μηχανισμοί της προκαλούμενης από φάρμακα υπονατρίαμίας</b>
<b>Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοίσταση νατρίου και ύδατος</b>
<b>Διουρητικά</b> Θειαζιδικά Ινταπαμίδη Αμιλοριδη Διουρητικά της αγκύλης
<b>Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοίσταση μόνο του νερού</b>
<b>Αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή ADH</b>
<b>Αντικαταθλιπτικά</b> Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, προτριπτυλίνη) Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης <b>Αντιψυχωσικά φάρμακα</b> Φαινοθειαζίνες (θειοριδαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη) Βουτυροφαινόνες (αλοπεριδόλη) <b>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</b> Καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό νάτριο <b>Αντινεοπλασματικοί παράγοντες</b> Αλκαλοειδή της νίνκα (βινκριστίνη, βινπ्लाστίνη) Παράγωγα της πλατίνας (σισπλατίνη, καρβοπλατίνη) Κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, ιφωσφαμίδη Αντιμεταβολίτες (μεθοτρεξάτη) Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (ιντερφερόνη, λεβιμιζόλη) Μονοκλωνικά αντισώματα <b>Οποιοειδή</b>
<b>Ενίσχυση της δράσης της ADH</b>
<b>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</b> Καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη <b>Αντιδιαβητικά φάρμακα</b> Χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη <b>Αντινεοπλασματικοί παράγοντες</b> Αλκυλιωτικοί παράγοντες (ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης) <b>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα</b>
<b>Επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη</b>
<b>Αντικαταθλιπτικά</b> Βενλαφαξίνη <b>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</b> Καρβαμαζεπίνη

**Πίνακας 1:** Κύριες αιτίες και υποκείμενοι μηχανισμοί της προκαλούμενης από φάρμακα υπονατρίαμίας

Από τη βιβλιογραφία έχουν διαπιστωθεί και ορισμένες σπάνιες φαρμακευτικές αιτίες υπονατρίαμίας όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

<b>Σπάνιες αιτίες υπονατριάμιας προκαλούμενης από φάρμακα</b>
Αντιύπερτασικά α-ΜΕΑ, αμλοδιπίνη, κλονιδίνη
Ανοσοσφαιρίνη (ενδοφλέβια χορήγηση)
3,4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA, «έκστασυ»)
Αντιβιοτικά Κοτριμοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, ριφαμπουτίνη, αζιθρομυκίνη
Αντιαρρυθμικά Αμιοδαρόνη, προπαιφαινόνη
Θεοφυλλίνη
Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων Ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη
Αντιπαρκινσονικά Βρωμοκρυπτίνη, λεβοντόπα-καρβιντόπα
Τραμαδόλη
Τερλιπρεσίνη
Ντουλοξετίνη
Βουπροπιόνη
Νικοτίνη
Κολχικίνη
Τακρόλιμους
Υδροξυουρία

**Πίνακας 2:** Σπάνιες αιτίες υπονατριάμιας προκαλούμενης από φάρμακα

Ακολουθεί η ανάπτυξη των φαρμάκων που προκαλούν υπονατριάμια σύμφωνα με τους Πίνακες 1 και 2.

## **2.1. Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση νατρίου και ύδατος**

Τα φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση νατρίου και νερού είναι τα διουρητικά.

### **2.1.1. Διουρητικά**

Τα διουρητικά αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες υπονατριάμιας και μάλιστα τη συχνότερη σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>(5)</sup>. Η δράση τους περιλαμβάνει την αναστολή της επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> στα διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση του Na<sup>+</sup>. Οι ασθενείς με υπονατριάμια από διουρητικά διακρίνονται σε δύο ομάδες. Η μία χαρακτηρίζεται από υπογκαιμία και η άλλη από SIADH, άρα από ευογκαιμία. Θεωρείται ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό βοηθούν στη διαφορική διάγνωση των δύο ομάδων. Οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος ορού >4 mg/dl ανήκουν στην ομάδα που χαρακτηρίζεται

από υπογκαιμία, ενώ επίπεδα ουρικού οξέος <4 mg/dl είναι περισσότερο συμβατά με SIADH<sup>(6)</sup>. Η αναγνώριση των δύο ομάδων είναι απαραίτητη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, καθώς οι ασθενείς της πρώτης ομάδας αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9%, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας με τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% μαζί με περιορισμό της πρόσληψης νερού.

Η υπονατριαιμία από διουρητικά προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από τα θειαζιδικά διουρητικά<sup>(7)</sup>, ενώ η συχνότητα εμφάνισής της κυμαίνεται από 11-33%<sup>(8)</sup>. Οι θειαζίδες δρουν μόνο στα άπρω σωληνάρια και δεν επηρεάζουν την ικανότητα της ADH να επαναρροφά το ύδωρ και να συμπυκνώνει τα ούρα, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία. Επομένως, η ωσμωτικότητα των ούρων στους ασθενείς υπό υδροχλωροθειαζιδική μπορεί να φτάσει τα 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Στους κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, ο μικρότερος δείκτης μάζας σώματος (BMI), η υποκαλιαιμία, η μεγαλύτερη δόση θειαζίδης, ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (PΣΔ) και η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων, τα οποία παρεμβαίνουν και επηρεάζουν την κάθαρση ελευθέρου ύδατος, όπως τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιεπιληπτικά, τα χημειοθεραπευτικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)<sup>(9,10)</sup>. Από μελέτες φαίνεται ότι οι γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν θειαζίδες εμφανίζουν υπονατριαιμία 3 φορές συχνότερα συγκριτικά με τους άνδρες<sup>(11)</sup>.

Οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνιση της υπονατριαιμίας από θειαζίδες είναι:

- η αυξημένη πρόσληψη ύδατος,
- η αδυναμία των νεφρών να αποβάλουν το πλεονάζον ύδωρ,
- η απώλεια Na<sup>+</sup> από τη χρήση του διουρητικού και
- η παρουσία της ADH.

Ειδικότερα, οι θειαζίδες οδηγούν σε αυξημένη αποβολή Na<sup>+</sup> και μειωμένη απέκκριση ελευθέρου ύδατος<sup>(7)</sup>. Επιπλέον, είναι πιθανό να επηρεάζουν την διαπερατότητα των επιθηλιακών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων<sup>(12)</sup>. Σε μεγάλες δόσεις μειώνουν τον δραστικό όγκο και το PΣΔ, με αποτέλεσμα να διεγείρεται η εγγύς επαναρρόφηση ύδατος, η οποία προκαλεί μειωμένη προσφορά διηθήματος στα άπρω σωληνάρια, προκαλώντας μειωμένη κάθαρση ελευθέρου ύδατος. Η προκαλούμενη υπογκαιμία διεγείρει την έκκριση της ADH<sup>(13)</sup>.

Οι θειαζίδες ευθύνονται και για υποκαλιαιμία, η οποία οδηγεί σε διακυτταρική ανταλλαγή κατιόντων κατά την οποία το  $K^+$  μετακινείται από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο και αντίστοιχα το  $Na^+$  εισέρχεται στα κύτταρα. Η αυξημένη έκκριση της ADH είναι υπεύθυνη για την υπονατρίαμία της υποκαλιαιμίας, καθώς η υποκαλιαιμία αυξάνει τους υποδοχείς όγκου απελευθέρωσης της ADH<sup>(14)</sup>. Η υπομαγνησιαμία και η διέγερση του αισθήματος της δίψας συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη της υπονατρίαμίας<sup>(15)</sup>.

Η υπονατρίαμία από θειαζίδες διαπιστώνεται συνήθως τις πρώτες 4 εβδομάδες από τη λήψη τους, σε ποσοστό 50-90% των περιπτώσεων παρατηρείται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης ή και μετά από μία μόνο δόση και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα<sup>(7,16)</sup>. Επίσης, μπορεί να συμβεί και μετά από μήνες ή έτη λήψης του φαρμάκου, εξαιτίας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, μεταβολής της πρόσληψης  $Na^+$  και ύδατος ή ταυτόχρονης λήψης φαρμάκων που μειώνουν την κάθαρση ελευθέρου ύδατος.

Η χορήγηση ινδαπαμίδης και ο συνδυασμός της υδροχλωροθειαζίδης με αμιλοριδία έχουν συσχετιστεί με υπονατρίαμία. Η αμιλοριδία έχει μία άμεση δράση στο αθροιστικό σωληνάριο, εμποδίζοντας την επαναρρόφηση του  $Na^+$  με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η υπονατρίαμία που προκαλείται από θειαζίδες. Επιπλέον η αμιλοριδία κατακρατά  $K^+$  επειδή δεν ανταλλάσσεται πλέον με το  $Na^+$ <sup>(17)</sup>.

Αντίθετα, τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του  $Na^+$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ελαττώνουν την ωσμωτικότητα της διάμεσης μοίρας του μυελού, με αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικής διαφοράς μεταξύ του αυλού του αθροιστικού σωληναρίου και του μυελού. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φουροσεμίδη καταφέρνουν να συμπυκνώσουν τα ούρα τους μέχρι 300 mOsm/kg  $H_2O$ . Επομένως, τα συγκεκριμένα φάρμακα σπάνια σχετίζονται με υπονατρίαμία, καθώς επηρεάζουν ταυτόχρονα, τόσο τους αραιωτικούς, όσο και τους συμπυκνωτικούς μηχανισμούς του νεφρού<sup>(7)</sup>. Η υπονατρίαμία από τα διουρητικά της αγκύλης συνοδεύεται κυρίως από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία αποτελεί το βασικό αίτιο της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατρίαμίας από διουρητικά είναι παρόμοιες με της υπονατρίαμίας από κάθε αιτιολογία και περιλαμβάνουν την ασυμπτωματική υπονατρίαμία, την ήπια κόπωση και ναυτία, μέχρι τις σο-



βαρές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) με λήθαργο, σπασμούς και κώμα<sup>(18)</sup>. Η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια<sup>(18)</sup>.

Η διάγνωση της υπονατριαιμίας από διουρητικά στηρίζεται στο ιστορικό λήψης διουρητικών και στην αποκατάσταση της υπονατριαιμίας μετά από τη διακοπή του διουρητικού. Η πλήρης αποκατάσταση της ικανότητας αραίωσης των ούρων μπορεί να καθυστερήσει έως και δύο εβδομάδες μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από θειαζίδες ανάλογα με τη βαρύτητα, τη χρονιότητα και τις κλινικές εκδηλώσεις φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 3 <sup>(18)</sup>.

<b>Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από θειαζίδες ανάλογα με τη βαρύτητά της</b>
<p>Ασυμπτωματική ή ολιγοασυμπτωματική υπονατριαιμία</p> <p>Οξεία αντιμετώπιση</p> <p>Διακοπή θειαζίδης</p> <p>Περιορισμός πρόσληψης ύδατος &lt;1 L/24ωρο</p> <p>Σε υπογκαιμία χορηγείται NaCl 0,9% ή αύξηση της πρόσληψης άλατος</p>
<p>Χρόνια αντιμετώπιση</p> <p>Αποφυγή υπερβολικής λήψης ύδατος από συνήθεια</p> <p>Αντικατάσταση της θειαζίδης με μη διουρητικό αντιυπερτασικό φάρμακο</p> <p>Προσεκτική παρακολούθηση του Na<sup>+</sup> ορού</p>
<p>Συμπτωματική υπονατριαιμία</p> <p>Διακοπή του θειαζιδικού διουρητικού</p> <p>Σε υπογκαιμία και ήπιες κλινικές εκδηλώσεις χορηγείται NaCl 0,9%</p> <p>Σε ευογκαιμία ή υπερογκαιμία και σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης</p>

**Πίνακας 3:** Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από θειαζίδες ανάλογα με τη βαρύτητά της

## **2.2. Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση μόνο του ύδατος**

Τα φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση μόνο του ύδατος και ενοχοποιούνται για υπονατριαιμία σχετίζονται με την πρόκληση του SIADH. Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί είναι:

- η αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή της ADH,
- η ενίσχυση της δράσης της ADH και

- η επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

### 2.2.1. Αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή της ADH

**Αντικαταθλιπτικά φάρμακα** Τα αντικαταθλιπτικά και ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) (εσιταλοπράμη, παροξετίνη, σιταλοπράμη, σερτραλίνη) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRIs) (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση του SIADH. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες για το SIADH από φάρμακα αφορούν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και ειδικότερα τους SSRIs και είναι κυρίως αναδρομικές μελέτες ψυχιατρικών νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ η επίπτωση της υπονατριαιμίας κυμαίνεται από 0,5-32%<sup>(19)</sup>. Από μία μελέτη ηλικιωμένων ψυχιατρικών ασθενών που λάμβαναν SSRI ή SNRI (βενλαφαξίνη) παρατηρήθηκε υπονατριαιμία με νάτριο ορού <135 mEq/L σε ποσοστό 39%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους μάρτυρες ήταν 10%<sup>(20)</sup>. Καμία περίπτωση υπονατριαιμίας δεν διαπιστώθηκε σε μία ανασκόπηση 246 ανδρών που λάμβαναν σερτραλίνη (SSRI)<sup>(21)</sup>, ενώ σε μία προοπτική μελέτη ασθενών με βενλαφαξίνη η υπονατριαιμία διαπιστώθηκε σε 17,2% των περιπτώσεων<sup>(22)</sup>. Επιπλέον, από μία προοπτική μελέτη 75 ασθενών ηλικίας 63-90 ετών, οι οποίοι λάμβαναν παροξετίνη η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας κυμάνθηκε σε ποσοστό 12%<sup>(23)</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία διαπιστώνεται σε 3-120 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με μέσο χρόνο εμφάνισης 13-15 ημέρες<sup>(24)</sup>. Η αποκατάσταση της υπονατριαιμίας επιτυγχάνεται σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου. Το SIADH από βενλαφαξίνη μπορεί να εμφανιστεί τις πρώτες 3-5 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας.

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης υπονατριαιμίας από SSRIs περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, ο μικρότερος BMI, η μικρότερη αρχική συγκέντρωση Na<sup>+</sup> ορού <139 mEq/L, η αυξημένη συγκέντρωση K<sup>+</sup> ορού και η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικού διουρητικού<sup>(25)</sup>. Σε μία ανασκόπηση 70 περιπτώσεων υπονατριαιμίας από SSRIs οι ηλικιωμένοι περιλάμβαναν το 84% των περιπτώσεων, με μέση ηλικία 70 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης SIADH από SSRIs είναι 3,5% μεγαλύτερος σε σχέση με τα παλαιότερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η συσχέτιση του SIADH με τους SSRIs μπορεί να εξαρτάται από τις αυξη-

μένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου<sup>(26)</sup>.

Για την πρόληψη του SIADH από SSRIs πρέπει να είναι γνωστό, ότι δεν είναι δόκιμο να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό φάρμακο της ίδιας κατηγορίας, γιατί έχει αποδειχτεί η ύπαρξη διασταυρούμενης ευαισθησίας<sup>(27)</sup>. Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν η ελάττωση της δόσης είναι ευεργετική. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία, ενώ σε συμπτωματική υπονατριαιμία χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης.

**Αντιψυχωσικά φάρμακα** Τα αντιψυχωσικά όπως οι φαινοθειαζίνες (θειοριδαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη) και οι βουτυροφαινόνες (αλοπεριδόλη) εμπλέκονται στην εμφάνιση του SIADH, για τα οποία υπάρχουν μόνο μεμονωμένες αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία. Μία αναδρομική μελέτη 328 ασθενών με σχιζοφρένεια απέτυχε να επιβεβαιώσει τη συσχέτιση. Θεωρείται, ότι η σχιζοφρένεια από μόνη της αποτελεί την αιτία της υπονατριαιμίας<sup>(28)</sup>, καθώς η υποκείμενη ψύχωση οδηγεί σε παθολογική πρόσληψη ύδατος. Η πρωτοπαθής πολυδιψία είναι χαρακτηριστική των ασθενών με σχιζοφρένεια και εμφανίζεται σε ποσοστό 7%. Επιπλέον, η αίσθηση της ξηροστομίας από τα ψυχοτρόπα φάρμακα (φαινοθειαζίνες) επιτείνει την αυξημένη πρόσληψη ύδατος<sup>(29,30,31)</sup>.

**Αντιεπιληπτικά φάρμακα** Η καρβαμαζεπίνη προκαλεί υπονατριαιμία που οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση της ADH από τη νευροϋπόφυση και είναι δόσοξεαρτώμενη. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται, ότι η συχνότητα εμφάνισης του SIADH από καρβαμαζεπίνη κυμαίνεται από 4,8-41,5%. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπονατριαιμίας από καρβαμαζεπίνη περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζίδης, τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης και η μικρότερη αρχική συγκέντρωση Na<sup>+</sup> του ορού<sup>(32)</sup>, ενώ έχει βρεθεί ότι η παράλληλη χορήγηση κλαριθρομυκίνης αυξάνει τη συγκέντρωση της καρβαμαζεπίνης<sup>(33)</sup>.

Η οξυκαρβαμαζεπίνη αποτελεί ένα 10-κετοανάλογο της καρβαμαζεπίνης και σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση υπονατριαιμίας συγκριτικά με την καρβαμαζεπίνη σε ποσοστό έως και 46%<sup>(34)</sup>. Σε μία μελέτη ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη, όταν αυτή αντικαταστάθηκε από την οξυκαρβαμαζεπίνη, διαπιστώθηκε μειωμένη συγκέντρωση Na<sup>+</sup> ορού, χωρίς όμως ιδιαίτερη κλινική σημασία σε 40% των ασθενών<sup>(35)</sup>. Το SIADH συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη

της θεραπείας<sup>(36)</sup>. Από τη βιβλιογραφία έχει διαπιστωθεί συμπτωματική υπονατριαιμία σε δωδεκάχρονο κορίτσι μετά από λήψη οξυκαρβαμαζεπίνης, η οποία δεν ξαναεμφανίστηκε, όταν αντικαταστήθηκε η αγωγή από καρβαμαζεπίνη<sup>(37)</sup>. Άρα, όταν πρόκειται να χορηγηθεί η καρβαμαζεπίνη σε ασθενή που εμφάνισε SIADH από οξυκαρβαμαζεπίνη, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του  $\text{Na}^+$  ορού.

Για την εκτίμηση των μηχανισμών πρόκλησης SIADH από οξυκαρβαμαζεπίνη σε μία μελέτη ασθενών με επιληψία συγκρινόμενοι με υγιείς μάρτυρες εκτιμήθηκε η κατανομή φορτίου ύδατος πριν και μετά από τη χορήγηση οξυκαρβαμαζεπίνης. Οι ασθενείς υπό αγωγή μείωσαν τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  ορού και της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος μετά από χορήγηση νερού και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις της ADH ορού πριν και μετά από την έκθεση σε οξυκαρβαμαζεπίνη, με αποτέλεσμα η υπονατριαιμία να οφείλεται, είτε σε αυξημένη ευαισθησία στην ADH, είτε στην άμεση αντιδιουρητική δράση παρά σε SIADH<sup>(38)</sup>. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση του SIADH από οξυκαρβαμαζεπίνη.

Η δοξουκκλίνη σε δόση 100 mg δύο φορές ημερησίως έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας από καρβαμαζεπίνη<sup>(39)</sup>. Η διάρκεια θεραπείας συνεχίζεται μέχρι τη διακοπή του ενοχοποιητικού παράγοντα. Επιπλέον, σε ψυχωσικούς ασθενείς η υποκείμενη υπονατριαιμία μπορεί να βελτιωθεί με την αντικατάσταση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου από φαινυτοΐνη.

Το βαλπροϊκό νάτριο έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υπονατριαιμίας από SIADH<sup>(40)</sup>.

**Αντινεοπλασματικοί παράγοντες** Τα αλκαλοειδή της vinca (η βινκριστίνη και η βινπλαστίνη), τα παράγωγα της πλατίνης, η κυκλοφωσφαμίδη, η μελφαλάνη και η ιφωσφαμίδη σχετίζονται με υπονατριαιμία από SIADH<sup>(41,42)</sup>. Ειδικότερα, η βινκριστίνη και λιγότερο συχνά η βινπλαστίνη έχει νευροτοξική δράση στη νευροϋπόφυση και στον υποθάλαμο, καθώς προκαλεί αυξημένη κεντρική παραγωγή της ADH<sup>(43,44)</sup>. Η υπονατριαιμία διαπιστώνεται σε 3-10 ημέρες από την έκθεση στα αλκαλοειδή της vinca και συνοδεύεται συνήθως από κλινικές ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας<sup>(45)</sup>.

Η υπονατριαιμία από τις ενώσεις πλατίνης διαπιστώνεται συχνότερα από την σισπλατίνη συγκριτικά με την καρβοπλατίνη<sup>(41)</sup>. Οι ενδεχόμενοι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι το SIADH και τη νεφρική

απώλεια άλατος<sup>(46)</sup>. Η υπονατριαιμία από σισπλατίνη σχετίζεται με υπομαγνησιαιμία, υποκαλσιαιμία και υπασβεστιαίμια με αυξημένες νεφρικές απώλειες  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  και  $Ca^{2+}$  αντίστοιχα<sup>(42)</sup>. Οι συγκεκριμένες ηλεκτρολυτικές διαταραχές οφείλονται στην οξεία σωληναριακή νέκρωση που προκαλείται από τη σισπλατίνη. Η επίπτωση κυμαίνεται σε ποσοστό έως 43%, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία αφορούν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών υπονατριαιμίας από σισπλατίνη<sup>(47)</sup>.

Έχει διαπιστωθεί, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του αλκυλιωτικού παράγοντα κυκλοφωσφαμίδη σχετίζεται με υπονατριαιμία από SIADH, διαταράσσοντας την απέκκριση ύδατος, καθώς αυξάνει την ευαισθησία των σωληναριακών κυττάρων στην ADH και την απελευθέρωσή της, με αποτέλεσμα την αντιδιούρηση. Αυτή ξεκινά 4-12 ώρες από την έναρξη της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης και τελειώνει σε 12 ώρες. Επιπλέον, σχετίζεται με την παρότρυνση των ασθενών για αυξημένη πρόσληψη ύδατος προληπτικά για την αποφυγή εμφάνισης αιμορραγικής κυστίτιδας. Η πρόσληψη ύδατος μαζί με την αυξημένη επίδραση της ADH μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο υπονατριαιμία μέσα σε 24 ώρες<sup>(48,49)</sup>. Ο κίνδυνος μπορεί να αποφευχθεί με τη χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% αντί για νερό. Το 1979 έχει αναφερθεί και μία περίπτωση θανατηφόρου SIADH μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης δόσης κυκλοφωσφαμίδης σε 5χρονο αγόρι με νευροβλάστωμα<sup>(50)</sup>.

Επισημαίνεται, ότι η ναυτία από τη χημειοθεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ενδεχόμενη εμφάνιση υπονατριαιμίας, καθώς διεγείρει την απελευθέρωση της ADH. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, όπως η ιντερφερόνη και η λεβاميζόλη καθώς επίσης και τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να ενοχοποιηθούν για την εμφάνιση υπονατριαιμίας από SIADH<sup>(42)</sup>. Επιπλέον, η χορήγηση μεθοτρεξάτης σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία εξαιτίας της νευροτοξικής δράσης στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την αυξημένη κεντρική παραγωγή της ADH και την παράλληλη διαταραχή στο ισοζύγιο του ύδατος<sup>(51)</sup>.

**Όποιοιδή** Το SIADH μπορεί να προκληθεί και από τη μορφίνη και άλλα οπιούχα<sup>(52)</sup>. Επιπλέον, μπορεί να διαπιστωθεί μία έμμεση διέγερση της έκκρισης της ADH που οφείλεται, είτε στη ναυτία από τα οποιοιδή, είτε στην υπόταση. Επιπρόσθετα, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία από SIADH και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς<sup>(53)</sup>.

## 2.2.2. Ενίσχυση της δράσης της ADH

**Αντιεπιληπτικά φάρμακα** Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία από SIADH και με ενίσχυση της δράσης της ενδογενούς ADH στο μυελό του νεφρού. Το ίδιο συμβαίνει και μετά από τη χορήγηση της λαμοτριγίνης<sup>(54)</sup>.

**Αντιδιαβητικά φάρμακα** Διάφοροι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του διαβήτη έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση υπονατριαιμίας<sup>(55)</sup>. Οι σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς, όπως η χλωροπροπαμίδη και η τολβουταμίδη δεν κυκλοφορούν πλέον στην Ελλάδα. Η χλωροπροπαμίδη αυξάνει την απελευθέρωση της ADH από τη νευροϋπόφυση και επιτείνει τη δράση της στους νεφρούς, καθώς αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλαδινών E, οι οποίες φυσιολογικά ανταγωνίζονται τη σύνθεση της ADH. Επιπλέον, η χλωροπροπαμίδη δρα απευθείας στα αθροιστικά σωληνάρια, αυξάνοντας τη διαπερατότητά τους στο ύδωρ με τρόπο ανεξάρτητο από την ADH, με αποτέλεσμα να προκαλεί υπονατριαιμία σε ποσοστό 4-6% των διαβητικών ασθενών, ηλικίας μεγαλύτερης από 60 έτη, οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα και θειαζίδες<sup>(56)</sup>. Η τολβουταμίδη σχετίζεται με υπονατριαιμία εξαιτίας μειωμένης κάθαρσης ελευθέρου ύδατος<sup>(57)</sup>. Οι θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη και ροζιγλιταζόνη) προκαλούν συχνά κατακράτηση ύδατος, ωστόσο έχει αναφερθεί μόνο μία περίπτωση υπονατριαιμίας που σχετίζεται με τα συγκεκριμένα φάρμακα<sup>(58)</sup>. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται μία μόνο αναφορά υπονατριαιμίας από μεθορμίνη<sup>(59)</sup>. Τέλος, δεν υπάρχουν αναφορές υπονατριαιμίας ή SIADH που να οφείλονται σε σουλφονουλουρίες νεότερης γενιάς.

**Αντινεοπλασματικοί παράγοντες** Όπως ήδη προαναφέρθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης σχετίζεται με υπονατριαιμία από SIADH, διαταράσσοντας την απέκκριση ύδατος και ενισχύοντας τη δράση της ADH<sup>(48)</sup>.

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα** Τα NSAIDs μειώνουν την απέκκριση του ύδατος ενισχύοντας τη δράση της ADH, γεγονός που οφείλεται στην ελάττωση της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλαδινών, οι οποίες αναστέλλουν τη δράση της ADH. Η υπονατριαιμία που προκαλείται αποκλειστικά από τα NSAIDs είναι σπάνια, επειδή η αναστολή των προσταγλαδινών καταστέλλει άμεσα και την έκκριση της ADH. Οι ασθενείς με υπογκαιμία ή με SIADH, οι οποίοι χρησιμοποιούν παράλληλα τα συγκεκρι-

κριμένα φάρμακα, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας<sup>(60)</sup>. Επιπλέον, τα NSAIDs μπορεί να προκαλέσουν υπονατριαιμία σε μαραθνοδρόμους, καθώς διαταράσσεται η απέκκριση ελευθέρου ύδατος<sup>(61)</sup>. Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας σε δρομείς που λαμβάνουν NSAIDs δεν επιβεβαιώθηκε απ' όλες τις μελέτες<sup>(62)</sup>.

### 2.2.3. Επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται και περιπτώσεις υπονατριαιμίας που σχετίζονται με επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη σε χαμηλότερο όριο για την έκκριση της ADH μετά από χορήγηση καρβαμαζεπίνης<sup>(63)</sup> και βενλαφαξίνης<sup>(64)</sup>.

## 3. Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας από φάρμακα

**Υπονατριαιμία από φάρμακα εξαιτίας αραίωσης** Η υπονατριαιμία μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική ή αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος, όπως συμβαίνει μετά από τη χορήγηση μαννιτόλης. Αυτή αποτελεί παράδειγμα ψευδοϋπονατριαιμίας με αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος, ενώ δημιουργείται μία ωσμωτική διαφορά μεταξύ ενδο- και εξω-κυττάρου χώρου, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ύδατος προς τον εξωκυττάριο χώρο και την υπονατριαιμία από αραίωση<sup>(65)</sup>. Παράλληλα διαπιστώνεται και ωσμωτικό χάσμα.

Υπονατριαιμία από αραίωση διαπιστώνεται και μετά από την μονοπολική διουρηθρική προστατεκτομή και οφείλεται στην είσοδο στην κυκλοφορία των μη ιοντικών υπότονων διαλυμάτων έκπλυσης. Τα υπεύθυνα διαλύματα είναι το ευρύτερα διαδεδομένο υπότονο διάλυμα γλυκίνης (1,5%), το διάλυμα μαννιτόλης 3%, το διάλυμα Cytal (σορβιτόλη 2,7% και μαννιτόλη 9,54%). Το σύνδρομο μετά από διουρηθρική προστατεκτομή περιλαμβάνει κλινικές εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό και ΚΝΣ που οφείλονται κυρίως στην υποωσμωτικότητα και στην υπεργλυκιναιμία. Με τη νεότερη μέθοδο της διπολικής διουρηθρικής προστατεκτομής έγινε δυνατή η χρήση του ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% ως διάλυμα έκπλυσης, με αποτέλεσμα το σύνδρομο μετά από διουρηθρική προστατεκτομή να έχει σχεδόν εξαλειφθεί<sup>(66,67)</sup>.

Η πολυαιθυλενογλυκόλη και το πικοθειϊκό νάτριο αποτελούν υπακτικά

που χρησιμοποιούνται σε κολονοσκόπηση και ευθύνονται για την αυξημένη έκκριση της ADH λόγω των χειρισμών στο έντερο, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία<sup>(68)</sup>. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι είναι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και όσοι λαμβάνουν θειαζίδες.

**Ωκυτοκίνη** Αποτελεί μία ορμόνη που συντίθεται στον υποθάλαμο και απελευθερώνεται από τη νευροϋπόφυση. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόκληση τοκετού ή αποβολής και έχει σημαντική αντιδιουρητική δράση. Η χορήγησή της μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία ιδιαίτερα, όταν χορηγείται με μεγάλες ποσότητες ύδατος χωρίς ηλεκτρολύτες, όπως είναι τα υπότονα διαλύματα γλυκόζης. Η υπονατριαιμία εκδηλώνεται με σύγχυση, τόσο στη μητέρα, όσο και στο νεογνό. Η επιπλοκή μπορεί να προληφθεί με περιορισμό του χορηγούμενου ύδατος και τη χορήγηση φυσιολογικού ορού παρά υπότονου διαλύματος<sup>(69,70,71)</sup>. Καθώς η ωκυτοκίνη έχει μικρό χρόνο ημιζωής, η διακοπή χορήγησής της ακολουθείται από διούρηση που επαναφέρει το  $\text{Na}^+$  στα φυσιολογικά επίπεδα.

#### 4. Σπάνιες αιτίες υπονατριαιμίας από φάρμακα

**Αντιϋπερτασικά φάρμακα** Είναι γνωστό, ότι οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α-MEA) σε συνδυασμό με τα διουρητικά της αγκύλης διορθώνουν την υπονατριαιμία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που συσχετίζουν τους α-MEA με την εμφάνιση υπονατριαιμίας από SIADH, καθώς αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης-I σε αγγειοτενσίνη-II στους περιφερικούς ιστούς, αλλά όχι στον εγκέφαλο. Εκεί η αγγειοτενσίνη-I μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη-II, η οποία διεγείρει το αίσθημα της δίψας και την απελευθέρωση της ADH. Επιπλέον, οι α-MEA καθυστερώντας την αποδόμηση της βραδυκινίνης προκαλούν αυξημένη έκκριση της ADH<sup>(72)</sup>.

Θεωρητικά, οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου με τη νατριουρητική δράση τους θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για υπονατριαιμία. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία σπάνια περίπτωση υπονατριαιμίας από αμλοδιπίνη<sup>(73)</sup>. Ωστόσο, ο ασθενής λάμβανε παράλληλα και αμιοδαρόνη, η οποία την εποχή της δημοσίευσης δεν είχε ακόμη αναγνωριστεί ως αιτία υπονατριαιμίας από SIADH.

**Αντιαρρυθμικά** Η υπονατριαιμία είναι μία σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αμιοδαρόνη, ενώ ο υπεύθυνος μηχανισμός είναι το



SIADH. Διαπιστώνεται τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια της περιόδου φόρτισης<sup>(74)</sup>. Και η προπταφαινόνη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση υπονατριαιμίας από SIADH<sup>(75)</sup>.

**Ανοσοσφαιρίνες** Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική ή αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος, οπότε δημιουργείται ωσμωτική διαφορά μεταξύ ενδο- και εξω-κυττάρου χώρου, με αποτέλεσμα την μετακίνηση ύδατος εξωκυττάρια και την υπονατριαιμία από αραιώση.

Συνήθως η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη χορηγείται με τη μορφή διαλύματος μαλτόζης 10%, αλλά και με άλλα έκδοχα, όπως η σακχαρόζη. Φυσιολογικά η μαλτόζη μεταβολίζεται από τη μαλτάση. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΝΝ η μαλτόζη συσσωρεύεται στον εξωκυττάριο χώρο, αυξάνοντας την ωσμωτικότητα του πλάσματος, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία από αραιώση<sup>(76)</sup>. Η εμφάνιση της υπονατριαιμίας κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης των ανοσοσφαιρινών εξαρτάται σημαντικά από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>(77)</sup>. Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατριαιμία από SIADH, εξαιτίας της άσηπτης μηνιγγίτιδας σχετιζόμενη με SIADH.

**Αμφεταμίνες** Η ναρκωτική ουσία 3,4-μεθυλενδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA) ή αλλιώς «έκσταση» έχει σεροτονινεργική δραστηριότητα και σχετίζεται με την πρόκληση υπονατριαιμίας από SIADH, εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης της ADH. Επιπλέον, η υπερβολική πρόσληψη ύδατος συμβάλλει στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας<sup>(78,79)</sup>. Από μία αναδρομική ανασκόπηση 1.436 περιστατικών δηλητηριάσεων από το «έκσταση» που έγινε στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ, διαπιστώθηκε υπονατριαιμία με συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> του ορού < 130 mEq/L σε ποσοστό έως 35% και συχνότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες<sup>(80)</sup>. Η συχνότητα ήταν μάλλον υπερεκτιμημένη, αφού μόνο σε 188 από τα περιστατικά προσδιορίστηκε η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> ορού. Μία μικρή προοπτική μελέτη οκτώ υγιών εθελοντών έδειξε ότι ακόμη και μικρές δόσεις του «έκσταση» μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη έκκριση της ADH<sup>(81)</sup>.

Η συμπτωματική υπονατριαιμία από «έκσταση» εμφανίζεται σε 12-24 ώρες από τη λήψη της ουσίας, πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με άλλα φάρμακα που προκαλούν SIADH, γεγονός που οφείλεται στην ταυτόχρονη κατανάλωση μεγάλης ποσότητας μη αλκοολούχων ή αλκοολούχων ποτών για την αντιμετώπιση της υπερθερμίας. Σε μία δημοσιευμένη σειρά περι-

στατικών, 17 ασθενείς με SIADH από «έκσταση» είχαν εμέτους διαταραχές συμπεριφοράς, υπνηλία, ενώ οι 11 από αυτούς είχαν και σπασμούς<sup>(82)</sup>. Έχει αναφερθεί υπονατριαιμία ακόμη και σε άτομα που έλαβαν μισό δισκίο της ουσίας, καθώς τα δισκία του «έκσταση» περιέχουν 50-200 mg MDMA. Οι συγκεντρώσεις του Na<sup>+</sup> ορού επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια σε 24 ώρες, αν και τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν για αρκετές ημέρες. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται και περιπτώσεις θανάτων εξαιτίας υπονατριαιμίας από το «έκσταση»<sup>(83,84,85)</sup>.

**Αντιβιοτικά** Η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη και σουλφομεθοξαζόλη) σχετίζεται με υπερκαλιαιμία, αλλά σε μεγάλες δόσεις και όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει και υπονατριαιμία. Η τριμεθοπρίμη έχει διουρητική δράση παρόμοια με τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αποκλείοντας τους ευαίσθητους στην αμιλορίδη διαύλους Na<sup>+</sup> στο άπω σωληνάριο, με αποτέλεσμα την κατακράτηση K<sup>+</sup>. Επομένως, η ήπια υπονατριαιμία οφείλεται στις απώλειες Na<sup>+</sup> που προκαλούν υπογκαιμία και αυξημένη έκκριση της ADH<sup>(86,87)</sup>.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται μεμονωμένα περιστατικά SIADH από σιπροφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο ακριβής μηχανισμός περιλαμβάνει την αυξημένη έκκριση και απελευθέρωση της ADH, καθώς η σιπροφλοξασίνη είναι λιπόφιλη και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>(88,89)</sup>.

Έχει περιγραφεί και μία σπάνια περίπτωση SIADH από ριφαμπουτίνη<sup>(90)</sup>.

**Θεοφυλλίνη** Η θεοφυλλίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση διαλυτών ουσιών, τόσο στο εγγύς, όσο και στο αραιωτικό τμήμα, με μία δράση παρόμοια της θειαζίδης. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία στους ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από θεοφυλλίνη. Η υποκαλιαιμία συμβάλλει στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας, καθώς η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> καθορίζεται από το λόγο των ανταλλάξιμων τμημάτων του Na<sup>+</sup> και του K<sup>+</sup>. Η έλλειψη του K<sup>+</sup> μετακινεί το Na<sup>+</sup> ενδοκυττάρια. Ωστόσο, υπάρχει και πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου με το SIADH<sup>(91)</sup>.

**Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων** Πολύ σπάνια, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων σχετίζονται με υπονατριαιμία. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν την ομεπραζόλη και ο ενδεχόμενος μηχανισμός είναι το SIADH<sup>(92)</sup>. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις υπονατριαιμίας μετά από λήψη εσομεπραζόλης και παντοπραζόλης. Επιπλέον, η νεφροπάθεια με απώλεια άλατος μπορεί να συσχετιστεί με υπονα-

τριαιμία, καθώς τα συγκεκριμένα φάρμακα αποτελούν τη συχνότερη αιτία οξείας διάμεσης νεφρίτιδας.

**Αντιπαρκινσονικά φάρμακα** Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για την εμφάνιση SIADH μετά από χορήγηση αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, όπως η βρωμοκρυπτίνη και το λεβοντόπα-καρβιντόπα<sup>(93)</sup>.

**Νικοτίνη** Η νικοτίνη μειώνει την απέκκριση ύδατος, διεγείροντας την απελευθέρωση της ADH. Το κάπνισμα παίζει σημαντικό ρόλο στην υπονατριαιμία των ψυχωτικών ασθενών, οι οποίοι προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες νερού.

**Εξωγενής χορήγηση υπότονων διαλυμάτων** Είναι συχνότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς και προκαλείται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση υπότονων διαλυμάτων<sup>(94)</sup>.

## 5. Συμπεράσματα

Μία ποικιλία από φαρμακευτικά σκευάσματα με διάφορους μηχανισμούς ενοχοποιούνται για την ιατρογενή υπονατριαιμία. Οι βασικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διαταραχή στην ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  και ύδατος και τη διαταραχή στην ομοιόσταση μόνο του ύδατος. Η διαταραχή στην ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  και ύδατος προκαλείται από τα διουρητικά, ενώ η διαταραχή στην ομοιόσταση μόνο του ύδατος προκαλείται κυρίως από τα φάρμακα που σχετίζονται με το SIADH. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι εκτός από τις συχνές φαρμακευτικές αιτίες υπονατριαιμίας υπάρχουν και σπάνιες αιτίες φαρμακευτικής υπονατριαιμίας. Είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες για την ανάδειξη και άλλων φαρμάκων που να σχετίζονται με την εμφάνιση υπονατριαιμίας.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S30-S35.
2. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013; 126(12): 1127-1137.
3. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk fac-

tors. *Am J Med* 2013; 126(3): 256-263.

4. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1): 144-153.

5. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999; 19(4): 447-452.

6. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007; 55(1): 36-44.

7. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103(2): 601-606.

8. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, et al. Thiazide-associated hyponatremia, Report of the hyponatremia registry: An observational multicenter international study. *Am J Nephrol* 2017; 45(5): 420-430.

9. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiten R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 67-72.

10. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1): 87-95.

11. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2002; 16(9): 631-635.

12. Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2836-2843.

13. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician need to know. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(2): 175-182.

14. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971; 75(6): 853-863.

15. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. *Lancet* 1981; 1(8220): 585-586.

16. Gross P, Palm C. Thiazides: Do they kill? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2299-2301.

17. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatraemia and moderate-to-severe seizures: a review. *J R Soc Med* 1989; 82(8): 479-483.

18. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 2): i1-i39.
19. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40(9): 1618-1622.
20. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 231-237.
21. Catalano MC, Catalano G, Kanfer SN, Toner LC, Stock SL, Taylor WD. The effect of sertraline on routine blood chemistry values. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(5): 267-270.
22. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41(5): 411-418.
23. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 160-164.
24. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155(5): 519-527.
25. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014; 55: 536-547.
26. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 87-96.
27. Bavbek N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(4):61-62.
28. Jessani M, Montgomery J, Fedde JD, Josiassen RC. Lack of association between antipsychotics and hyponatremia in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83(2-3): 307-309.
29. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the pub-

lished evidence. *Drug Saf* 2010; 33(2): 101-114.

30. Atsariyasing W, Goldman MB. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic-from psychosis-induced hyponatremia. *Psychiatry Res* 2014; 217(3): 129-133.

31. Yang HJ, Cheng WJ. Antipsychotic use is a risk factor for hyponatremia in patients with schizophrenia: a 15-year follow-up study. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234(5): 869-876.

32. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11): 1943-1946.

33. Kanbay M, Alkis M, Turgut F, Uz E, Bavbek N, Akcay A. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and clarithromycin. *South Med J* 2007; 100(2): 222.

34. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(7): 1227-1233.

35. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988; 2(4): 269-271.

36. Smith PE; UK Oxcarbazepine Advisory Board. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure* 2001; 10(2): 87-91.

37. Borusiak P, Korn-Merker E, Holert N, Boenigk HE. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 1998; 30(3): 241-246.

38. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51(5): 613-620.

39. Boutros NN, Guerra BM, Votolato NA, Smith S. Carbamazepine-induced hyponatremia resolved with doxycycline. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(8): 377-378.

40. Ikeda K, Moriyasu H, Yasaka M, Oita J, Yamaguchi T. Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)-a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34(9): 911-913.

41. Ezoe Y, Mizusawa J, Katayama H, Kataoka K, Muto M. An integrated analysis of hyponatremia in cancer patients receiving platinum-based or nonplatinum-based chemotherapy in clinical trials (JCOG1405-A). *Oncotarget* 2018 19; 9(5): 6595-6606.

42. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol* 2016; 777: 78-87.

43. Robertson GL, Bhoopalam N, Zelkowitz LJ. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 1973; 132: 717-720.
44. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15(12): 1341-1347.
45. Escuro RS, Adelstein DJ, Carter SG. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after infusional vincristine. *Cleve Clin J Med* 1992; 59(6): 643-644.
46. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010; 2(11): 2490-2518.
47. Lee YK, Shin DM. Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 1992; 7(2): 118-121.
48. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145:548-549.
49. Baker M, Markman M, Niu J. Cyclophosphamide-induced severe acute hyponatremic encephalopathy in patients with breast cancer: report of two cases. *Case Rep Oncol* 2014; 7(2): 550-554.
50. Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, Ortega JA, Carranza A, Heuser E. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1979; 44: 896-898.
51. Frahm H, von Hulst M. Increased secretion of vasopressin and edema formation in high dosage methotrexate therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1988; 43: 411-414.
52. Langfeldt LA, Cooley ME. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in malignancy: Review and implications for nursing management. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7: 425-430.
53. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med* 2015; 128(4): 418-425.
54. Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet* 2000; 356: 656.
55. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2(10): 488-496.
56. Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H, Kuzuya N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: Incidence and risk factors. *Diabetes*

Care 1983; 6(5): 468-471.

57. Moses AM, Howanitz J, Miller M. Diuretic action of three sulfonylurea drugs. *Ann Intern Med* 1973; 78(4): 541-544.

58. Berker D, Aydin Y, Arduç A, Ustün I, Ergün B, Guler S. Severe hyponatremia due to rosiglitazone use in an elderly woman with diabetes mellitus: a rare cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocr Pract* 2008; 14(8): 1017-1019.

59. Gin H, Lars I, Beauvieux JM, Morlat P, Aubertin J. Hyponatremia induced by biguanides. Case report. *Presse Med* 1988; 17(12): 591.

60. Petersson I, Nilsson G, Hansson BG, Hedner T. Water intoxication associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 1987; 221(2): 221-228.

61. Page AJ, Reid SA, Speedy DB, Mulligan GP, Thompson J. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med* 2007; 17(1): 43-48.

62. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1550-1556.

63. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188.

64. Ranieri P, Franzoni S, Rozzini R, Trabucchi M. Venlafaxine-induced reset osmostat syndrome: Case of a 79-year-old depressed woman. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 75-78.

65. Hahn RG, Gebäck T. Fluid volume kinetics of dilutional hyponatremia; a shock syndrome revisited. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(2): 120-127.

66. Brown CS. Dilutional hyponatremia in a community hospital setting: case report. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30(1): 1-5.

67. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009; 56(5): 798-809.

68. Weir MA, Fleet JL, Vinden C, et al. Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5): 686-694.

69. Moen V, Brudin L, Rundgren M, Irestedt L. Hyponatremia complicating labour-rare or unrecognised? A prospective observational study.



BJOG 2009; 116(4): 552-561.

70. Feeney JG. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6337): 243-243.

71. Smith AM. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6343): 733-734.

72. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T, Deraay G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71(6): 503-507.

73. Malaterre HR, Kallee K, Daver LM. Hyponatremia and amlodipine therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(2): 171-172.

74. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. Hyponatremia - a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol Urol* 2013; 3(1): 46-50.

75. Dirix LY, Moeremans C, Fierens H, et al. Symptomatic hyponatremia related to the use of propafenone. *Acta Clin Belg* 1988; 43(2): 143-145.

76. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1993; 118: 526-528.

77. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Nephron Clin Pract* 2007; 106: c143-c148.

78. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1852-1860.

79. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. The "ecstasy" hangover: hyponatremia due to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Urban Health* 2002; 79(4): 549-55.

80. Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med* 2007; 49(2): 164-171.

81. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351(9118): 1784-1784.

82. Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM* 2002; 95(7): 431-437.

83. Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatraemia and death after “ecstasy” ingestion. *Med J Aust* 1997; 166(3): 136-137.
84. Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R, Kurtz I. Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(5): 283-288.
85. Bora F, Yilmaz F, Bora T. Ecstasy (MDMA) and its effects on kidneys and their treatment: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(11): 1151-1158.
86. Mori H, Kuroda Y, Imamura S, et al. Hyponatremia and/or hyperkalemia in patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Intern Med* 2003; 42: 665-669.
87. Babayev R, Turner S, Chandra S, Radhakrishnan J, Mohan S. Trimethoprim-associated hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(6): 1188-1192.
88. Babar SM. SIADH associated with ciprofloxacin. *Ann Pharmacotherapy* 2013; 47(10): 1359-1363.
89. Yam FK, Eraly SA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with moxifloxacin. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 217-220.
90. Chitre MM, Berenson CS. Idiosyncratic rifabutin-induced leukopenia and SIADH: case report and review. *Pharmacotherapy* 2001; 21:493-497.
91. Liberopoulos E, Alexandridis G, Christidis D, Elisaf M. SIADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8): 1180-1182.
92. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007; 68(2): 65-72.
93. Choi Y, Park JJ, Ryoo NY, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with pramipexole in a patient with Parkinson’s disease. *J Mov Disord* 2010; 3(2): 54-56.
94. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(7): 374-382.

## Ερωτήσεις

### 1. Το SIADH από φάρμακα οφείλεται (ένα σωστό):

- α) Σε αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή της ADH;
- β) Σε ενίσχυση της δράσης της ADH;
- γ) Σε επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη;
- δ) Σε όλα τα παραπάνω;

**2. Ποιο ή ποια από τα παρακάτω αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπονατρίαμίας από θειαζίδες (ένα σωστό);**

- α) Η μεγάλη ηλικία;
- β) Το γυναικείο φύλο;
- γ) Το μικρό σωματικό βάρος;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**3. Ποιο ή ποια από τα παρακάτω σκευάσματα σχετίζεται με την εμφάνιση υπονατρίαμίας (ένα σωστό);**

- α) Αντινεοπλασματικοί παράγοντες;
- β) Θειαζιδικά διουρητικά
- γ) Αντικαταθλιπτικά φάρμακα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Που οφείλεται η υπονατρίαμια από καρβαμαζεπίνη (ένα σωστό);**

- α) Σε αυξημένη απελευθέρωση της ADH;
- β) Είναι δόσοεξαρτώμενη;
- γ) Σε ενίσχυση της δράσης της ADH;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**5. Η ωκυτοκίνη μπορεί να προκαλέσει (ένα σωστό):**

- α) Υπογκαιμία και υπερνατρίαμια;
- β) Υπογκαιμία και υπερκαλιαιμία;
- γ) Υπονατρίαμια, ιδιαίτερα όταν χορηγείται με υπότονο διάλυμα;
- δ) Υπονατρίαμια και υπερκαλιαιμία;

### Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. δ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. γ

## Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στο νοσοκομείο

**Αλεξάνδρα Ντέμκα, MD**

*MSc Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία*

*MSc in Nanoscience and Nanotechnology*

*Επικουρική Νεφρολόγος ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσσαλονίκης*

### Περιεχόμενα

#### 1. Εισαγωγή

- 1.1. Ομοιοστατικοί μηχανισμοί ισοζυγίου υγρών
- 1.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αντιρρόπησης
- 1.3. Τύποι ενδοφλέβιων υγρών

#### 2. Αρχές στη θεραπεία χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών

#### 3. Παθολογικές καταστάσεις

#### 4. Σύνοψη

#### 5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η απόφαση για τη βέλτιστη ποσότητα, σύνθεση και ρυθμό χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών για την αντιμετώπιση συχνά πολύπλοκων αναγκών είναι εγγενώς δύσκολη

- Η κακή διαχείριση των ενδοφλέβιων υγρών είναι συχνή, με αρνητικά αποτελέσματα για τους ασθενείς, όπως αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και αύξηση του κόστους νοσηλείας

- Η ασφαλής συνταγογράφηση ενδοφλέβιων υγρών απαιτεί την κατανόηση της ομοιόστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών, των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αντιρρόπησης και των ιδιοτήτων των ενδοφλέβιων υγρών

- Το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μεταξύ του οργανισμού και του περιβάλλοντος αναφέρεται στην πρόσληψή τους σε σχέση με την αποβολή τους από τους νεφρούς, τον γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και τους πνεύμονες

- Η νόσος και το τραύμα μεταβάλλουν το ισοζύγιο των υγρών και ηλεκτρολυτών με πολλούς τρόπους, όπως με μη συγκεκριμένες μεταβολικές αντιδράσεις στο άγχος, με μεταβολές στη διαχείριση υγρών ή ηλεκτρολυτών λόγω δυσλειτουργίας οργάνου και με μεταβολές στη διαχείριση υγρών ή ηλεκτρολυτών λόγω υποσιτισμού

- Τα ενδοφλέβια υγρά διατίθενται σε τέσσερις διαφορετικές μορφές, τα κολλοειδή, τα κρυσταλλοειδή, το αίμα και τα προϊόντα αίματος, τα διαλύματα μεταφοράς οξυγόνου

- Η τονικότητα του κρυσταλλοειδούς περιγράφει τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών που διαλύονται στο ύδωρ σε σύγκριση με εκείνη του πλάσματος

- Από τους διάφορους τύπους διαλυμάτων, τα κρυσταλλοειδή αποτελούν την κύρια επιλογή ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών στο νοσοκομείο. Ο τύπος διαλύματος που επιλέγεται κάθε φορά εξαρτάται από τις ανάγκες του ασθενούς

- Κύριο μέλημα των οδηγιών είναι η ομαδοποίηση της γνώσης και η σύνοψή της σε απλά βήματα αλγορίθμων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν απ' όλο το προσωπικό

- Τα βήματα που στηρίζουν την απόφαση των ενδοφλέβιων υγρών που χρειάζεται ο ασθενής είναι: Αρχική εκτίμηση, Αναζωογόνηση, Συντήρηση ρουτίνας, Υποκατάσταση και Ανακατανομή και Επανεκτίμηση

- Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της υδρικής κατάστασης παρακολουθώντας τον σφυγμό, την αρτηριακή πίεση, τον χρόνο επαναπλήρωσης των τριχοειδών, τη φλεβική πίεση στις σφαγίτιδες, την παρουσία πνευμονικού ή περιφερικού οιδήματος και την παρουσία ορθοστατικής υπότασης

- Απαιτείται επείγουσα αναζωογόνηση υγρών για την αποκατάσταση της κυκλοφορίας του αίματος στα ζωικά όργανα μετά από μείωση του ενδαγγειακού όγκου

- Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα στη δυνατότητα των ασθενών να αντιρροπήσουν την απώλεια υγρών. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σημαντικές συν-νοσηρότητες μπορεί να αδυνατούν να αντιρροπήσουν τη διαταραχή της υδρικής ισορροπίας με σχετικά μικρότερη απώλεια υγρών

- Η ενδοφλέβια θεραπεία υγρών για συντήρηση ρουτίνας αναφέρεται στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών, σε ασθενείς που αδυνατούν να ικανοποιήσουν τις ανάγκες τους από το στόμα ή άλλες εντερικές οδούς, χωρίς να παρουσιάζουν διαταραχές στο ισοζύγιο των υγρών και ηλεκτρολυτών, δηλαδή είναι ευογκαιμικοί χωρίς σημαντικά ελλείμματα ηλεκτρολυτών

- Εκτός από τις εμφανείς απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών, ορισμένοι νοσοκομειακοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική εσωτερική ανακατανομή υγρών, ιδιαίτερα οι σηπτικοί, οι βαριά πάσχοντες, μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση ή αυτοί με σοβαρή συν-νοσηρότητα

- Όλοι οι ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν ενδοφλέβια υγρά χρειάζονται τακτική παρακολούθηση. Αυτό περιλαμβάνει καθημερινές επανεκτιμήσεις της υδρικής κατάστασης, των εργαστηριακών εξετάσεων, των διαγραμμάτων ισοζυγίου υγρών και του προσδιορισμού του σωματικού βάρους

- Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι συστάσεις δεν ισχύουν για ασθενείς κάτω των 16 ετών, για έγκυες και για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, εγκαύματα ή εγκεφαλική κάκωση. Επίσης, δεν ισχύουν για τους ασθενείς που χρειάζονται ινότροπα ή βρίσκονται υπό εντατική παρακολούθηση και για ασθενείς κατά τη διάρκεια αναισθησίας

- Όλοι οι γιατροί που συμμετέχουν στη συνταγογράφηση και τη χορήγηση υγρών πρέπει να κατανοήσουν τις αρχές αυτές, εάν θέλουν να συνταγογραφήσουν και να χειριστούν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

## 1. Εισαγωγή

Η ασφαλής και κατάλληλη συνταγογράφηση ενδοφλέβιων υγρών απαιτεί την κατανόηση:

- της ομοιόστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών,
- των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αντιρρόπησης και

- των ιδιοτήτων των ενδοφλέβιων υγρών.

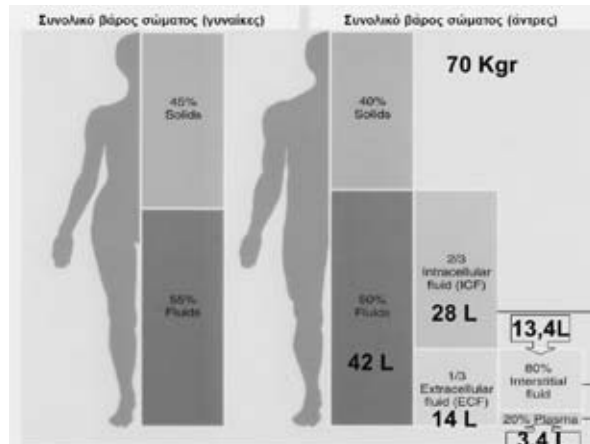
Τα προβλήματα που προκύπτουν από ακατάλληλη θεραπεία υγρών μπορούν να αυξήσουν τη νοσηρότητα και να παρατείνουν τη νοσηλεία. Επιπλέον, οι έρευνες έχουν δείξει ότι η ποιότητα της συνταγογράφησης ενδοφλέβιων υγρών και η παρακολούθηση δεν είναι ικανοποιητική και γενικά αφέθηκε σε γιατρούς των οποίων η γνώση μπορεί να είναι περιορισμένη<sup>(1,2,3)</sup>. Γι' αυτό το λόγο, έχουν γίνει προσπάθειες καθορισμού οδηγιών για τη βέλτιστη επιλογή και χρήση των ενδοφλέβιων υγρών από διάφορους οργανισμούς, προκειμένου να μειωθεί η κακή πρακτική στην καθημερινή κλινική πράξη.

### **1.1. Ομοιοστατικοί μηχανισμοί ισοζυγίου υγρών**

Στον ανθρώπινο οργανισμό, το ύδωρ κατανέμεται στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Το εξωκυττάριο διαμέρισμα περιλαμβάνει, τόσο τον διάμεσο, όσο και τον ενδαγγειακό χώρο. Το ύδωρ μπορεί να κινηθεί ελεύθερα διαμέσου των μεμβρανών που διαχωρίζουν τα διαμερίσματα για να διατηρήσει την ωσμωτική ισορροπία. Ωσμωτικά δραστικές ουσίες, όπως η λευκωματίνη, δεσμεύουν ύδωρ στο ενδαγγειακό διαμέρισμα και εξασφαλίζεται έτσι επαρκής κυκλοφορούν όγκος αίματος.

Πιο συγκεκριμένα, το συνολικό ύδωρ του οργανισμού αποτελεί το 60% του *συνολικού βάρους (ΣΒ)* για τους ενήλικες άνδρες και περίπου το 50% για τις ενήλικες γυναίκες, λόγω της παρουσίας μεγαλύτερης ποσότητας λίπους, ενώ στους ηλικιωμένους καλύπτει <50% του ΣΒ, λόγω μειωμένης μυϊκής μάζας. Από αυτό περίπου τα 2/3 (40% του ΣΒ) βρίσκονται *ενδοκυττάρια (ΕΔΥ)* και το 1/3 (20% του ΣΒ) βρίσκεται *εξωκυττάρια (ΕΞΥ)*. Το ΕΞΥ διακρίνεται σε δύο μεγάλα διαμερίσματα:

- το *διάμεσο υγρό (ΔΥ)* με τη λέμφο και
- το πλάσμα, που αποτελούν τα  $\frac{3}{4}$  και  $\frac{1}{4}$  του ΕΞΥ αντίστοιχα, όπως απεικονίζονται στην εικόνα 1.



**Εικόνα 1:** Κατανομή ύδατος στα διαμερίσματα του οργανισμού

Υπάρχουν επίσης τρία μικρότερα διαμερίσματα (υγρό συνδετικού ιστού, υγρό των οστών και διακυττάριο υγρό - ιδρώτας, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αρθρικό υγρό) που έχουν όμως μικρή κλινική σημασία στις συνήθεις διαταραχές των υγρών. Από το συνολικό σωματικό ύδωρ, περίπου το 50% βρίσκεται στους μύες, 20% στο δέρμα, 10% στο αίμα και το 20% σε άλλα όργανα. Το υπόλοιπο 40% του ΣΒ αποτελείται από λίπος (20%), στερεή κυτταρική μάζα (16%) και διάφορα μεταλλικά στοιχεία (4%).

Η κατανομή αυτή του ύδατος μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου οφείλεται στο γεγονός ότι περισσότερα ωσμώλια βρίσκονται ενδοκυττάρια σε σχέση με τον εξωκυττάριο χώρο. Μάλιστα τα αρνητικά φορτισμένα ωσμώλια του ενδοκυττάριου χώρου είναι μεγάλα μόρια, τα οποία δεν μπορούν να μετακινηθούν, με αποτέλεσμα αυτά να είναι υπεύθυνα για την διατήρηση του όγκου των κυττάρων, ο οποίος ωστόσο μπορεί να μεταβληθεί μόνο από μεταβολές του ύδατος του οργανισμού και πιο συγκεκριμένα ο κυτταρικός όγκος επηρεάζεται από την τονικότητα του ΕΞΥ.

Είναι γνωστό ότι τα διαμερίσματα διαχωρίζονται με ημιδιαπερατές μεμβράνες που το ύδωρ του οργανισμού μπορεί εύκολα να διαπεράσει. Η μετακίνηση του ύδατος μέσα από μία ημιδιαπερατή μεμβράνη που επιλεκτικά επιτρέπει ορισμένες ουσίες να διέλθουν, ενώ αναστέλλει άλλες είναι γνωστό ως *ώσμωση*. Η ωσμωτική κίνηση του ύδατος συμβαίνει καθώς ο οργανισμός προσπαθεί να δημιουργήσει μία ισορροπία μεταξύ διαφορετικών συγκεκριμένων διαλυμένης ουσίας που υπάρχει σε κάθε πλευρά της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Αυτό σημαίνει ότι το ύδωρ μπορεί εύκολα να μετακινηθεί

από την πλευρά της χαμηλότερης συγκέντρωσης σωματιδίων προς εκείνη της υψηλότερης συγκέντρωσης. Η καθαρή κίνηση του ύδατος διακόπτεται όταν σε κάθε πλευρά της μεμβράνης υπάρχει ίδια ωσμωτική πίεση.

Η τονικότητα περιγράφει τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών που δι-αλύονται στο ύδωρ, όπως εκείνη του πλάσματος του οργανισμού. Όταν το πλάσμα έχει την ίδια ωσμωτικότητα σε σχέση με το ΕΔΥ, αναφέρεται ως *ισότονο*. Αν το πλάσμα έχει μεγαλύτερη ωσμωτικότητα από το ΕΔΥ, είναι πιο πυκνό και αναφέρεται ως *υπέρτονο*. Αντίθετα, όταν το πλάσμα έχει μικρότερη ωσμωτικότητα από το ΕΔΥ, είναι αραιό και αναφέρεται ως *υπότονο*. Η μετακίνηση αυτή του ύδατος πραγματοποιείται προκειμένου να αποκατασταθεί η ωσμωτική ισορροπία, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.



**Εικόνα 2:** Μεταβολές του κυτταρικού όγκου σε σχέση με την τονικότητα του ΕΞΥ

Όταν το πλάσμα είναι υπότονο σε σχέση με το ΕΔΥ, τότε το ύδωρ του πλάσματος μετακινείται στον ενδοκυττάριο χώρο και ο κυτταρικός όγκος αυξάνεται (υπερυδάτωση). Ενδοκυττάρια υπερυδάτωση με συνοδό αύξη-ση του συνολικού ύδατος του οργανισμού παρατηρείται σε καταστάσεις, όπως κίρρωση, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, αλλά και σε ιατρογενείς παρεμβάσεις, όπως υπερφόρτωση με ύδωρ. Αντίθετα, όταν το πλάσμα εί-ναι υπέρτονο σε σχέση με το ΕΔΥ, τότε το ύδωρ του πλάσματος μετακινεί-ται έξω από τον ενδοκυττάριο χώρο και ο κυτταρικός όγκος μειώνεται (αφυ-δάτωση). Ενδοκυττάρια αφυδάτωση με συνοδό ελάττωση του συνολικού ύδατος του οργανισμού παρατηρείται σε καταστάσεις απώλειας ύδατος, όπως υπέρμετρες απώλειες του γαστρεντερικού σωλήνα ή απρόσφορη κάθαρση ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς, αλλά και από ιατρογενείς παρεμβάσεις, όπως υπερφόρτωση με νάτριο.



Τα επίπεδα όμως των υγρών και ηλεκτρολυτών στον οργανισμό διατηρούνται σχετικά σταθερά με τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μεταξύ του οργανισμού και του περιβάλλοντος αναφέρεται στην πρόσληψη υγρών και ηλεκτρολυτών σε σχέση με την αποβολή τους από τους νεφρούς, τον γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και τους πνεύμονες (άδηλες απώλειες). Η φυσιολογική μέση ημερήσια πρόσληψη και αποβολή υγρών παρουσιάζονται στην εικόνα 3, αν και αυτές τροποποιούνται σε μεγάλο βαθμό παρουσία υπερβολικών άδηλων απωλειών, όπως σε ζεστά κλίματα, κατά τη διάρκεια πυρετού ή άσκησης<sup>(5)</sup>.

Πρόσληψη ύδατος (ml)		Αποβολή ύδατος (ml)	
Πόσιμο ύδωρ	1200	Ούρα	1500
Τροφή	1000	Κόπρανα	100
Κυτταρικός μεταβολισμός	300	Δέρμα-Πνεύμονες	500-1000

**Εικόνα 3:** Ισοζύγιο υγρών (άνδρας βάρους 80 κιλών)

Σε καταστάσεις με απρόσφορη κάθαρση ελευθέρου ύδατος, λ.χ. ωσμωτική διούρηση ή ορμονικές διαταραχές/ηλεκτρολυτικές ή μετά από αποκατάσταση απόφραξης της αποχευτικής μοίρας του ουροποιητικού, οι νεφροί χάνουν κυρίως υπότονα υγρά (ύδωρ>ηλεκτρολύτες) που οδηγούν σε αφυδάτωση.

Στα υγιή άτομα η ομοιοστασία του όγκου ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την *αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)*. Οι ωσμωτικοί υποδοχείς στον υποθάλαμο και οι υποδοχείς πίεσης (τάσεως), που βρίσκονται στην αορτή, τις μεγάλες φλέβες, τον δεξιό κόλπο και την καρωτίδα, αντιλαμβάνονται μικρές μεταβολές της ωσμωτικότητας του πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης, ενεργοποιώντας την απελευθέρωση της ADH. Αυτό προκαλεί αίσθημα δίψας και ελάττωση της νεφρικής αποβολής ύδατος. Το *σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)* παίζει επίσης ρόλο και ενεργοποιείται από τη μείωση της πίεσης διήθησης στους νεφρούς. Υπενθυμίζεται ότι οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί μπορεί να μη λειτουργούν καλά μετά από σοβαρό τραυματισμό ή κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσου<sup>(6)</sup>.

## 1.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αντιρρόπησης

Η νόσος και ο τραυματισμός μεταβάλλουν το ισοζύγιο των υγρών και ηλεκτρολυτών με πολλούς τρόπους, όπως:

**Μη συγκεκριμένες μεταβολικές αντιδράσεις στο άγχος (ειδικά στους σοβαρά πάσχοντες ή στους τραυματίες)** Έχουν περιγράψει ικανοποιητικά οι μεταβολικές μεταβολές που παρατηρούνται σε περίπτωση τραυματισμού, χειρουργικής επέμβασης ή σηψαιμίας, που οδηγούν σε αύξηση του μεταβολισμού και της διάσπασης πρωτεϊνών για τις ανάγκες της επούλωσης. Αυτές οι μεταβολές αργότερα αποδείχτηκε ότι οφείλονταν σε νευρο-ενδοκρινικές αλλαγές και εμφανίζονται σε τρεις φάσεις<sup>(7)</sup>. Στη φάση της *καταπληξίας* που είναι σύντομη και τροποποιείται με την ανάνηψη (resuscitation). Στη συνέχεια, στην *καταβολική* φάση, η διάρκεια και η ένταση της οποίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα του τραυματισμού και τις επιπλοκές του. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, παρατηρείται αύξηση της έκκρισης της ADH, της κορτιζόλης και αλδοστερόνης, ειδικά εάν υπήρξε οποιαδήποτε μείωση του όγκου αίματος, που οδηγούν στην κατακράτηση νατρίου, ύδατος και στην αποβολή καλίου. Καθώς η φλεγμονή υποχωρεί, αρχίζει η *αναβολική* φάση<sup>(8)</sup>.

**Διαφυγή αλβουμίνης** Οι απαντήσεις σε σοβαρό τραυματισμό περιλαμβάνουν την αύξηση του μεγέθους των πόρων των τριχοειδών και το ρυθμό διαφυγής της αλβουμίνης, ο οποίος αυξάνεται μέχρι 300% από περίπου 5%/ώρα έως 13-15%/ώρα που διαπιστώνεται σε υγιείς καταστάσεις<sup>(9)</sup>. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να διαρκέσει από αρκετές ώρες έως ημέρες. Η αλβουμίνη και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος διαφεύγουν από τον ενδαγγειακό στο διάμεσο χώρο και συμπαρασύρουν ύδωρ και νάτριο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία καθαρή συστολή του ενδαγγειακού χώρου και διάταση του διαμέσου. Καθώς η επιστροφή της αλβουμίνης στην κυκλοφορία μέσω των λεμφαγγείων παραμένει αμετάβλητη, το καθαρό αποτέλεσμα είναι η ενδαγγειακή υπογκαιμία με το συνοδό περιφερικό οίδημα.

**Μεταβολές στη διαχείριση υγρών ή ηλεκτρολυτών λόγω δυσλειτουργίας οργάνου** Ορισμένες καταστάσεις απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή, όπως παρουσιάζονται συνοπτικά στην εικόνα 4<sup>(10)</sup>.

Καρδιακή δυσλειτουργία	Αυξημένη ευαισθησία σε υπερφόρτωση υγρών και νατρίου Υποκαλιαιμία από διουρητικά και ενεργοποίηση ΣΡΑΑ Υπερκαλιαιμία από καλιοσυντηρητικά διουρητικά Πρόκληση νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας
Νεφρική νόσο	Διαταραγμένη κάθαρση ή υπερβολικές απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών, τόσο στην οξεία, όσο και στη ΧΝΝ Διαταραγμένη διαχείριση ασβεστίου και φωσφόρου στη ΧΝΝ
Γαστρεντερικά νοσήματα	Μεγάλες απώλειες υγρών, ηλεκτρολυτών
Ηπατική νόσος	Σημαντική κατακράτηση νατρίου, ύδατος λόγω υπερ-αλδοστερονισμού Μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσος (ηπατονεφρικό σύνδρομο)
Αναπνευστική νόσος	Μεγάλες απώλειες υγρών, αλλά πολλοί ασθενείς είναι ευάλωτοι σε υπερυδάτωση
Νευρολογία	Βλάβες στον υποθάλαμο ή την υπόφυση μπορεί να επηρεάσουν σοβαρά ρυθμιστικούς μηχανισμούς υγρών Υπέρτονα διαλύματα χορηγούνται για τη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης
Δερματολογικά εγκαύματα	Εγκαύματα οδηγούν σε μεγάλη απώλεια πλάσματος
Ενδοκρινή νοσήματα	ΣΔ, νόσος Addison και SIADH μεταβάλλουν σημαντικά την διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών

**Εικόνα 4:** Ειδικές καταστάσεις που χρήζουν προσοχής στη χορήγηση υγρών (ΣΡΑΑ=σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, SIADH=σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης)

Οι ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα απαιτούν σημαντικές ποσότητες ενδοφλέβιων υγρών, που υπολογίζονται σύμφωνα με το σωματικό βάρος και το ποσοστό της επιφάνειας του σώματος που καταλαμβάνουν. Σε εγκεφαλική κάκωση, ο όγκος υγρών ρυθμίζεται συχνά σύμφωνα με τη μέση αρτηριακή πίεση, σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η βέλτιστη πίεση αιμάτωσης του εγκεφάλου. Μία λεπτή ισορροπία πρέπει να διατηρηθεί μεταξύ της παροχής επαρκούς ποσότητας υγρών, προκειμένου να διατηρηθεί η αιματική ροή στα διάφορα όργανα και αυξημένης απώλειας αίματος ή απότομης αύξησης της καρδιακής παροχής.

Η χορήγηση υγρών πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική βλάβη ή αναπνευστική ανεπάρκεια, επειδή αυτά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπερυδάτωσης. Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ηλεκτρολυτικών διαταραχών από τη χορήγηση υγρών, λόγω μικρότερης ικανότητας αντιρρόπησης.

**Μεταβολές στη διαχείριση υγρών ή ηλεκτρολυτών λόγω υποσιτι-**

**σμού** Η μειωμένη πρόσληψη τροφής είναι συχνή σε βαριά πάσχοντες ή τραυματίες και θα χρειαστούν ενδοφλέβια σίτιση. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής οδηγεί γρήγορα σε μεταβολές στην κυτταρική λειτουργία, όπως μείωση της λειτουργίας των διαμεμβρανικών αντλιών, ώστε το κάλιο να διαφεύγει έξω από τα κύτταρα και να χάνεται στα ούρα, ενώ το νάτριο και το ύδωρ να εισέρχονται σ' αυτά. Τα υποσιτιζόμενα άτομα ενδέχεται να έχουν χαμηλότερο από το αναμενόμενο συνολικό κάλιο και υψηλότερη περιεκτικότητα σε νάτριο και ύδωρ. Αυτό τα καθιστά δυνητικά ευάλωτα στη λανθασμένη διαχείριση των υγρών.

### 1.3. Τύποι ενδοφλέβιων υγρών

Η κατανόηση των ενδοφλέβιων υγρών είναι σημαντική, επειδή το καθένα έχει διαφορετικές επιπτώσεις στον οργανισμό και ειδικές ενδείξεις χρήσης. Τα ενδοφλέβια υγρά διατίθενται σε τέσσερις διαφορετικές μορφές:

- κολλοειδή
- κρυσταλλοειδή
- αίμα και προϊόντα αίματος και
- διαλύματα μεταφοράς οξυγόνου.

**Κολλοειδή** Τα κολλοειδή διαλύματα είναι ενδοφλέβια υγρά που περιέχουν διαλυμένες ουσίες με τη μορφή μεγάλων πρωτεϊνών ή άλλων μορίων παρόμοιου μεγέθους. Οι πρωτεΐνες και τα μόρια είναι τόσο μεγάλα, ώστε δεν μπορούν να διέλθουν μέσα από το τοίχωμα των τριχοειδών και των κυττάρων. Συνεπώς, τα κολλοειδή παραμένουν στα αιμοφόρα αγγεία για μεγάλες χρονικές περιόδους, όπου μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τον ενδαγγειακό όγκο (όγκος αίματος). Οι πρωτεΐνες έχουν επίσης την ικανότητα έλξεως ύδατος από τα κύτταρα στα αιμοφόρα αγγεία. Ωστόσο, αν και η μετακίνηση του ύδατος από τα κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να είναι επωφελής βραχυπρόθεσμα, συνεχής μετακίνηση προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να κάνει τα κύτταρα να χάσουν πάρα πολύ ύδωρ και να αφυδατωθούν. Τα κολλοειδή είναι χρήσιμα για τη διατήρηση του όγκου του αίματος, αλλά η χρήση τους είναι περιορισμένη. Είναι επίσης ακριβά, έχουν ειδικές απαιτήσεις αποθήκευσης και μικρή διάρκεια ζωής. Αυτό καθιστά τη χρήση τους κατάλληλη μόνο στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα διαλύματα κολλοειδών είναι:

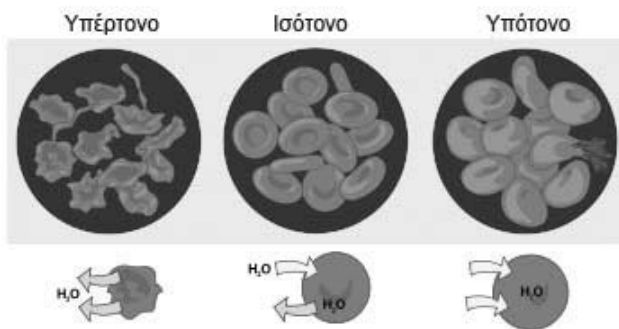
- *Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh frozen plasma).*

- *Ανθρώπινη αλβουμίνη με άλατα (Human Albumin)* Πρόκειται για ένα φυσικό κολλοειδές, προερχόμενο από ολικό αίμα. Διατίθεται στο εμπόριο σε ισότονα (4,5-5% αλβουμίνη) και υπέρτονα (20% αλβουμίνη) διαλύματα συζευγμένα με νάτριο<sup>(11,12,13,14,15)</sup>.
- *Διαλύματα δεξτράνης* Είναι συνθετικά κολλοειδή από πολυσακχαρίτες, ταξινομημένα σύμφωνα με το μέσο μοριακό βάρος. Το Dextran 70 είναι το μόνο διάλυμα που χρησιμοποιείται στο Η. Βασίλειο.
- *Τροποποιημένη υγρή ζελατίνη (modified fluid gelatin)* Η τροποποιημένη υγρή ζελατίνη προέρχεται από το ζωικό κολλαγόνο και έχει μοριακό βάρος 30.000 daltons. Ο δραστηκός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου τέσσερις ώρες, αλλά το αποτέλεσμα αποκατάστασης όγκου μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς με διαφυγή των τριχοειδών αγγείων.
- *Αιθεροποιημένα άμυλα* Είναι μόρια αμύλου στα οποία προστέθηκαν ομάδες υδροξυαιθυλίου. Τα άμυλα αυτά έχουν σχετικά μεγάλα μοριακά βάρη (tetrastarch 130.000 daltons, pentastarch 200.000 daltons και hetastarch 450.000 daltons) και μπορεί να προσφέρουν αύξηση όγκου για 6-24 ώρες<sup>(11,12,13)</sup>. Η διάρκεια δράσης εξαρτάται από το μοριακό μέγεθος που έχει το άμυλο (τα μεγαλύτερα μόρια τείνουν να έχουν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια), ο ρυθμός υποβάθμισης και η διαπερατότητά τους από το αγγειακό ενδοθήλιο.

**Κρυσταλλοειδή** Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι τα κύρια χρησιμοποιούμενα για νοσοκομειακή θεραπεία. Περιέχουν ηλεκτρολύτες, όπως νάτριο, κάλιο, χλώριο, ασβέστιο, αλλά στερούνται πρωτεϊνών και μορίων που βρίσκονται στα κολλοειδή. Τα κρυσταλλοειδή παρασκευάζονται σε διάφορες συγκεντρώσεις και ταξινομούνται σύμφωνα με την τονικότητά τους.

Η τονικότητα του κρυσταλλοειδούς περιγράφει τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών που διαλύονται στο ύδωρ, σε σύγκριση με εκείνη του πλάσματος του οργανισμού. Όταν το κρυσταλλοειδές περιέχει την ίδια ποσότητα ηλεκτρολυτών σε σχέση με πλάσμα, έχει την ίδια συγκέντρωση και αναφέρεται ως *ισότονο* (ισο-, ίδια, τονωτικό, συγκέντρωση). Αν κρυσταλλοειδές περιέχει περισσότερους ηλεκτρολύτες από το πλάσμα του οργανισμού, είναι πιο πυκνό και αναφέρεται ως *υπέρτονο* (υπέρ-, υψηλό, τονωτικό, συγκέντρωση). Αντίθετα, όταν ένα κρυσταλλοειδές περιέχει λιγότερους ηλεκτρολύτες από το πλάσμα, είναι αραιό και αναφέρεται ως *υπότονο* (υπό-, χαμηλό, τονωτικό, συγκέντρωση)<sup>(16)</sup>.

Ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους, τα κρυσταλλοειδή μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή του ύδατος μέσα στον οργανισμό. Έτσι, ισότονα, υπέρτονα και υπότονα υγρά προκαλούν ανάλογες μετακινήσεις ύδατος, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.



**Εικόνα 5:** Μετακινήσεις ύδατος ανάλογα με την τονικότητα των διαλυμάτων

**Ισότονα** Τα ισότονα κρυσταλλοειδή έχουν τονικότητα ίση με το πλάσμα. Όταν χορηγείται σ' έναν κανονικά ενυδατωμένο ασθενή, ισότονο κρυσταλλοειδές δεν προκαλείται σημαντική μετακίνηση ύδατος μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων και των κυττάρων και άρα δεν υπάρχει ώσμωση (ή υπάρχει ελάχιστη).

**Υπέρτονα** Τα υπέρτονα κρυσταλλοειδή έχουν τονικότητα μεγαλύτερη από το πλάσμα. Η χορήγηση ενός υπέρτονου κρυσταλλοειδούς προκαλεί μετακίνηση ύδατος από τον εξωαγγειακό στον ενδαγγειακό χώρο. Αυτή η ωσμωτική μετακίνηση εμφανίζεται ως προσπάθεια του οργανισμού να αραιώσει την υψηλότερη συγκέντρωση ηλεκτρολυτών που περιέχονται μέσα στο χορηγούμενο διάλυμα, μετακινώντας ύδωρ προς τον ενδαγγειακό χώρο.

**Υπότονα** Τα υπότονα κρυσταλλοειδή έχουν τονικότητα μικρότερη από το πλάσμα. Η χορήγηση ενός υπότονου κρυσταλλοειδούς προκαλεί μετακίνηση ύδατος από τον ενδαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο και τελικά στα κύτταρα των ιστών. Επειδή η χορήγηση υπότονων υγρών δημιουργεί ένα περιβάλλον, όπου οι εξωαγγειακοί χώροι έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, το ύδωρ μετακινείται από τον ενδαγγειακό χώρο στα κύτταρα, προκειμένου να αραιωθούν οι ηλεκτρολύτες.

Από τους διάφορους τύπους διαλυμάτων, τα κρυσταλλοειδή αποτελούν την κύρια επιλογή της ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών στο νοσοκομείο. Ο τύπος διαλύματος που επιλέγεται κάθε φορά εξαρτάται από τις ανάγκες του ασθενούς. Για παράδειγμα, σύμφωνα με την ωσμωτική κίνηση του ύδατος

όπως περιγράφηκε προηγουμένως, ένα άτομο με χαμηλό όγκο αίματος μπορεί να ωφεληθεί από υπέρτονο ή ισότονο κρυσταλλοειδές διάλυμα, ενώ ένα υπότονο κρυσταλλοειδές θα ήταν καταλληλότερο για ένα άτομο που έχει ενδοκυττάρια αφυδάτωση.

Τα συνηθέστερα ισότονα διαλύματα που χρησιμοποιούνται είναι:

- *Γαλακτικό Ringer's* Το Lactated Ringer's (LR) είναι ένα ισότονο κρυσταλλοειδές, το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο και γαλακτικό νάτριο σε αποσταγμένο ύδωρ<sup>(18)</sup>.
- *Φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα* Το normal saline (NS) είναι ισότονο κρυσταλλοειδές που περιέχει 0,9% χλωριούχο νάτριο (άλας) σε αποσταγμένο ύδωρ<sup>(18,19,20)</sup>.
- *5% δεξτρόζης σε ύδωρ* Το 5% dextrose in water (D5W) παρασκευάζεται ως ισότονο διάλυμα που περιέχει γλυκόζη ως διαλυτή ουσία. Το D5W είναι χρήσιμο για τη διατήρηση μιας ανοιχτής φλέβας ή την παροχή γλυκόζης, η οποία χρησιμοποιείται από τα κύτταρα για ενέργεια. Ωστόσο, μόλις εισέλθει το D5W στον οργανισμό, τα κύτταρα καταναλώνουν γρήγορα τη γλυκόζη και απομένει ύδωρ που είναι υπότονο σε σχέση με το πλάσμα που περιβάλλει τα κύτταρα. Συνεπώς, το διάλυμα μετατρέπεται σε υπότονο που προκαλεί ωσμωτική μετακίνηση ύδατος από τον ενδαγγειακό, στον ενδοκυττάριο χώρο.

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον, τα LR και τα NS χρησιμοποιούνται συνήθως για την αντικατάσταση ύδατος, λόγω της άμεσης δυνατότητάς τους να διαστείλουν τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια περίπου 1 ώρας, περίπου τα  $\frac{3}{4}$  αυτών των υγρών τελικά αφήνουν τα αιμοφόρα αγγεία και μετακινούνται στο διάμεσο χώρο. Ορισμένες αρχές συστήνουν ότι για κάθε 1 λίτρο χαμένου αίματος, χορηγούνται 3 λίτρα ισότονου κρυσταλλικού διαλύματος για αντικατάσταση. Αυτό αποτελεί μόνο ένα οδηγό και ο όγκος που χορηγείται θα πρέπει να στηρίζεται σε ιατρική εκτίμηση, καθώς και στην κλινική απάντηση του ασθενούς<sup>(21,22,23)</sup>.

**Αίμα και προϊόντα αίματος** Αίμα και προϊόντα αίματος, όπως αιμοπετάλια, συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, πλάσμα είναι τα πλέον επιθυμητά υγρά για υποκατάσταση. Σε αντίθεση με τα κολλοειδή και τα κρυσταλλοειδή, τα προϊόντα αίματος όχι μόνο αυξάνουν τον ενδαγγειακό όγκο, αλλά μεταφέρουν και οξυγόνο στα κύτταρα. Το αίμα, ωστόσο, είναι πολύτιμο και πρέπει να διατηρείται για να ωφεληθούν περισσότερο οι άνθρωποι που το χρειάζονται.

**Διαλύματα μεταφοράς οξυγόνου** Τα διαλύματα μεταφοράς οξυγόνου είναι συνθετικά υγρά που μεταφέρουν οξυγόνο στα κύτταρα. Αυτά τα υγρά, τα οποία παραμένουν σε πειραματικό στάδιο, δείχνουν να υπόσχονται θεραπεία ασθενών που έχουν υποστεί σοβαρή απώλεια αίματος.

Στην εικόνα 6 συνοψίζονται οι συγκεντρώσεις των κυριότερων διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται ως ενδοφλέβια θεραπεία στο νοσοκομείο.

Διάλυμα	Glu	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Kcal
D5W	50	-	-	-	-	-	-	170
D10W	100	-	-	-	-	-	-	340
D20W	200	-	-	-	-	-	-	680
D50W	500	-	-	-	-	-	-	1700
0,45% N/S	-	77	77			-		-
0,9% N/S	-	154	154	-	-	-	-	-
R/L	130	130	110	4	3	-	27	<10
Isolyte	-	140	103	10	5	3		-
Kadalex	50	-	27	27	-	-	-	170
Aminoven	-	50	47	30	4	6		-
Mannitol 20%	-	20 gr μαννιτόλης/100 ml						
H.A. 20%	-	130-160	130-160	<2	10gr/50 ml ή 20gr/100 ml			
RBC		-	-	7-13	-	-	-	
FFP	80-100	135-145	98-110	3,5-4,5	8,5-10		22-24	

**Εικόνα 6:** Σύσταση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων ενδοφλέβιων υγρών σε mmol στο νοσοκομείο (D5W=5% dextrose in water, D10W=10% dextrose in water, D20W=20% dextrose in water, D50W=50% dextrose in water, N/S=normal saline, R/L=ringer's lactate, H.A.=human albumin, RBC=ερυθρά αιμοσφαίρια, FFP=φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, kcal=χιλιοθερμίδες)

**Κολλοειδή έναντι κρυσταλλοειδή** Τα κολλοειδή επιτρέπουν την γρήγορη αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, αλλά υπήρξε μεγάλη συζήτηση για την ασφάλεια και την υπεροχή τους έναντι των κρυσταλλοειδών στην ενδοφλέβια θεραπεία με υγρά. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έδειξε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κολλοειδή και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κρυσταλλοειδή για αναζωογόνηση υγρών<sup>(25)</sup>. Μάλιστα, υπήρξε ιδιαίτερη διαμάχη όσο αφορά τα διαλύματα αλβουμίνης.

Στη συνέχεια, η μελέτη SAFE σύγκρινε την αλβουμίνη 4% και NaCl 0,9% για ανάνηψη υγρών στη ΜΕΘ και δεν έδειξε διαφορά στα αποτελέσματα<sup>(26)</sup>. Επιπλέον, η θεραπεία με κολλοειδή διαλύματα είναι σημαντικά ακριβότερη από την αντίστοιχη με κρυσταλλοειδή. Ωστόσο, το χαμηλότερο συνολικό



φορτίο όγκου που σχετίζεται με τα κολλοειδή διαλύματα αποτελεί συχνά το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης τους. Για την αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου, θεωρείται ότι 3 L ενός κρυσταλλοειδούς διαλύματος είναι ισοδύναμα με 1 L κολλοειδούς διαλύματος. Ωστόσο, η μελέτη SAFE ανέφερε αναλογία 1,4 L φυσιολογικού ορού προς 1 L αλβουμίνης<sup>(27)</sup>. Η ζελατίνη έχει παρόμοιο μοριακό μέγεθος με την αλβουμίνη, έτσι ώστε η διαφορά στον χορηγούμενο όγκο είναι σχεδόν ασήμαντη.

Μπορεί να είναι δυνατή η χρήση μικρότερων όγκων διαλυμάτων που περιέχουν μεγάλα μόρια αμύλου (λ.χ. hetastarch) για την ανασύσταση του ενδαγγειακού όγκου. Ειδικότερα, για συνθήκες όπου υπάρχει διαφυγή στα τριχοειδικά τοιχώματα (λ.χ. σήψη, φλεγμονές, παρατεταμένη αναισθησία), τα άμυλα μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά, αυξάνοντας την πίεση μειώνοντας τη διαρροή στο διάμεσο χώρο.

Μία άλλη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε καμία διαφορά μεταξύ των διαφόρων τύπων κολλοειδών<sup>(28)</sup>. Κάθε κολλοειδές έχει το δικό του προφίλ αρνητικών επιπτώσεων, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή των μεμονωμένων ασθενών. Πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι ορισμένοι τύποι διαλυμάτων με άμυλο σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα. Αν και αυτό μπορεί να μην αφορά όλους τους τύπους αμύλου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από τη θεραπεία με μεγάλες ποσότητες οποιουδήποτε αιθεροποιημένου αμύλου.

## 2. Αρχές στη θεραπεία χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών

Πολλοί νοσοκομειακοί ασθενείς χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, είτε για πρόληψη, είτε για διόρθωση διαταραχών του ισοζυγίου του ύδατος ή/και των ηλεκτρολυτών τους. Η απόφαση για τη βέλτιστη ποσότητα και σύνθεση των ενδοφλέβιων υγρών που πρέπει να χορηγηθούν, αλλά και τον βέλτιστο ρυθμό με τον οποίο μπορούν να χορηγηθούν, συχνά είναι δύσκολη και πολύπλοκη, γιατί πρέπει να στηρίζονται στην προσεκτική αξιολόγηση των αναγκών του κάθε ασθενούς.

Σφάλματα στη συνταγογράφηση ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών είναι ιδιαίτερα συχνά στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών, στις παθολογικές και χειρουργικές κλινικές. Οι έρευνες έδειξαν ότι πολλοί γιατροί που συνταγογραφούν ενδοφλέβια υγρά, δεν γνωρίζουν τις ανάγκες των υγρών και ηλεκτρολυτών των ασθενών, ούτε τη σύνθεση των υγρών που

είναι διαθέσιμες. Πρότυπα καταγραφής και παρακολούθησης των ενδοφλέβιων υγρών μπορεί επίσης να είναι ανεπαρκή, ενώ συχνά η διαχείριση των υγρών έχει ανατεθεί σε ιατρικό προσωπικό που στερείται σχετικής εμπειρίας ή δεν είναι εκπαιδευμένοι στο θέμα<sup>(10)</sup>.

Η έκθεση του Εθνικού Εμπιστευτικού Εξεταστικού Σχεδίου για τους Περιέργους Θανάτους (National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths, NCEPOD)<sup>(25)</sup> το 1999 στο Ην. Βασίλειο υπογράμμισε ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών στα νοσοκομεία πέθαιναν λόγω υπερβολικής ή ανεπαρκούς χορήγησης υγρών. Η έκθεση σύστησε ότι η συνταγογράφηση υγρών πρέπει να ακολουθεί τους αντίστοιχους κανόνες χορήγησης φαρμάκων. Παρόλο που η κακοδιαχείριση της θεραπείας με υγρά σπάνια αναφέρεται ως αιτία νόσου, είναι πιθανό ότι 1 στους 5 ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διαλύματα υφίστανται επιπλοκές λόγω της ακατάλληλης χορήγησής τους. Υπάρχει επίσης μεγάλη συζήτηση για την κατάλληλη επιλογή του ιδανικού ενδοφλέβιου διαλύματος που πρέπει να χρησιμοποιείται, ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς ή τραυματίες. Οι περισσότεροι λόγοι περιστρέφονται γύρω από τις δυσκολίες ερμηνείας των κλινικών μελετών και της κλινικής εμπειρίας.

Κατά την ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών, είναι απαραίτητο να καθορισθεί το πεδίο εφαρμογής τους, αποκλείοντας ομάδες ασθενών με πιο εξειδικευμένες ανάγκες στη συνταγογράφηση υγρών. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι συστάσεις δεν ισχύουν για ασθενείς κάτω των 16 ετών, για έγκυες γυναίκες και για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, εγκεφάλματα ή εγκεφαλική κάκωση. Επίσης, δεν ισχύουν για τους ασθενείς που χρειάζονται ινóτροπα ή βρίσκονται υπό εντατική παρακολούθηση και για ασθενείς κατά τη διάρκεια αναισθησίας.

Στη συνέχεια, θα γίνει αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες του National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>(10)</sup> του Ην. Βασιλείου και στα βήματα που πρέπει να ακολουθούνται στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών στο νοσοκομείο. Κύριο μέλημα των οδηγιών είναι η ομαδοποίηση της γνώσης και η σύνοψή της σε απλά βήματα αλγορίθμων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν απ' όλο το προσωπικό. Γι αυτό το λόγο, η πιο κατάλληλη μέθοδος χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών είναι η απλούστερη, η ασφαλέστερη και η αποτελεσματικότερη.

Η οδός από το στόμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται όποτε είναι δυνατό και τα ενδοφλέβια υγρά καλό είναι να αποφεύγονται σε ασθενείς που σιτί-

ζονται και πίνουν νερό. Η πιθανότητα τοποθέτησης ρινογαστρικού καθετήρα θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη, εάν διακυβεύεται η ασφαλής λήψη από το στόμα<sup>(27)</sup>.

Τα βήματα που στηρίζουν την κλινική προσέγγιση για την απόφαση για χορήγηση των ενδοφλέβιων υγρών που χρειάζεται ο ασθενής είναι η Αρχική εκτίμηση, η Αναζωογόνηση, η Συντήρηση ρουτίνας, η Αντικατάσταση και η Ανακατανομή και Επανεκτίμηση<sup>(9)</sup>.

**Βήμα 1: Αρχική εκτίμηση/αξιολόγηση της υδρικής κατάστασης του ασθενούς** Αρχικά πρέπει να γίνεται αξιολόγηση εάν ο ασθενής είναι υπογκαιμικός. Τα κλινικά σημεία που δείχνουν ότι ένας ασθενής χρειάζεται επείγουσα αναζωογόνηση υγρών περιλαμβάνουν:

- την συστολική αρτηριακή πίεση (πρέπει να είναι <100 mmHg)
- τον καρδιακό ρυθμό (πρέπει να είναι >90 παλμοί/min)
- τον χρόνο επαναπλήρωσης των τριχοειδών (πρέπει να είναι >από 2 sec) ή να υπάρχουν κρύα περιφερικά άκρα κατά την αφή
- τον αριθμό των αναπνοών (πρέπει να υπάρχουν >20 αναπνοές/min),
- τον εθνικό δείκτη έγκαιρης προειδοποίησης (National Early Warning Score, NEWS) (πρέπει να είναι ≥5) και
- την ανύψωση των κάτω άκρων και την αλλαγή των χαρακτήρων του σφυγμού.

Στο Ην. Βασίλειο, η πρόσφατη υιοθέτηση του NEWS<sup>(30)</sup> παρέχει μία βασική καθολική μέθοδο για τον εντοπισμό των σημείων φυσιολογικής ανεπάρκειας. Το NEWS προέρχεται από έξι φυσιολογικές παραμέτρους:

- συχνότητα αναπνοών,
- κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος,
- θερμοκρασία,
- συστολική αρτηριακή πίεση,
- αριθμός σφύξεων και
- επίπεδο συνείδησης.

Στη συνέχεια, αξιολογούνται οι πιθανές ανάγκες του ασθενούς με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση, την φαρμακευτική αγωγή, την κλινική παρακολούθηση και τις εργαστηριακές εξετάσεις:

Το *ιστορικό* θα πρέπει να περιλαμβάνει οποιαδήποτε προηγούμενη περιορισμένη πρόσληψη υγρών, το αίσθημα δίψας, την ποσότητα και τη σύνθεση των μη φυσιολογικών απωλειών και πιθανές συννοσηρότητες.

Η *κλινική εξέταση* πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της υδρικής κατάστασης παρακολουθώντας:

- τις σφύξεις, την αρτηριακή πίεση, τον χρόνο επαναπλήρωσης των τριχοειδών και τη φλεβική πίεση στις σφαγίτιδες,
- την παρουσία πνευμονικού ή περιφερικού οιδήματος και
- την ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης.

Η *κλινική παρακολούθηση* θα πρέπει να περιλαμβάνει τον NEWS, τα διαγράμματα υγρών και τη μεταβολή του σωματικού βάρους.

Οι *εργαστηριακές εξετάσεις* πρέπει να περιλαμβάνουν την ουρία, την κρεατινίνη και τους ηλεκτρολύτες.

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών για έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους λόγους.

**Βήμα 2: Αναζωογόνηση υγρών (fluid resuscitation)** Απαιτείται επείγουσα αναζωογόνηση (χορήγηση υγρών) για την αποκατάσταση της κυκλοφορίας του αίματος στα ζωτικά όργανα, μετά από απώλεια ενδαγγειακού όγκου λόγω αιμορραγίας, απώλειας πλάσματος ή υπερβολικής απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών, συνήθως από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) ή σοβαρών εσωτερικών απωλειών, όπως ανακατανομή υγρών στη σήψη.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προσπαθεί να αντιροπήσει τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, δίνοντας προτεραιότητα στη ροή αίματος στα ζωτικά όργανα. Ο καρδιακός ρυθμός είναι συνήθως αυξημένος και η περιφερική αγγειοσύσπαση αυξάνει, ενώ ο συνολικός δραστικός όγκος κυκλοφορίας μειώνεται, λόγω της αντιροπυστικής αγγειοσύσπασης. Η ταχυκαρδία και η μειωμένη περιφερική αιμάτωση ακολουθούνται από σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, όταν έχει χαθεί πάνω από 30-40% του ενδαγγειακού όγκου. Οι μεταβολές είναι επομένως εμφανείς με ταχυκαρδία και μειωμένη περιφερική αιμάτωση και καθώς το έλλειμμα όγκου αυξάνεται, μία ολοένα και πιο έντονη μείωση της αρτηριακής πίεσης με δυσλειτουργία των περισσότερων συστημάτων οργάνων. Η κατάρριψη του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλεί διέγερση, σύγχυση ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, η νεφρική υπο-αιμάτωση προκαλεί ολιγουρία, ενώ η γενική υποάρδευση των ιστών προκαλεί οξέωση με αντιροπυστική ταχύπνοια.

Ο όρος καταπληξία ορίζεται ως μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση με γενικευμένη κακή κατανομή ροής αίματος, που προκαλεί αδυναμία παροχής και/ή χρήσης κατάλληλων ποσοτήτων οξυγόνου, οδηγώντας σε υποξία των ιστών. Η παρουσία δύο ή περισσότερων από τα παρακάτω είναι πιθανά-

νό να υποδηλώνει καταπληξία:

- καρδιακός ρυθμός αυξημένος (>20 σφύξεις/min πάνω από την φυσιολογική τους τιμή),
- συστολική αρτηριακή πίεση κατά 20 mmHg μικρότερη από την φυσιολογική του,
- χρόνος επαναπλήρωσης τριχοειδών >2 sec,
- αριθμός αναπνοών >20/min,
- παραγόμενα ούρα <0,3 ml/kgΣΒ/ώρα και
- μεταβολική οξέωση με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα και φλεβικός κορεσμός οξυγόνου<70%.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην ικανότητα των ασθενών να αντιρροπήσουν την απώλεια υγρών. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σημαντικές συν-νοσηρότητες και εκείνοι που λαμβάνουν καρδιαγγειακά φάρμακα, μπορεί να αδυνατούν να αντιρροπήσουν τη διαταραχή της υδρικής ισορροπίας με σχετικά μικρότερη απώλεια υγρών. Αντίθετα, νεαρότεροι ασθενείς αντιρροπούν πολύ μεγαλύτερη απώλεια ενδαγγειακού όγκου και η συστολική αρτηριακή πίεσή τους μπορεί να διατηρηθεί μέχρις ότου προκληθεί σοβαρή καταπληξία.

Η θεραπεία της καταπληξίας απαιτεί επείγουσα ενδοφλέβια χορήγηση υγρών για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και της αιμάτωσης των οργάνων. Μπορεί επίσης να χρειαστούν και άλλα άμεσα μέτρα, όπως χορήγηση οξυγόνου με υψηλές ροές ή ινóτροπων και ειδικών μέτρων για τη θεραπεία της αρχικής αιτίας της υπογκαιμίας. Αν και είναι σημαντικό να δοθεί επαρκής ποσότητα υγρών για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, είναι σημαντικό να αποφεύγεται η υπερφόρτωση υγρών και ηλεκτρολυτών. Η παρακολούθηση του ενδαγγειακού όγκου είναι σχετικά εύκολη, αλλά αυτό είναι πολύ πιο δύσκολο για το ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Η ποσότητα υγρών που απαιτείται για την ανάνηψη είναι εξαιρετικά μεταβλητή και χρειάζεται συχνή επανεκτίμηση<sup>(19,31)</sup>.

**Βήμα 3: Συντήρηση ρουτίνας (routine maintenance)** Η ενδοφλέβια θεραπεία με υγρά για συντήρηση ρουτίνας αναφέρεται στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών, σε ασθενείς που αδυνατούν να ικανοποιήσουν τις ανάγκες τους από το στόμα ή την γαστρεντερική οδό, χωρίς να παρουσιάζουν διαταραχές στο ισοζύγιο των υγρών και ηλεκτρολυτών, δηλαδή είναι ουσιαστικά ευογκαιμικά άτομα χωρίς σημαντικά ελλείμματα ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, ακόμη και όταν συνταγογραφούνται ενδοφλέβια διαλύματα για πιο περίπλοκες περιπτώσεις, εξακολουθεί να υπάρχει ανά-

γκη να λαμβάνονται υπόψη οι συνήθεις απαιτήσεις συντήρησης των ασθενών, παρέχοντας συνταγές ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, οι οποίες στη συνέχεια προσαρμόζονται, ώστε να λαμβάνουν υπόψη τα πιο πολύπλοκα προβλήματα υγρών ή ηλεκτρολυτών. Επομένως, οι εκτιμήσεις των απαιτήσεων συντήρησης ρουτίνας είναι απαραίτητες για κάθε ασθενή σε συνεχή ενδοφλέβια θεραπεία με υγρά.

Η χρήση ενδοφλέβιων υγρών για καθαρά σκοπούς συντήρησης είναι σχετικά σπάνια. Ωστόσο, συχνά κλινικά παραδείγματα αποτελούν ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή/και ασθενείς που πρέπει να μείνουν νηστικοί πριν από χειρουργική επέμβαση. Περιστασιακά, μπορεί να χρειαστούν ενδοφλέβια υγρά ασθενείς που δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση σε υγρά, λόγω σωματικής αδυναμίας, μειωμένης πνευματικής ικανότητας ή μειωμένου επιπέδου συνείδησης.

Μία ομάδα ασθενών που λαμβάνει συχνά ενδοφλέβια υγρά για συντήρηση είναι οι μετεγχειρητικοί, παρόλο που εμφανίζουν προβλήματα ανακατανομής και ελλείμματα υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ωστόσο, η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές, στην αναισθησία και στη περιεγχειρητική φροντίδα έχει μειώσει το χρονικό διάστημα που οι ασθενείς πρέπει να παραμείνουν νηστικοί και έτσι ακόμη και μετά από μεγάλες κοιλιακές επεμβάσεις η λειτουργία του ΓΕΣ επανέρχεται γρήγορα. Η έγκαιρη μετεγχειρητική λήψη υγρών από το στόμα είναι συχνά δυνατή και η απουσία εντερικών ήχων δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα. Γενικά, οι ρινογαστρικοί καθετήρες ενδείκνυνται μόνο για παροχέτευση υγρών σε παρουσία ειλεού ή γαστρικής δυσλειτουργίας, όπως σε καθυστερημένη γαστρική κένωση μετά από χειρουργική επέμβαση στο πάγκρεας.

Ο στόχος της παροχής υγρών συντήρησης ρουτίνας είναι η παροχή επαρκών υγρών και ηλεκτρολυτών για την κάλυψη άδηλων απωλειών (500-1.000 ml), η διατήρηση φυσιολογικής της υδρικής κατάστασης του οργανισμού και η αποβολή των άχρηστων προϊόντων (500-1.500 ml). Η παροχή τακτικής συντήρησης πρέπει να είναι σχεδόν πάντοτε ένα βραχυπρόθεσμο μέτρο, δεδομένου ότι η ακατάλληλη θεραπεία ενέχει τον κίνδυνο της υπερυδάτωσης και της διαταραχής των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, ιδιαίτερα της υπονατρίαμίας. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ημερήσιες ανάγκες ενός φυσιολογικού ενήλικα:

- 25-30 ml/kgΣΒ/24ωρο νερού,
- περίπου 1 mmol/kgΣΒ/24ωρο καλίου, νατρίου και χλωρίου και

- περίπου 50-100 gr/24ωρο γλυκόζης για τον περιορισμό της κέτωσης λόγω νηστείας.

**Βήμα 4: Αποκατάσταση και ανακατανομή** Σε ορισμένους ασθενείς δεν απαιτούνται επειγόντως ενδοφλέβια υγρά για την αντιμετώπιση απωλειών από το ενδοαγγειακό ή και άλλα διαμερίσματα υγρών, αλλά εξακολουθούν να απαιτούνται για τη διόρθωση των υφιστάμενων ελλειμμάτων ύδατος ή/και ηλεκτρολυτών ή των συνεχιζόμενων εξωτερικών απωλειών. Αυτές οι απώλειες είναι συνήθως από τον γαστρεντερικό σωλήνα, λ.χ. ειλεοστομία, συρίγγια ή το ουροποιητικό σύστημα. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν αυξημένες και ασυνήθεις απώλειες σε ασθενείς με πυρετό και εγκαύματα. Ορισμένες φορές τα ελλείμματα αυτά αναπλήχθηκαν αργά, με αντίστοιχες αντιρροπτικές προσαρμογές των κυττάρων και η νέα κατανομή των υγρών πρέπει να ληφθεί υπόψη σε μεταγενέστερα σχήματα υποκατάστασης, όπως, προσεκτική, αργή αποκατάσταση της χρόνιας υπονατρίαμίας.

Εκτός από τις έκδηλες (εμφανείς) απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών, ορισμένοι νοσοκομειακοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική εσωτερική ανακατανομή υγρών. Αυτός ο τύπος προβλήματος παρατηρείται ιδιαίτερα σ' εκείνους που είναι σηπτικοί, βαριά πάσχοντες, μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση ή σ' εκείνους με σοβαρή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική συννοσηρότητα. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν οίδημα από περίσσεια νατρίου και ύδατος που συγκεντρώνεται στα ημιθωράκια και την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Σε γενικές γραμμές, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών που παρέχονται για αποκατάσταση θα πρέπει να αποσκοπεί στην κάλυψη των επιπλέον αναγκών σε υγρά και ηλεκτρολύτες, καθώς και των αναγκών συντήρησης, έτσι ώστε η ομοιοστασία να αποκαθίσταται και να διατηρείται. Ως συνήθως, όλες οι πηγές πρόσληψης υγρών και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όπως πρόσληψη από το στόμα, παροχετεύσεις εντερικού σωλήνα και υγρά που χορηγούνται με φάρμακα κατά τον προσδιορισμό της συνταγογράφησης ενδοφλέβιων υγρών.

Αν και είναι ορισμένες φορές δυνατή η ακριβής μέτρηση, τόσο του όγκου, όσο και του περιεχομένου των ηλεκτρολυτών στις ασυνήθεις απώλειες, λ.χ. σε αυξημένη απώλεια ούρων, συχνά είναι δυνατή μόνο η εκτίμησή τους. Δεδομένου ότι οι εκτιμήσεις αυτές μπορεί να περικλείουν μεγάλα λάθη, απαιτείται ιδιαίτερα στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

**Βήμα 5: Επανεκτίμηση** Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ενδοφλέβια υγρά για ανάνηψη, θα πρέπει να επαναξιολογούνται χρησιμοποιώντας την προ-

σέγγιση ABCDE (αεραγωγός, αναπνοή, κυκλοφορία, αναπηρία, έκθεση), παρακολουθώντας συνεχώς το ρυθμό των αναπνοών, τον καρδιακό παλμό, την αρτηριακή πίεση, τη διάχυση του οξυγόνου και να προσδιορίζονται τα επίπεδα των γαλακτικών στο φλεβικό αίμα, το αρτηριακό pH και η περισσεια βάσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την εξειδικευμένη υποστήριξη ζωής (Advanced Life Support, ALS)<sup>(32)</sup>.

Πολύ σημαντικό στην επανεκτίμηση αποτελεί το γεγονός ότι οι γιατροί, ακόμη και το νοσηλευτικό προσωπικό, που εμπλέκονται στη θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις επιπλοκές και τα κλινικά σημεία που μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών. Στην εικόνα 7 συνοψίζονται οι κυριότερες επιπλοκές που εμφανίζονται από την κακή διαχείριση των ενδοφλέβιων υγρών στο νοσοκομείο.

Επιπλοκές	Σημεία και συμπτώματα	Χρονική έναρξη
<b>Υπογαϊμία</b>	Σημεία αφυδάτωσης Χαμηλός όγκος ούρων Βιοχημικοί δείκτες (αύξηση >50% ουρίας/κρεατινίνης χωρίς άλλη αιτία)	Πριν ή κατά τη διάρκεια χορήγησης
<b>Πνευμονικό οίδημα</b>	Δύσπνοια, υγροί ρόγχοι, χαμηλός κορεσμός οξυγόνου, εφίδρωση, ακτινολογικά ευρήματα	Κατά τη διάρκεια της χορήγησης ή σε 6 ώρες από τη διακοπή τους
<b>Υπονατρίαμια</b>	Na <sup>+</sup> ορού <135 mmol/L Αποκλεισμός άλλης αιτίας	Κατά τη διάρκεια χορήγησης ή σε 24 ώρες από τη διακοπή τους
<b>Υπερνατρίαμια</b>	Na <sup>+</sup> ορού >155 mmol/l Χορηγούμενα ενδοφλέβια υγρά Αποκλεισμός άλλης αιτίας	Κατά τη διάρκεια χορήγησης ή σε 24 ώρες από τη διακοπή τους
<b>Περιφερικό οίδημα</b>	Οίδημα κάτω άκρων ή σφυο-ιερής χώρας Αποκλεισμός άλλης αιτίας (καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο)	Κατά τη διάρκεια χορήγησης ή σε 24 ώρες από τη διακοπή τους
<b>Υπερκαλιαιμία</b>	K <sup>+</sup> ορού >5,5 mmol/L Αποκλεισμός άλλης αιτίας	Κατά τη διάρκεια χορήγησης ή σε 24 ώρες από τη διακοπή τους
<b>Υποκαλιαιμία</b>	K <sup>+</sup> ορού <3 mmol/L Αποκλεισμός άλλης αιτίας (διουρητικά, σύνδρομο επανασίτισης)	Κατά τη διάρκεια χορήγησης ή σε 24 ώρες από τη διακοπή τους

**Εικόνα 7.** Επιπλοκές από την κακή διαχείριση των ενδοφλέβιων υγρών

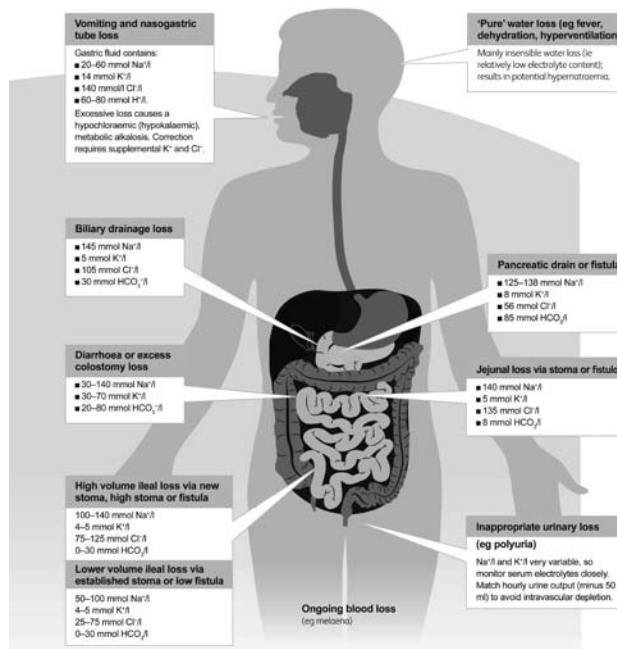
Όλοι οι ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν ενδοφλέβια υγρά χρειάζονται τακτική παρακολούθηση. Αυτό θα πρέπει αρχικά να περιλαμβάνει τουλάχιστον καθημερινές επανεκτιμήσεις της υδρικής κατάστασης, των εργαστηριακών (ουρία, κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες), των διαγραμμάτων του ισοζυγίου υγρών και προσδιορισμό του σωματικού βάρους.



Εάν οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια υγρά που περιείχαν συγκεντρώσεις χλωριούχου άλατος μεγαλύτερες από 120 mmol/L, χλωριούχο νάτριο 0,9% θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά η συγκέντρωση χλωρίου στον ορό. Η παρακολούθηση της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με γαστρεντερικές απώλειες μεγάλου όγκου. Η μειωμένη αποβολή του νατρίου (μικρότερη από 30 mmol/L) μπορεί να υποδηλώνει τη συνολική μείωση του ολικού νατρίου του οργανισμού, ακόμη κι αν τα επίπεδα στο πλάσμα είναι φυσιολογικά. Ωστόσο, οι τιμές νατρίου μπορεί να είναι παραπλανητικές παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας ή διουρητικής αγωγής.

### 3. Παθολογικές καταστάσεις

Καταστάσεις που παρουσιάζουν διαταραχές, τόσο στην πρόσληψη, όσο και στην αποβολή ύδατος οδηγούν σε απώλεια άλλοτε άλλης αναλογίας ύδατος και ηλεκτρολυτών του οργανισμού. Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια να παρουσιαστούν οι απώλειες ομαδοποιημένα με βάση την εικόνα 8.



**Εικόνα 8:** Συγκεντρώσεις ύδατος και ηλεκτρολυτών που χάνονται σε παθολογικές καταστάσεις

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με τη μειωμένη πρόσληψη ύδατος και τροφής πιο ευάλωτες είναι η ομάδα των ηλικιωμένων, των νοητικά αναπήρων και των παιδιών που για λόγους κινητικούς ή διανοητικούς δεν έχουν πρόσβαση στο νερό, με αποτέλεσμα να μην αναπληρώνουν τις καθημερινές απώλειες και σταδιακά να χάνουν περισσότερα υπότονα υγρά (ύδωρ>ηλεκτρολύτες) που οδηγούν σε αφυδάτωση. Στις καταστάσεις φλεγμονής που συνυπάρχει πυρετική κίνηση και υπέρπνοια παρουσιάζονται κυρίως απώλειες υπότονων υγρών (ύδωρ>ηλεκτρολύτες) και οδηγούν σε αφυδάτωση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 9.

	Τονικότητα υγρών	Κλινικά ευρήματα	Εργαστηριακά ευρήματα	Θεραπεία
Πυρετός, υπέρπνοια, Στέρηση ύδατος	Υπότονα	Βαθουλωμένα μάτια, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup>	D/W

**Εικόνα 9.** Σημεία και συμπτώματα απωλειών καθαρού ύδατος

Σε καταστάσεις που παρουσιάζονται απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ), η τονικότητα των υγρών που χάνεται εξαρτάται από το επίπεδο των απωλειών, που οδηγούν τελικά, τόσο σε εξωκυτάρια, όσο και σε ενδοκυτάρια αφυδάτωση, μιας και ο ΓΕΣ διαχειρίζεται μεγάλες ποσότητες ύδατος καθημερινά (10-12 L). Για παράδειγμα, γαστρικά υγρά είναι υπότονα και όξινα (σε εμέτους ή παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα), τα χολικά υγρά ισότονα (σε χολοστομίες ή φλεγμονές ή εμέτους) και τα παγκρεατικά υγρά υπότονα και αλκαλικά (σε εμέτους ή φλεγμονές). Το λεπτό έντερο κυρίως ισότονα υγρά (σε ειλεοστομίες ή διάρροιες), ενώ το παχύ έντερο συνήθως υπότονα υγρά με σημαντικές ποσότητες διπτανθρακικών (σε διάρροιες ή κολοστομίες), όπως φαίνονται στην Εικόνα 10.

	Τονικότητα υγρών	Κλινικά ευρήματα	Εργαστηριακά ευρήματα	Θεραπεία
Έμετοι, Ρινογαστρικές παροχετεύσεις	Υπότονα	Βαθουλωμένα μάτια, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup>	D/W
Απώλειες χολικών υγρών (φλεγμονή, στομίες)	Ισότονα	Ταχύπνοια, ταχυκαρδία, ψυχρά άκρα, χαμηλή ΑΠ, καθυστερημένη επαναπλήρωση τριχοειδών >2 min, νηματοειδής σφυγμός	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup> , ↑ουρικό οξύ, ↑γαλακτικά, ↓ όγκου ούρων	N/S
Απώλειες παγκρεατικών υγρών (φλεγμονή, στομίες)	Υπότονα	Βαθουλωμένα μάτια, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup>	D/W
Απώλειες λεπτού εντέρου (φλεγμονή, στομίες)	Ισότονα	Ταχύπνοια, ταχυκαρδία, ψυχρά άκρα, χαμηλή ΑΠ, καθυστερημένη επαναπλήρωση τριχοειδών >2 min, νηματοειδής σφυγμός	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup> , ↑ουρικό οξύ, ↑γαλακτικά, ↓ όγκου ούρων	N/S
Απώλειες παχέος εντέρου (φλεγμονή, στομίες)	Υπότονα	Βαθουλωμένα μάτια, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup>	D/W

**Εικόνα 10.** Σημεία και συμπτώματα απωλειών από ΓΕΣ (ΑΠ=αρτηριακή πίεση)

Σε καταστάσεις φλεγμονής ή κακοήθειας ή διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, ο οργανισμός παρουσιάζει αυξημένο κυτταρικό καταβολισμό που οδηγούν σε αυξημένες απώλειες ισότονων υγρών (ύδωρ = ηλεκτρολύτες). Επίσης σε καταστάσεις απώλειας της συνέχειας του δέρματος χάνονται μεγάλες ποσότητες ύδατος (ύδωρ>ηλεκτρολύτες), όπως φαίνονται στην Εικόνα 11.

	Τονικότητα υγρών	Κλινικά ευρήματα	Εργαστηριακά ευρήματα	Θεραπεία
Κακοήθειες, διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων, εγκύματα	Υπότονα	Βαθουλωμένα μάτια, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων	↑ουρία, ↑κρεατινίνη, ↑Na <sup>+</sup>	D/W

**Εικόνα 11.** Σημεία και συμπτώματα

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι πολύ συχνά, είτε λόγω ραγδαίας εξέλιξης της νόσου, είτε λόγω καθυστερημένης διάγνωσης, οι ασθενείς να εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα, τόσο ενδοκυττάριας αφυδάτωσης όσο και υπογκαιμίας. Τότε η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών θα πρέπει να αποκαταστήσει και τα δύο είδη ελλειμμάτων.

#### 4. Σύνοψη

Η απόφαση για τη βέλτιστη ποσότητα, σύνθεση και ρυθμό χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών για την αντιμετώπιση των συχνά πολύπλοκων αναγκών είναι εγγενώς δύσκολη, ωστόσο η αξιολόγηση, η συνταγογράφηση και η παρακολούθησή τους πολλές φορές γίνεται όχι μόνο από ιατρικό, αλλά και από παραϊατρικό προσωπικό, που μπορεί να μην διαθέτει σχετική κατάρτιση<sup>(2,8,33,34,35)</sup>. Ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν ότι η κακή διαχείριση των ενδοφλέβιων υγρών σχετίζεται συχνά με αρνητικές επιπτώσεις για τους ασθενείς, όπως αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και αύξηση του κόστους νοσηλείας<sup>(4,36,37,38,39)</sup>.

Υπάρχει λοιπόν μία σαφής ανάγκη καθοδήγησης σχετικά με την συνταγογράφηση ενδοφλέβιων υγρών που εφαρμόζεται, αλλά δεδομένου ότι οι περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει στενά κλινικά ερωτήματα σε ειδικά τμήματα ενός νοσοκομείου, όπως στις μονάδες εντατικής θεραπείας και στις χειρουργικές αίθουσες, πολλές συστάσεις για γενικότερη χρήση πρέπει να βασίζονται σε βασικές αρχές. Όλοι οι γιατροί που συμμετέχουν στη συνταγογράφηση και τη χορήγηση υγρών πρέπει να κατανοήσουν αυτές τις αρχές, εάν θέλουν να συνταγογραφήσουν και να διαχειριστούν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Οι κλινικές εκτιμήσεις γύρω από τα παραπάνω βήματα μπορεί να είναι σύνθετες και έτσι οι αποφάσεις πρέπει να στηρίζονται στην προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών. Ωστόσο, οι κλινικές αρχές στις οποίες βασίζονται αυτές οι αποφάσεις μπορούν να προσεγγιστούν ως μία σειρά ερωτήσεων<sup>(10)</sup>:

*Ο ασθενής μου χρειάζεται ενδοφλέβια ανάνηψη;*

- αυτό είναι το πρώτο ερώτημα, δεδομένου ότι η επείγουσα θεραπευτική αγωγή είναι ένα κρίσιμο στοιχείο στη διαχείριση των ασθενών με καταπληξία.

*Μπορεί ο ασθενής μου να ανταποκριθεί στις ανάγκες σε υγρά και ηλεκτρολύτες μέσω της στοματικής ή εντερικής οδού;*

- πρέπει να αποφεύγεται η περιττή χρήση ενδοφλέβιων υγρών. Να δίδονται όταν χρειάζονται και θα πρέπει να διακόπτονται το συντομότερο δυνατό.

*Ποια είναι η τρέχουσα κατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών του ασθενούς μου;*

- η αξιολόγηση πρέπει να στηρίζεται σ' ένα καλό ιστορικό και μία καλή κλινική εξέταση, μαζί με τα αποτελέσματα της κλινικής παρακολούθησης (λ.χ. NEWS, ισοζύγιο υγρών και σωματικού βάρους) και των εργαστηριακών,

*Ποιες είναι οι συνήθεις ανάγκες συντήρησης του ασθενούς μου για υγρά και ηλεκτρολύτες;*

- ο μέσος άνθρωπος απαιτεί 25-30 ml/kgΣΒ νερού/24ωρο και περίπου 1 mmol/kgΣΒ Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup>

*Έχει ο ασθενής μου ελλείμματα υγρών ή ηλεκτρολυτών ή μη φυσιολογικές συνεχιζόμενες απώλειες;*

- στη συνταγογράφηση των ενδοφλέβιων υγρών θα πρέπει να προστίθενται ύδωρ ή/και ηλεκτρολύτες για τη διόρθωση οποιονδήποτε ελλειμμάτων ή για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών συνεχιζόμενων απωλειών και

*Έχει ο ασθενής μου προβλήματα με εσωτερική ανακατανομή υγρών ή άλλες σημαντικές συννοσηρότητες;*

- η συνταγογράφηση πρέπει να αποσκοπεί στην αντιμετώπιση, τόσο συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων, όσο και στα πιο περίπλοκα προβλήματα κατανομής υγρών που προκαλούνται από ανεπάρκεια οργάνου ή συστήματος ή/και υποσιτισμό.

Η εξέταση όλων των παραπάνω ερωτήσεων επιτρέπει εκτιμήσεις του συνολικού όγκου των ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών που πρέπει να δίδονται πριν αποφασιστεί ο καλύτερος ρυθμός με τον οποίο θα χορηγηθούν αυτά. Συχνά, ο ρυθμός αυτός πρέπει να είναι αργός, ώστε να μην υπερφορτώνεται η κυκλοφορία ή να προκαλούνται οξεία προβλήματα ηλεκτρολυτών, εφόσον απαιτείται χρόνος για να εμφανιστούν φυσιολογικές εξισορροπήσεις μεταξύ των διαμερισμάτων. Στη συνέχεια, μπορεί να επιλέγεται το καλύτερο ενδοφλέβιο διάλυμα για θεραπεία, αφού λαμβάνεται υπόψη η πρόσληψη υγρών και ηλεκτρολυτών από άλλες πηγές, όπως οποιαδήποτε τροφή και ποτά, παροχές διαμέσου του γαστρεντερικού σωλήνα και άλλες ενδοφλέβιες θεραπείες, όπως αίμα ή προϊόντα αίματος ή ενδοφλέβια φάρμακα που χορηγούνται διαλυμένα σε μεγάλους όγκους, αρκετές φορές την ημέρα.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Simpson J, Rowlands BJ, Allison SP. Problems with solutions: Drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 125-130.
2. Ferenczi E, Datta SSJ, Chopada A. Intravenous fluid administration in elderly patients at a London hospital: A two-part audit encompassing ward-based fluid monitoring and prescribing practice by doctors. *Int J Surg* 2007; 5(6): 408-412.
3. Walsh SR, Cook EJ, Bentley R, et al. Perioperative fluid management: Prospective audit. *Int J Clin Pract* 2008; 62(3): 492-497.
4. Μαυροματίδης Κ, Πασαδάκης Μ. Διαταραχές υγρών-ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, Εκδόσεις Ροτόντα, Αλεξανδρούπολη, 2015.
5. Lobo DN. Sir David Cuthbertson Medal Lecture Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 453-466.
6. Wolf MB. Whole body acid-base and fluid-electrolyte balance: a mathematical model. *AJP Ren Physiol* 2013; 305(8): F1118-F1131.
7. Tindall SF, Clark RG. The influence of high and low sodium intakes on postoperative antidiuresis. *Br J Surg* 1981; 68(9): 639-644.
8. Powell-Tuck J, Gosling P, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients GIFTASUP. *Jics*

2009; 10(1): 13-15.

9. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1(8432): 781-784.

10. Excellence NI for Health and C. Intravenous fluid therapy: Intravenous fluid therapy in Adults in hospital [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2013. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=25340240&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/9B09F301-3354-4612-A3E1-8912E28AF132>.

11. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.

12. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev* 2011; 11.

13. Awad S, Dharmavaram S, Wearn CS, Dube MG, Lobo DN. Effects of an intraoperative infusion of 4 succinylated gelatine (Gelofusine®) and 6 hydroxyethyl starch (Voluven®) on blood volume. *Br J Anaesth* 2012; 109(2): 168-176.

14. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39(2): 386-391.

15. Allison SP, Lobo DN, Stanga Z. The treatment of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001; 20(3): 275-279.

16. Allison S. Fluid, electrolytes and nutrition. In: *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 2004; p.p. 573-578.

17. Cherpanath TG V, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneweld a BJ. Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Heart J* 2013; 21(12): 530-536.

18. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci* 2003; 104: 17-24.

19. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte?? 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256(1): 18-24.

20. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010; 38(2): 464-470.

21. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

22. Bellomo R, McEvoy S, Kai Lo S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: Analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *Br Med J* 2006; 333(7577): 1044-1046.

23. Grocott MPW, Hamilton MA. Resuscitation fluids. Vol. 82, *Vox Sanguinis*. 2002 p.p. 1-8.

24. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; issue 16).

25. Ingram GS. The lessons of the National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths. In: *Bailliere's Best Practice in Clinical Anaesthesiology* 1999 p.p. 257-266.

26. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350: 2247-2256.

27. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350: 2247-2256.

28. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; issue 3.

29. Ma J, Pendharkar SA, O'Grady G, Windsor JA, Petrov MS. Effect of nasogastric tube feeding vs nil per os on dysmotility in acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2016; 31(1): 99-104.

30. Physicians RC of. National Early Warning Score (NEWS). Stand Assess acute-illness Sev NHS [Internet]. 2012;47. Available from: <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/national-early-warning-score-standardising-assessment-acute-illness-severity-nhs.pdf>.



31. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005; 100(5): 1518-1524.
32. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81(10): 1305-1352.
33. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Peri-operative fluid and electrolyte management: A survey of consultant surgeons in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(3): 156-160.
34. Powell AGMT, Paterson-Brown S. Safety through education: FY1 doctors still poor in prescribing intravenous fluids. *BMJ* 2011; 342.d2741. doi: 10.1136/bmj.d2741.
35. Rooker JC, Gorard DA. Errors of intravenous fluid infusion rates in medical inpatients. *Clin Med J R Coll Physicians London* 2007; 7(5): 482-485.
36. Walsh SR, Walsh CJ. Intravenous fluid-associated morbidity in postoperative patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87(2): 126-130.
37. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract* 1997; 51(2): 82-84.
38. Parish C. 1999 report into perioperative deaths: extremes of age. *Nurs Stand* 2000; 14(17): 31.
39. Herrod PJJ, Awad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: Is there room for improvement? *World J Surg* 2010; 34(3): 495-499.
40. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: Pathogenesis and literature review. *Chest* 1999; 115(5): 1371-1377.

## Ερωτήσεις

1. Όλα τα ενδοφλέβια υγρά έχουν την ίδια επίδραση στον οργανισμό;
  - α) Σωστό;
  - β) Λάθος;
2. Η ώσμωση είναι η κίνηση ύδατος από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης μορίων και/ή ηλεκτρολυτών σε μία περιοχή που περιέχει

**μικρότερη συγκέντρωση μορίων και/ή ηλεκτρολυτών:**

- α) Σωστό;
- β) Λάθος;

**3. Ποιο από τα παρακάτω περιγράφει καλύτερα ένα υπέρτονο διάλυμα:**

- α) Συγκέντρωση μεγαλύτερη από το πλάσμα;
- β) Συγκέντρωση χαμηλότερη από το πλάσμα;
- γ) Περιέχει λιγότερους ηλεκτρολύτες από το πλάσμα;
- δ) Περιέχει περισσότερους κρυστάλλους οξυγόνου από το πλάσμα;

**4. Η τονικότητα ενός ενδοφλέβιου διαλύματος περιγράφει:**

- α) Την ποσότητα οξυγόνου που μπορεί να μεταφέρει στα κύτταρα;
- β) Τον τύπο του ύδατος που περιέχεται στο διάλυμα;
- γ) Τη συγκέντρωση του διαλύματος σε σύγκριση με το πλάσμα;
- δ) Την ποσότητα αίματος που περιέχεται στο διάλυμα;

**5. Χορηγείτε ενδοφλέβιο διάλυμα που περιέχει μεγάλες πρωτεΐνες και μόρια. Ως εκ τούτου, ποια κατηγορία ενδοφλέβιου διαλύματος επιλέγεται για τη διαχείριση;**

- α) Υπέρτονο κρυσταλλοειδές;
- β) Κρυσταλλοειδές;
- γ) Κολλοειδές;
- δ) Υπότονο κρυσταλλοειδές;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. β
- 3. α
- 4. γ
- 5. γ

Κλινικό φροντιστήριο: **Φυσιολογία νατρίου και ύδατος -  
Υπο- και υπερ-νατρία**

Εισηγητής: **Κ. Μαυροματίδης**

# Φυσιολογία νατρίου και ύδατος - Υπο- και υπερ-νατριάιμία

**Κώστας Μαυροματίδης,**

Συντονιστής Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος Κομοτηνής

## Περιεχόμενα

1. Ισοζύγιο ύδατος
2. Υπονατριάιμία
  - 2.1. Ταξινόμηση υπονατριάιμίας
  - 2.2. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα
  - 2.3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση
  - 2.4. Θεραπεία
  - 2.5. Πρόγνωση
  - 2.6. Πρόληψη
3. Υπερνατριάιμία
  - 3.1. Εισαγωγή
  - 3.2. Αίτια
  - 3.3. Συχνότητα - Ταξινόμηση
  - 3.4. Κλινική Εικόνα
  - 3.5. Διάγνωση - Διαφορική Διάγνωση
  - 3.6. Θεραπεία
  - 3.7. Πρόγνωση
4. Βιβλιογραφία

## **Κύρια σημεία**

- Φυσιολογικά για να διατηρείται το ισοζύγιο του  $H_2O$  πρέπει να προσλαμβάνεται ποσότητα  $H_2O$  30-40 ml/kg σωματικού βάρους
- Τα προσλαμβανόμενα υγρά πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία με τα αποβαλλόμενα
- Αν οι απώλειες είναι μεγαλύτερες από τις προσλήψεις το αποτέλεσμα είναι η υπογκαιμία
- Το ισοζύγιο του  $H_2O$  ελέγχεται από τους ίδιους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την διατήρηση της τονικότητας του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΥ)
- Η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων επηρεάζεται και από την παρουσία ή μη αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)
- Οι μεταβολές της διέγερσης της δίψας και της έκκρισης ADH συμβαίνουν ανεξάρτητα η μία της άλλης
- Επί παρουσίας ADH το επιθήλιο των αθροιστικών σωληναρίων καθίσταται διαπερατό για το  $H_2O$ , με αποτέλεσμα την ελάττωση της απέκκρισης  $H_2O$

## 1. Ισοζύγιο ύδατος

Ο οργανισμός αποτελείται σε ένα μεγάλο ποσοστό από  $H_2O$ . Το  $H_2O$  μετακινείται ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, με βάση την υπάρχουσα ωσμωτική κλίση (διαφορά ωσμωτικής πίεσης μεταξύ των χώρων του), έτσι ώστε με τη μετακίνηση αυτή να επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ όλων των χώρων και φυσικά ίδια ωσμωτική πίεση παντού.

Βεβαίως μετακινήσεις  $H_2O$  συμβαίνουν και εξαιτίας της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ), δηλαδή αυτής που ασκείται από τα λευκώματα, κυρίως δε της λευκωματίνης, η οποία στην ουσία ρυθμίζει την μετακίνηση  $H_2O$  μεταξύ ενδαγγειακού και διαμέσου χώρου.

Το ισοζύγιο του  $H_2O$  διατηρείται με την εξισορρόπηση των αποβαλλόμενων υγρών με τα προσλαμβανόμενα. Στην πρόσληψη περιλαμβάνονται:

- τα διάφορα υγρά που καταναλώνει ο άνθρωπος όπως το νερό, οι χυμοί, οι σούπες, τα οποία ποικίλλουν σε ποσότητα από 500 ml μέχρι πολλά λίτρα το 24ωρο,
- το νερό που περιέχουν διάφορες στερεές τροφές και
- το ενδογενώς παραγόμενο ύδωρ από το μεταβολισμό (οξειδωση) των ενεργειακών ουσιών, υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών (περίπου 300 ml/24ωρο ή 5 ml/kg σωματικού βάρους). Έτσι από την οξειδωση 1 gr λίπους προκύπτει 1 ml  $H_2O$ , ενώ από 1 gr υδατανθράκων και λευκώματος προκύπτουν περίπου 0,5 και 0,4 ml  $H_2O$ , αντίστοιχα.

Φυσιολογικά για να διατηρείται το ισοζύγιο του  $H_2O$  πρέπει να προσλαμβάνεται ποσότητα  $H_2O$  30-40 ml/kg σωματικού βάρους, το οποίο μαζί με εκείνο που παράγεται από το μεταβολισμό των τροφών αποτελούν τα προσλαμβανόμενα. Οι ημερήσιες ανάγκες αυξάνονται σε έντονη εφίδρωση, σε πυρετό (αύξηση κατά 15% για κάθε βαθμό  $^{\circ}C$  πάνω από  $37^{\circ}$ ), σε υπεραερισμό και σε συνθήκες αυξημένης θερμοκρασίας και μειωμένης υγρασίας του περιβάλλοντος.

Τα προσλαμβανόμενα υγρά πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία με τα αποβαλλόμενα. Η αποβολή του  $H_2O$  από τον οργανισμό γίνεται:

- με τα ούρα, ο όγκος των οποίων είναι περίπου 1.500 ml/24ωρο,
- με τον ιδρώτα, του οποίου η παραγόμενη ποσότητα ποικίλλει από 500 ml/24ωρο μέχρι αρκετά λίτρα,
- με την αναπνοή μέσω του εκπνεόμενου αέρα, ο οποίος περιέχει πε-

ρίπου 500 ml H<sub>2</sub>O το 24ωρο και

- με τα κόπρανα όπου η απώλεια είναι περίπου 100 ml/24ωρο. Οι ημερήσιες απαιτήσεις του ενήλικα είναι κατά μέσο όρο 800-1.000 ml και είναι απαραίτητες για να αντισταθμίσουν τις υποχρεωτικές απώλειες, οι οποίες περιλαμβάνουν:
- την παραγωγή περίπου 500 ml ούρων ημερησίως, ποσότητα απαραίτητη για τη νεφρική αποβολή των προϊόντων του μεταβολισμού σε συνήθεις συνθήκες διατροφής (περίπου 600 mOsm), με τη μέγιστη συμπύκνωση (1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) και
- την απώλεια H<sub>2</sub>O από το δέρμα (άδηλη αναπνοή) και τους πνεύμονες, η οποία αντιστοιχεί περίπου σε 500 ml/24ωρο (ή 12 ml/kg σωματικού βάρους).

Αν οι απώλειες είναι μεγαλύτερες από τις προσλήψεις το αποτέλεσμα είναι η αφυδάτωση. Την απώλεια H<sub>2</sub>O συνοδεύει συνήθως και απώλεια ηλεκτρολυτών (κυρίως Na<sup>+</sup>), η οποία ποικίλλει ανάλογα με την περιεκτικότητα των εκκρίσεων σε ηλεκτρολύτες, οπότε στις περιπτώσεις αυτές προκύπτει η υπογκαιμία.

Επίσης είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπερυδάτωση με αύξηση του H<sub>2</sub>O του οργανισμού και υπερογκαιμία. Συνήθεις καταστάσεις αποτελούν η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση του ήπατος και το νεφρωσικό σύνδρομο, στις οποίες παρατηρείται κατακράτηση Na<sup>+</sup> και H<sub>2</sub>O, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδήματος.

Το ισοζύγιο του H<sub>2</sub>O ελέγχεται από τους ίδιους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση της τονικότητας του εξωκυττάριου υγρού (EΞΥ). Αυτοί είναι:

- η δράση της ADH στα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού,
- το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA) και
- το κέντρο της δίψας, το οποίο βρίσκεται στον υποθάλαμο και διεγείρεται από την αύξηση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) του πλάσματος (σε μεταβολή της >2%), είτε από την ελάττωση (διεγείρεται σε μεταβολή 10-15% του όγκου του πλάσματος).

Οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζουν την αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων με βάση την προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού, τα ωσμώλια που είναι διαθέσιμα προς αποβολή και το ισοζύγιο του H<sub>2</sub>O του οργανισμού. Σε αφυδάτωση η ποσότητα των ούρων θα είναι μειωμένη (απαιτούνται τουλάχιστον 500 ml για να αποβληθούν όλα τα ωσμώλια που

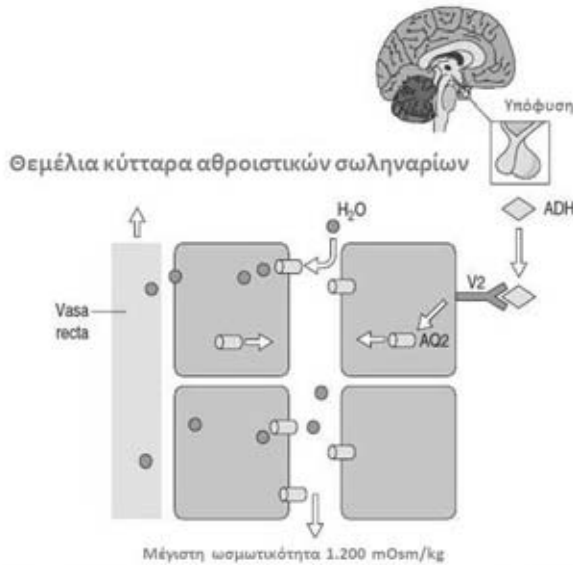
έχει προς αποβολή ένα φυσιολογικό άτομο, το οποίο σιτίζεται κανονικά [ $\sim 900-1.000$  ωσμώλια]), ενώ οι δυνατότητες αποβολής  $H_2O$  παρά το ότι είναι τεράστιες (ίσως και έως  $20-25$  L/24ωρο), μία τέτοια ποσότητα για να αποβληθεί έχει την ανάγκη και ανάλογης ποσότητας ωσμωλίων (οι νεφροί για κάθε λίτρο ούρων που αποβάλλουν χρειάζονται τουλάχιστον  $50$  ωσμώλια).

Η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων επηρεάζεται και από την παρουσία ή μη ADH. Για να λειτουργήσουν όμως οι νεφροί και να αποβάλλουν πυκνά ούρα, είναι απαραίτητο εκτός από την παρουσία ADH να είναι αυτοί φυσιολογικοί και να απαντούν στην ορμόνη αυτή, αλλά και να δημιουργείται η υπερωσμωτικότητα στο διάμεσο χώρο τους.

**Δίψα** Η δίψα αποτελεί βασικό μηχανισμό από τον οποίο εξαρτάται η προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού. Διεγείρεται σε μεταβολή της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά  $2-3\%$  ή του όγκου του πλάσματος κατά  $10-15\%$ , γεγονός που δείχνει τη μεγαλύτερη ευαισθησία του οργανισμού στη μεταβολή της ωσμωτικότητας έναντι του όγκου. Η δίψα διεγείρεται επίσης από άλλους παράγοντες, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης-II, η ξηρότητα του στόματος κ.ά.

**Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)** Παίξει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ΩΠ του πλάσματος και στην ομοιοστάση του  $H_2O$  του οργανισμού, με σημαντικότερη τη δράση στη μεταβολή της ωσμωτικότητας των ούρων.

Οι φυσιολογικές δράσεις της ADH συνδυάζονται με τη σύνδεσή της στους  $V_1$ -υποδοχείς που βρίσκονται στα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίδια) και ευθύνονται για την αγγειοσυσπαστική της δράση και τους  $V_2$ -υποδοχείς που βρίσκονται στη βασικοπλάγια μεμβράνη των αθροιστικών σωληναρίων. Η δράση στους  $V_2$ -υποδοχείς ενεργοποιεί (μέσω c-AMP) την μετακίνηση ειδικών κυστιδίων του κυτταροπλάσματος των θεμελίων κυττάρων του νεφρού, προς την ελεύθερη επιφάνεια τους (Εικ. 1). Τα κυστίδια αυτά περιέχουν την υδατοπορίνη-2, η οποία αποτελεί τα υδρικά κανάλια, μέσα από τα οποία θα περάσει το  $H_2O$ , με βάση την υπάρχουσα ωσμωτική κλίση. Σε απουσία της ADH η κορυφαία (αυλική) μεμβράνη των κυττάρων αυτών είναι αδιαπεράστη στο  $H_2O$ . Αντίθετα οι βασικοπλάγιες μεμβράνες είναι πάντοτε διαπερατές στο  $H_2O$ , εφόσον οι υδατοπορίνες-3 και -4 που περιέχουν δεν επηρεάζονται από την ADH.



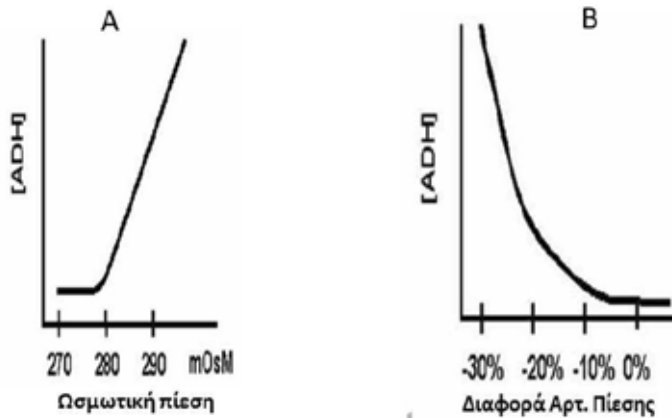
**Εικόνα 1:** Η δράση της ADH στο νεφρό (AQP2- υδατοπορίνη-2)

Έτσι όταν υπάρχει ωσμωτική κλίση μεταξύ διαμέσου χώρου του νεφρού και σωληναριακού αυλού, μετακινείται H<sub>2</sub>O προς την πυκνότερη πλευρά (που είναι ο μυελός) και επαναρροφάται από τις βασικοπλάγιες μεμβράνες, με αποτέλεσμα να αποβάλλονται πυκνά ούρα. Όταν τα επίπεδα του ενδοκυττάριου c-AMP ελαττωθούν, τα κανάλια του H<sub>2</sub>O αφαιρούνται από την κορυφαία μεμβράνη και ανασχηματίζονται οι κυτταροπλασματικές κύστες με περιεχόμενο την υδατοπορίνη-2.

Με τη δράση της ADH αποβάλλονται ωριαία 1 (0,5-2) ml ούρων ανά kg σωματικού βάρους. Φυσιολογικά δεν υπάρχει έκκριση της ADH (επίπεδα ορού=0 σε ΩΠ=282mOsm/L) (Εικ. 2A), η οποία όμως μπορεί να συμβεί εξαιτίας διέγερσης:

- των ωσμωυποδοχέν του υποθαλάμου, σε αύξηση της ωσμωτικότητας κατά 1% και
- των τασεοϋποδοχέν των καρωτιδικών σωματίων, σε μείωση του όγκου του πλάσματος κατά 10% (μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του όγκου αίματος) (Εικ. 9B).

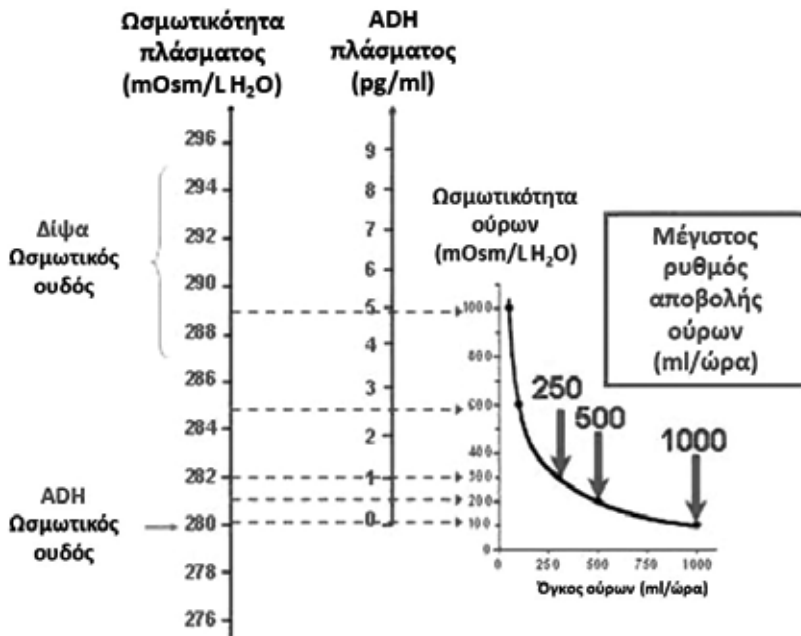




**Εικόνα 2:** Α. Σχέση ADH και ωσμωτικότητας, Β. Σχέση επιπέδων ADH και μεταβολής της αρτηριακής πίεσης

Μπορεί βέβαια να διεγερθεί και από μη ωσμωτικούς παράγοντες, όπως κυρίως από την παρουσία ναυτίας (αυξάνει τα επίπεδα της ADH έως 500 φορές), σε stress (περιλαμβανομένου του πόνου), από νικοτίνη, μορφίνη κ.ά. Από τα παραπάνω φαίνεται και πάλι η μεγάλη ευαισθησία για την έκκριση της ADH (όπως και της δίψας) στη μεταβολή της ωσμωτικότητας, σε σύγκριση με τη μικρή ευαισθησία της έκκρισης στις μεταβολές του όγκου. Η ADH διεγείρει επίσης το αίσθημα της δίψας.

Οι μεταβολές της διέγερσης της δίψας και της έκκρισης ADH συμβαίνουν ανεξάρτητα η μία της άλλης. Ωστόσο ο οργανισμός έχει ως προτεραιότητα την αποκατάσταση του όγκου και όχι της ωσμωτικότητας (όταν συνυπάρχουν και οι δύο διαταραχές). Η εικόνα 3 δείχνει συνοπτικά τη σχέση ΩΠ, δίψας, ADH, ποσότητας και ωσμωτικότητας ούρων:



**Εικόνα 3:** Σχέση ωσμωτικής πίεσης, δίψας, ADH, ποσότητας ούρων και ωσμωτικότητα ούρων

Εκτός από τα παραπάνω τη ρύθμιση του H<sub>2</sub>O στους νεφρούς επηρεάζουν και άλλοι παράγοντες όπως η αλδοστερόνη, η νορεπινεφρίνη, η αγγειοτενσίνη-II και τα νατριουρητικά πεπτιδία.

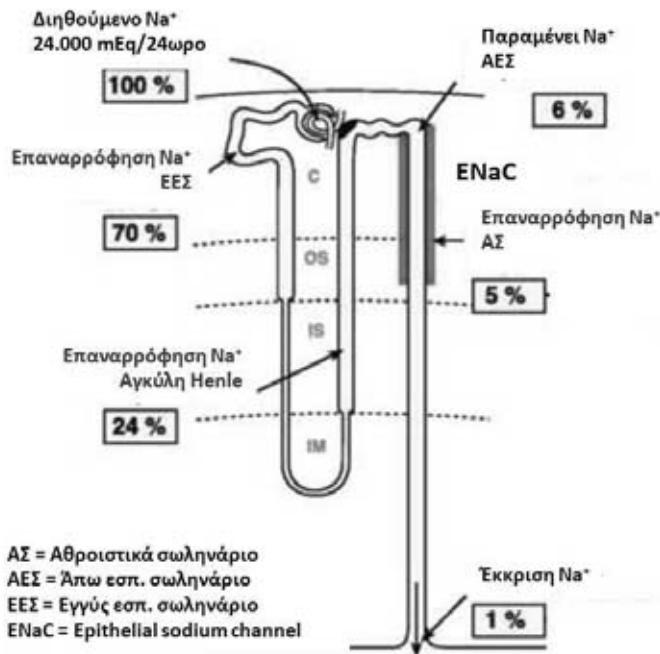
**Ισοζύγιο νατρίου (Na<sup>+</sup>)** Το ενδοθήλιο των τριχοειδών είναι ελεύθερα διαπερατό στο Na<sup>+</sup> και για το λόγο αυτό το Na<sup>+</sup> του διαμέσου χώρου είναι ίσο με το Na<sup>+</sup> του πλάσματος (137-142 mEq/L), γεγονός που δείχνει τη σχετική αναλογία του Na<sup>+</sup> προς το H<sub>2</sub>O του πλάσματος και δεν αντανakλά την απόλυτη ποσότητα του Na<sup>+</sup> που υπάρχει στον οργανισμό. Ο μεταβολισμός του H<sub>2</sub>O έχει μεγαλύτερη σημασία στη διατήρηση της παραπάνω συγκέντρωσης από το υπάρχον ολικό Na<sup>+</sup> του οργανισμού. Μεταβολή στη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών, προκαλείται από μετακίνηση H<sub>2</sub>O ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια διαμέσου ώσμωσης. Έτσι μία μείωση του Na<sup>+</sup> (ως κύριο εξωκυττάριο ιόν) θα προκαλέσει μετακίνηση H<sub>2</sub>O προς τον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ μία μείωση του K<sup>+</sup> (ως κύριο ενδοκυττάριο ιόν) θα προκαλέσει μετακίνηση H<sub>2</sub>O από τον ενδοκυττάριο.

Η ρύθμιση των επιπέδων του Na<sup>+</sup> του ορού διατηρείται φυσιολογική εξαιτίας του ισοζυγίου πρόσληψης και αποβολής του νερού. Η πρόσληψη

ρυθμίζεται με το αίσθημα της δίψας και η αποβολή με την έκκριση ή μη της ADH. Η διαιτητική πρόσληψη και η νεφρική αποβολή  $\text{Na}^+$ , αποτελούν τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν την περιεκτικότητα του οργανισμού σε  $\text{Na}^+$ . Το ολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού είναι περίπου 75 mEq/kg σωματικού βάρους (5.250 mEq), από το οποίο τα 3/4 είναι ανταλλάξιμο και το 1/4 αδρανές (άλατα οστών), χωρίς να λαμβάνει σημαντικό μέρος στις ρυθμιστικές λειτουργίες. Το ολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού κατανέμεται στο ΕΞΥ (50%), τα οστά (40%, όπου το 20% είναι αδρανές) και το ενδοκυττάριο υγρό (ΕΔΥ) (10%).

Οι ημερήσιες ανάγκες σε  $\text{NaCl}$  είναι 4 gr ή 68 mEq (1 gr  $\text{NaCl}$  περιέχει 17 mEq  $\text{Na}^+$ ), ενώ η μέση ημερήσια πρόσληψη  $\text{Na}^+$  είναι περίπου 4 gr ή 172 mEq (1 gr  $\text{Na}^+$  περιέχει 43 mEq  $\text{Na}^+$ ). Ίση περίπου ποσότητα (170 mEq) αποβάλλεται ημερησίως στα ούρα. Στις Αναπτυγμένες Χώρες η προσλαμβανόμενη ποσότητα  $\text{Na}^+$  είναι γύρω στα 100-200 mEq/24ωρο, αν και οι άνθρωποι μπορούν να επιβιώσουν προσλαμβάνοντας 10-20 mEq/24ωρο.

Σε φυσιολογικές συνθήκες το 70% του διηθούμενου  $\text{Na}^+$  επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ), το 24% στην αγκύλη του Henle και το στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ), το 5% στα αθροιστικά σωληνάρια και το 1% απεκκρίνεται (Εικ. 4). Κατά μήκος των σωληναρίων στο ΕΕΣ συμβαίνει ενεργητική επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  με τη βοήθεια της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης, ενώ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (η οποία είναι αδιάβατη στο  $\text{H}_2\text{O}$ ) γίνεται ενεργητική επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , γεγονός μεγάλης σημασίας για τη λειτουργία του συστήματος των αντίρροπων ροών και τη δημιουργία της υπερτονικότητας της μυελώδους μοίρας.



**Εικόνα 4:** Νεφρική απέκκριση  $\text{Na}^+$

Η απέκκριση  $\text{Na}^+$  δια των ούρων, εξαρτάται από:

- την πρόσληψη  $\text{Na}^+$ ,
- τον δραστικό όγκο αίματος και
- την επάρκεια της νεφρικής λειτουργίας.

Επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, 2-4 24ωρα μετά από πλήρη διακοπή της πρόσληψης  $\text{Na}^+$ , παρατηρείται σημαντική ελάττωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων (<5 mEq/24ωρο). Επίσης σε ελάττωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (ΔΟΚ) παρατηρείται κατακράτηση  $\text{Na}^+$ , ενώ αντίθετα η αύξηση της νατριούρησης συνοδεύει καταστάσεις αυξημένου όγκου αίματος. Στην τελική ρύθμιση συμμετέχουν επίσης:

- η αλδοστερόνη, η οποία επαναρροφά  $\text{Na}^+$  στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάρια, σε ανταλλαγή με  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ ,
- τα νατριουρητικά κολπικά πεπτιδία, τα οποία εκκρίνονται σε συνθήκες αύξησης του ΕΞΥ και προκαλούν νατριούρηση, με αιμοδυναμικές ή σωληνιακές μεταβολές (μείωση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο ΕΕΣ ή/και στα αθροιστικά σωληνάρια),

- οι προσταγλανδίνες που φαίνεται να ελαττώνουν την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και
- η παραθορμόνη, η οποία σε πειραματικά πρότυπα προκαλεί ελάττωση (μέχρι 40%) της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{Cl}^-$  στα ΕΕΣ, χωρίς όμως να αυξάνει η απεκκρινόμενη ποσότητα των ιόντων αυτών. Σε κατανάλωση ή/και κατακράτηση μεγάλων ποσοτήτων άλατος, η υπερνατριαιμία που προκαλείται είναι συνήθως παροδική. Αυτό οφείλεται στην:
- ύπαρξη του αισθήματος της δίψας, που οδηγεί στην πρόσληψη νερού και
- αυξημένη έκκριση ADH, λόγω της αύξησης της ΩΠ του πλάσματος από την υπερνατριαιμία.

Γενικά οι μεταβολές του ολικού  $\text{Na}^+$  προκαλούν μεταβολές στον όγκο του ΕΞΥ, ο οποίος αποτελεί τον καλύτερο δείκτη του ολικού ανταλλάξιμου  $\text{Na}^+$ . Οι μεταβολές της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα αντανakλούν αλλαγές στο μεταβολισμό (έκκριση)  $\text{H}_2\text{O}$  και όχι μεταβολές στο ολικό  $\text{Na}^+$ . *Για τον οργανισμό η διατήρηση του όγκου του ΕΞΥ έχει μεγαλύτερη σημασία απ' ότι η διατήρηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα.* Δηλαδή, οι διαταραχές του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$  οδηγούν σε μεταβολές του εξωκυττάριου όγκου υγρών (υπογκαιμία ή υπερογκαιμία), ενώ οι μεταβολές του ισοζυγίου του  $\text{H}_2\text{O}$  οδηγούν σε μεταβολές της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  (υπονατριαιμία ή υπερνατριαιμία), που συνοδεύονται από διάφορες διαταραχές του ολικού  $\text{Na}^+$  του οργανισμού.

Αντίστοιχα οι κλινικές εκδηλώσεις της υπογκαιμίας περιλαμβάνουν την ολιγουρία, τα συμπυκνωμένα ούρα, την ορθοστατική υπόταση, τον αδύνατο και ταχύ σφυγμό, τις επιπεδωμένες φλέβες του τραχήλου, την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και τη μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Από την άλλη μεριά η υπερυδάτωση (υπερογκαιμία) χαρακτηρίζεται από οίδημα, διατεταμένες φλέβες τραχήλου, τρίζοντες στην ακρόαση των πνευμόνων, ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του σωματικού βάρους.

## 2. Υπονατριαιμία

### Κύρια σημεία

- Συχνότερη όλων των αιτίων και με διαφορά είναι η υπονατριαιμία από αραίωση που προκαλείται από κατακράτηση  $H_2O$
- Η συμπτωματολογία της υπονατριαιμίας εξαρτάται από την βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασής της
  - Αν τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας είναι σοβαρά, όπως σπασμοί, μείωση επιπέδου συνείδησης, αναπνευστική δυσχέρεια και κώμα, η διόρθωση πρέπει να είναι γρήγορη και επείγουσα με ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου ορού (NaCl 3%)
  - Σεσοβαρή υπονατριαιμία η αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον όπου μπορεί να ελέγχεται με ασφάλεια και με εντατική παρακολούθηση
  - Δεν πρέπει σε υπονατριαιμία να αυξάνει το  $Na^+$  του ορού πάνω από 6-8mEq/L την πρώτη ημέρα και τα 18 mEq/L τα πρώτα δύο 24ωρα
  - Ο κίνδυνος από το εγκεφαλικό οίδημα κατά πολύ ξεπερνά τον κίνδυνο της ωσμωτικής απομυελίνωσης σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας
  - Οι ασθενείς με ευογκαιμική υπονατριαιμία δεν πρέπει να προσλαμβάνουν καθημερινά περισσότερο νερό από εκείνο που χάνεται με οποιοδήποτε τρόπο
  - Η χορήγηση NaCl 0,9% ενδείκνυται σ' όλες τις περιπτώσεις συνύπαρξης υπογκαιμίας με υπονατριαιμία

Ως υπονατριαιμία ορίζεται η συγκέντρωση  $Na^+$  του ορού <136 mEq/L. Βέβαια διαταραχή της συγκέντρωσης του  $Na^+$  του ορού συνήθως σημαίνει διαταραχή του ισοζυγίου του  $H_2O$ .

Είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που διαπιστώνεται σε γενικά νοσοκομεία, ενώ η εξωνοσοκομειακή ανεύρεση υπονατριαιμίας συνεπάγεται συνήθως χρόνια νόσο. Περίπου το 5% των εισαγόμενων στα νοσοκομεία έχει υπονατριαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, με συχνότερη αιτία τη λήψη φαρμάκων (θειαζίδες, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντινεοπλασματικά).

Υπονατριαιμία διαπιστώνεται στο 15-30% των νοσοκομειακών ασθενών ( $Na^+ < 135$  mEq/L), περίπου στο 50% των νοσηλευόμενων σε ιδρύματα/έτος και στο 30-42% των οξέως πασχόντων των ιδρυμάτων. Διαπιστώνεται επίσης στο 30% των νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), στο 87% των νοσηλευόμενων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στο 4,4% των μετεγχειρητικών ασθενών (μέσα σε μία εβδομάδα από την επέμβαση). Βέβαια πρέπει να διευκρινιστεί ότι η συχνότητα αυτή επηρεάζεται και από την βαρύτητα της υπονατριαιμίας, αφού το 15-22% των περιπτώσεων έχουν  $Na^+$  ορού <135 mEq/L, το 1-7%  $Na^+$  ορού <130

mEq/L και το 1%  $\text{Na}^+$  ορού < 120 mEq/L.

Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας είναι ελαφρές, αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα μπορεί να οδηγήσουν σε πιο σοβαρές μορφές και να αποτελέσουν αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Κλινικά σημαντική υπονατριαιμία είναι αυτή που συνδυάζεται με υποωσμωτικότητα του πλάσματος. Η ελάττωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος υποδηλώνει, την αύξηση του  $\text{H}_2\text{O}$  του οργανισμού σε σχέση με τα δραστικά του ωσμώλια.

Η υπονατριαιμία δεν είναι ταυτόσημη με την απώλεια  $\text{Na}^+$ , η οποία αποτελεί μία μόνο από τις αιτίες της (νεφρική ή εξωνεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$ ). Εξαιτίας της υπονατριαιμικής σύστασης των υγρών του οργανισμού σε σχέση με το πλάσμα (υπότονα), σε καταστάσεις με απώλειες των υγρών αυτών αν δεν γίνει παράλληλα κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$ , μπορεί να προκληθεί υπερνατριαιμία. Οι περισσότεροι τύποι της υπονατριαιμίας οφείλονται σε αραίωση των υγρών του οργανισμού, εξαιτίας αδυναμίας αποβολής  $\text{H}_2\text{O}$ , λόγω διαταραχής στην αραίωση των ούρων ή νεφρικής κατακράτησής του (δράση ADH).

Φυσιολογικά η απάντηση του οργανισμού στην αραίωση των υγρών του είναι η διούρηση, η οποία έχει ως στόχο την αποβολή κυρίως  $\text{H}_2\text{O}$  και συνεπώς τη διόρθωση της υποωσμωτικής κατάστασης που δημιουργείται. Για την επιτυχή αυτή απάντηση (αποβολή αραιών ούρων) είναι απαραίτητοι τρεις παράγοντες:

- ο ικανοποιητικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) για την επαρκή προσφορά  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στις νεφρικές θέσεις αραίωσης (ανιόν σκέλος Henle, άπω εσπειραμένο σωληνάριο),
- η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  στις θέσεις αυτές, οι οποίες φυσιολογικά είναι αδιαπέραστες για το  $\text{H}_2\text{O}$  και
- η αναστολή της έκκρισης ADH.

Σε διαταραχή των παραγόντων αυτών μπορεί να προκληθεί υπονατριαιμία, όπως συμβαίνει σε:

- ελαττωμένο GFR ή/και αυξημένη επαναρρόφηση στο ΕΕΣ, καταστάσεις που οδηγούν σε ανεπαρκή προσφορά  $\text{Na}^+$  στις θέσεις αραίωσης,
- παθολογική συμπεριφορά των θέσεων αραίωσης όσο αφορά τη διαβατότητα του  $\text{H}_2\text{O}$  και
- υπερβολική έκκριση ADH παρά την υποτονικότητα του ΕΞΥ (σύν-

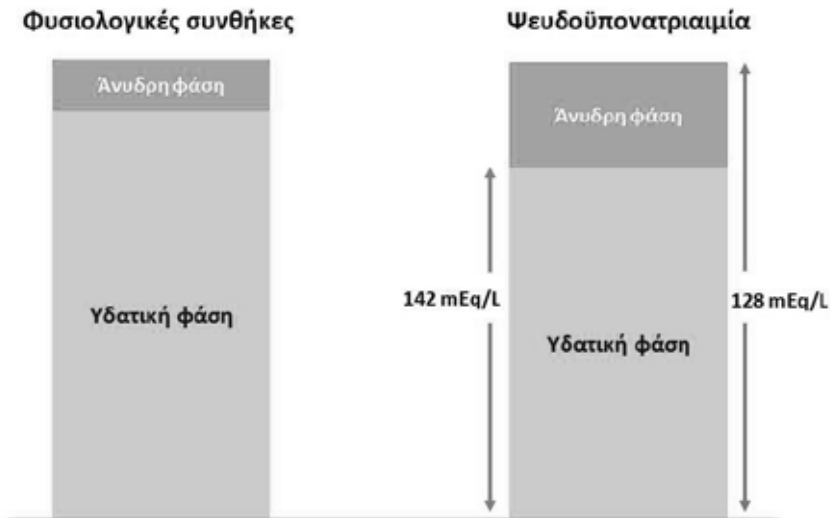
δρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, SIADH).

**Ψευδοϋπονατριαιμία** Η πρώτη ερώτηση που είναι απαραίτητο να απαντάται κάθε φορά που αντιμετωπίζεται ασθενής με υπονατριαιμία είναι αν αυτή είναι πραγματική ή ψευδής, καθώς το  $\text{Na}^+$  του ορού έχει άμεση αντανάκλαση στην ΩΠ του ενδαγγειακού χώρου. Οι καταστάσεις κατά τις οποίες η μείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού σχετίζεται με φυσιολογική ΩΠ ορού, αποτελούν τις ψευδοϋπονατριαιμίες.

Η ύπαρξη υπονατριαιμίας όταν συνοδεύεται από φυσιολογική ΩΠ δεν προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις (αφού αυτές σχετίζονται με τη μεταβολή της ΩΠ και όχι με την πυκνότητα του  $\text{Na}^+$ ), έχει όμως σημασία επειδή υποδηλώνει την ύπαρξη της γνωστής ψευδοϋπονατριαιμίας. Η κατάσταση αυτή διαπιστώνεται σε περιπτώσεις μεγάλης υπερλευκωματιναιμίας και υπερλιπιδαιμίας, κατά τις οποίες όταν προσδιορίζεται το  $\text{Na}^+$  του ορού, ενώ θεωρείται ότι διαπιστώνεται σε 1.000 ml του, τελικά κατανέμεται σε πολύ μικρότερο όγκο και άρα κατά την αναγωγή των αποτελεσμάτων λαμβάνεται ψευδώς χαμηλότερη τιμή. Λ.χ. είναι γνωστό ότι σε κάθε 1.000 ml πλάσματος τα 930 είναι  $\text{H}_2\text{O}$  (93%) και τα υπόλοιπα 70 (7%) λιπίδια και λευκώματα. Όταν λοιπόν το  $\text{Na}^+$  του πλάσματος είναι 140 mEq/L, η συγκέντρωση αυτή δεν αντιστοιχεί στα 1.000 αλλά στα 930 ml και φυσικά το  $\text{Na}^+$  στην πραγματικότητα είναι ίσο με  $140:930=151$  mEq/L (Εικ. 5). Έτσι αν τα λιπίδια ή τα λευκώματα του ορού είναι ιδιαίτερα αυξημένα, λ.χ. αν καταλαμβάνουν στο πλάσμα 2πλάσιο χώρο, από εκείνον που καταλαμβάνουν φυσιολογικά (140 ml), τότε η ίδια ποσότητα  $\text{Na}^+$  θα εκτιμάται από το εργαστήριο ως κατώτερη, λ.χ.  $130:860=151$  mEq/L (όπου 860 ο νέος όγκος κατανομής του  $\text{Na}^+$  στον ενδαγγειακό χώρο). Επειδή όμως η ΩΠ εξαρτάται από τα σωματίδια που υπάρχουν σε κάθε διαμέρισμα, η συγκεκριμένη υπονατριαιμία δεν χρειάζεται καμία θεραπευτική παρέμβαση, αφού δεν διαταράσσεται η ΩΠ.



## Ψευδοϋπονατριαιμία



**Εικόνα 5:** Σχέση  $\text{Na}^+$  ορού και διαλυμένων σωματιδίων (λιπιδίων, λευκωμάτων) σ' αυτόν

Η μορφή αυτή υπονατριαιμίας διαγιγνώσκεται εύκολα από την φυσιολογική ΩΠ και τη γαλακτώδη όψη του ορού (όταν οφείλεται σε υπερλιπιδαιμία κατά την οποία τα τριγλυκερίδια ξεπερνούν τα 1.000 mg/dl και συνήθως συμβαίνει σε διαβητικούς ασθενείς). Το γινόμενο της συγκέντρωσης των ολικών λιπιδίων του ορού (mg/dl) επί 0,002 αποδίδει τα mEq/L μείωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού που προκαλείται από την παρουσία τους (δες παρακάτω εξίσωση). Αντίστοιχα όταν η ψευδοϋπονατριαιμία οφείλεται σε αύξηση των λευκωμάτων του ορού, ο πολλαπλασιασμός του 0,25 επί τα mg/dl των λευκωμάτων πάνω από τα 8, αποδίδει τα mEq/L μείωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού.

$$\text{mEq/L μείωσης } \text{Na}^+ \text{ ορού} = \text{Ολικά λιπίδια (mg\%)} \times 0,002$$

$$\text{mEq/L μείωσης } \text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{Λευκώματα ορού} - 8) \times 0,25 =$$

Η υπονατριαιμία διακρίνεται σε υπερογκαιμική (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση ήπατος, προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσος, οξεία νεφρική βλάβη κ.ά), ευογκαιμική (απρόσφο-

ρη έκκριση ADH, ένδεια γλυκοκορτικοειδών, υποθυρεοειδισμός, ψυχογενής πολυδιψία, φάρμακα κ.ά) και υπογκαιμική (νεφροπάθεια με απώλεια  $\text{Na}^+$ , σοβαρή διάρροια και έμετοι, παροχέτευση γαστρικών υγρών, νόσος Addison, επαναλαμβανόμενη παροχέτευση υγρών [ασκίτης, πλευρίτιδα] κ.ά). Συχνότερη ωστόσο όλων των αιτίων και με διαφορά είναι η υπονατριαιμία από αραίωση που προκαλείται από κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  (Εικ. 6).

Η φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στην υπονατριαιμία είναι η πλήρης καταστολή έκκρισης της ADH, που συνεπάγεται την αποβολή ούρων με μέγιστη αραίωση (με  $\text{Osm} < 100 \text{ mOsm/L H}_2\text{O}$  και ειδικό βάρος  $\leq 1.003$ ).

Υπερογκαιμική	Ευογκαιμική	Υπογκαιμική
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)	Υποθυρεοειδισμός Ένδεια γλυκοκορτικοειδών	<b>Εξωνεφρικές απώλειες*</b> Σοβαρή διάρροια και έμετοι Παγκρετατίτις, περιτονίτις, Εγκαύματα, Εφιδρώσεις
Νεφρωσικό σύνδρομο	Απρόσφορη έκκριση ADH Νεοπλάσματα Πνευμονοπάθειες Διαταραχές ΚΝΣ	<b>Νεφρικές απώλειες**</b> XNN, ONB Νεφροπάθεια με απώλεια $\text{Na}^+$ Νόσος Addison Ωσμωτική Διούρηση Εκκρίση ανιόντων ( $\text{HCO}_3^-$ ) Διουρητικά
Κίρρωση ήπατος Χρόνια νεφρική νόσος (XNN, προχωρημένη)* Οξεία νεφρική βλάβη (ONB)	Φάρμακα Καρβαμαζεπίνη Οπιοειδή Βαρβιτουρικά Δεσμοπρεσίνη Κλοφιμπράτη Κυκλοφωσφαμίδη Χλωροπροπταμίδη Φεννυτοΐνη Κοτριμοξαζόλη Παντοπραζόλη Έκσταση	
Εξωγενής χορήγηση $\text{H}_2\text{O}$	Ψυχογενής πολυδιψία Μειωμένη πρόσληψη ωσμωλίων	Παροχέτευση γαστρικών υγρών, Επαναλαμβανόμενη παροχέτευση ασκίτη, πλευρίτιδας

**Εικόνα 6:** Αίτια υπονατριαιμίας (\* $\text{Na}^+ < 10 \text{ mEq/L}$ , \*\* $\text{Na}^+ > 20 \text{ mEq/L}$ )

Η μη αναμενόμενη (απρόσφορη) έκκριση ADH συμβαίνει σε μειωμένη  $\text{Osm}$  πλάσματος και ευθύνεται πάρα πολύ συχνά για υπονατριαιμία. Συμβαίνει σε νεοπλάσματα (συνηθέστερα του πνεύμονα, του 12/δακτύλου, του παγκρέατος, του προστάτη και άλλων), σε νόσους των πνευμόνων (πνευμονία, TBC, πνευμονικό απόστημα, ασπεργίλωση), σε νευρολογικές νόσους (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, όγκους, απόστημα, τραύμα, αιμάτω-

μα εγκεφάλου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία ψύχωση, σ. Guillain Barre, κ.ά), αλλά και σε λήψη φαρμάκων (ωκυτοκίνη, νικοτίνη, σισπλατίνη, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδες, μορφίνη, βαρβιτουρικά, αμιτρυπτίνη, ακεταμινοφαίνη, κλοφιμπράτη, κυκλοφωσφαμίδη, ισοπροτερενόλη, βινκριστίνη κ.ά), (Εικ. 7). Υπονατριαιμία από απρόσφορη έκκριση ADH μπορεί να προκύψει και όταν ο οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει τον εξωκυττάριο όγκο υγρών θυσιάζοντας το  $\text{Na}^+$  του ορού, όπως συμβαίνει σε αιμοδυναμική διέγερση παραγωγής της (λ.χ. σε υπογκαιμία με υπονατριαιμία), όπου η υπογκαιμία υπερτερεί οποιασδήποτε κατασταλτικής υποωσμωτικής επίδρασης της υπονατριαιμίας στην έκκριση της ADH. Η απρόσφορη έκκριση της ADH είναι η συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας και υπολογίζεται ότι υπάρχει στο ~50% των χρόνιων υπονατριαιμιών (από αυτούς το 35-50% έχει μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα).

Νεοπλάσματα	Νευρολογικές νόσοι	Φάρμακα
Ca πνευμόνων, παγκρέατος, κύστεως Λευχαιμία Θύμωμα Λέμφωμα Σάρκωμα Μεσοθηλίωμα	Μηνιγγίτιδα Εγκεφαλίτιδα Όγκοι εγκεφάλου Υπαραχνοειδής αιμορραγία Εγκεφαλική και παρεγκεφαλιδική ατροφία Σύνδρομο Guillain-Barré Οξεία διαλείπουσα πορφυρία ΚΕΚ	Βαζοπρεσίνη Ωκυτοκίνη Σισπλατίνη Χλωροπροπαμίδη Καρβαμαζεπίνη Φαινοθειαζίνες Θειαζίδες Αναστολείς MAO Ανασ. υποδ. σεροτονίνης Τρικ. αντικαταθλιπτικά Νικοτίνη Έκστασι
Νόσοι πνευμόνων	Διάφορα	
Πνευμονία TBC Πνευμοθώρακας Άσθμα	Οξεία ψύχωση Μετεγχειρητική περίοδος AIDS Ιδιοπαθή	

**Εικόνα 7:** Αίτια απρόσφορης έκκρισης ADH

Η έκκριση της ADH παρά την ύπαρξη υποωσμωτικότητας, μπορεί να προκύψει με δύο τρόπους:

- λόγω απορρύθμισης των κυττάρων που την εκκρίνουν, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις όγκων και
- σε καταστάσεις όπου οι ογκοϋποδοχείς αντιλαμβάνονται μείωση του ΔΟΚ (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, υπογκαιμία).

Υπονατριαιμία τελικά μπορεί να προκύψει:

- με μείωση του ενδοκυττάριου χώρου (λ.χ. σε προσθήκη διαλύματος

με δραστική ωσμωτικότητα μεγαλύτερη του ενδοκυττάριου χώρου, όπως η μαννιτόλη, η οποία παραμένει σ' αυτό το χώρο, τον οποίο και αυξάνει,

- με αύξηση του ενδοκυττάριου χώρου (λ.χ. σε προσθήκη διαλύματος με δραστική ωσμωτικότητα μικρότερη του εξωκυττάριου χώρου), όπως όταν χορηγείται διάλυμα σορβιτόλης που είναι υπότονο και
- χωρίς μεταβολή του ενδοκυττάριου χώρου, όπως συμβαίνει σε προσθήκη ισοωσμωτικού διαλύματος που περιέχει διαλυμένη ουσία που δεν είναι  $\text{Na}^+$  και η οποία παραμένει στον εξωκυττάριο χώρο (διάλυμα διουρηθικής αφαίρεσης προστάτη, όπως η γλυκίνη).

Βεβαίως η σε μορφή ρουτίνας χορήγηση υπότονων ορών σε νοσηλευόμενους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρο εγκεφαλοπάθεια από υπονατρίαζα. Αυτό συμβαίνει επειδή στους περισσότερους από αυτούς, είναι μειωμένη η αποβολή  $\text{H}_2\text{O}$  ελεύθερου ηλεκτρολυτών, εξαιτίας παρουσίας της ADH. Εξαιρέσεις του κανόνα αυτού αποτελούν οι ασθενείς με άποιο διαβήτη, αυτοί με ωσμωτική διούρηση από ύπαρξη γλυκοζουρίας ή ουραιμίας και αυτοί με σημαντική διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας των νεφρών.

Στους ηλικιωμένους διαπιστώνεται υπονατρίαζα επειδή υπάρχει αύξηση της έκκρισης του νατριουρητικού πεπτιδίου, μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης και μείωση της κάθαρσης ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$ .

## 2.1. Ταξινόμηση υπονατρίαζα

Η υπονατρίαζα διακρίνεται:

- με βάση τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού σε ήπια ( $\text{Na}^+=130-135 \text{ mEq/L}$ ), μέτρια ( $\text{Na}^+=125-129 \text{ mEq/L}$ ) και σοβαρή ( $\text{Na}^+<125 \text{ mEq/L}$ ).
- με βάση τον χρόνο έναρξης σε οξεία (εμφάνιση μέσα σε <48 ώρες) και χρόνια (εμφάνιση σε >48 ώρες), αλλά και όταν δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο χρόνος έναρξης θεωρείται χρόνια,
- με βάση τα συμπτώματα σε ελαφρά συμπτωματική που χαρακτηρίζεται από ναυτία χωρίς εμέτους, σύγχυση, κεφαλαλγία και σε σοβαρή (βαριά) συμπτωματική που χαρακτηρίζεται από σπασμούς, υπνηλία και κώμα,
- με βάση την τονικότητα σε υπέρτονη (υπερωσμωτική) ή υπότονη (υποωσμωτική) και

- με βάση την κατάσταση του όγκου σε υπογκαιμική, ευογκαιμική και υπερογκαιμική.

## 2.2. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα

Η συμπτωματολογία της υπονατριαιμίας εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασής της. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν:

- *εικόνα χωρίς συμπτώματα*. Σπάνια κατάσταση αφού συχνά υπάρχουν νοητικές διαταραχές, επιβράδυνση του χρόνου αντίδρασης και πτώσεις με συνέπεια τα κατάγματα. Γενικά μπορεί να μην υπάρχει συμπτωματολογία σε  $\text{Na}^+$  ορού  $>125$  mEq/L, αν και σε ταχεία [εντός 24 ωρών] ελάττωση του  $\text{Na}^+$  ορού στα 125-130 mEq/L, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα δυσλειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος [ΚΝΣ]),
- σημειολογία σχετιζόμενη με το ισοζύγιο του  $\text{H}_2\text{O}$  και
- σημειολογία σχετιζόμενη με το ΚΝΣ.

*Σημειολογία σχετιζόμενη με το ισοζύγιο του  $\text{H}_2\text{O}$  (υπο- και υπερ-ογκαιμική)* (Εικ. 8). Όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει διάκριση της υπονατριαιμίας με βάση τον όγκο. Έτσι ένας καλός τρόπος εκτίμησης της υδρικής ισορροπίας είναι να ελέγχεται η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων και το χρώμα τους (ένας καλά ενυδατωμένος ασθενής πρέπει να έχει 1.000-1.500 ml ούρων/24ωρο και το χρώμα τους δεν πρέπει να είναι σκοτεινότερο από το ωχρό κίτρινο). Στην υπογκαιμική υπονατριαιμία υπάρχει κλινικά ξερή γλώσσα, ταχυκαρδία, υπόταση, μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, αύξηση της ουρίας, μικρή διαφορική πίεση και αιτιολογικά μπορεί να βοηθήσει το  $\text{Na}^+$  των ούρων (είναι  $<20$  mEq/L σε εμέτους, διάρροιες, απώλειες δια του δέρματος και εγκαύματα και  $>20$  mEq/L σε λήψη διουρητικών, νόσο Addison, απώλεια άλατος εξαιτίας βλάβης του ΚΝΣ και σε νεφρική απώλεια άλατος). Αντίστοιχα στην υπερογκαιμική υπονατριαιμία υπάρχει οίδημα, ασκίτης, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, διατεταμένες σφαγίτιδες, όπου με βάση το  $\text{Na}^+$  των ούρων διακρίνονται σ' αυτές με  $<20$  mEq/L (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση ήπατος) και σ' αυτές με  $>20$  mEq/L (εξωγενείς χορηγήσεις).



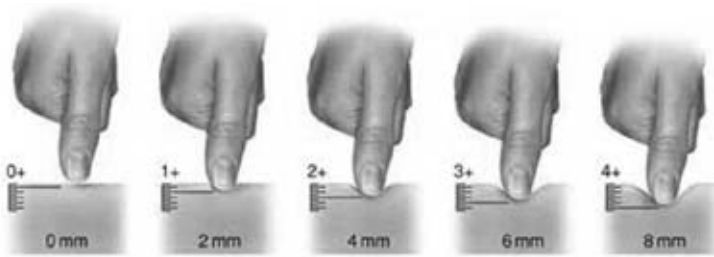
**Εικόνα 8.** Σημειολογία υπο- και υπερ-ογαϊμικής υπονατρίαμιας (υποωσμωτικήτας)

Ωστόσο κατά τη διαφορική διάγνωση του ευογαϊμικού ασθενούς από τον υπογαϊμικό, η κλινική εκτίμηση της υπονατρίαμιας δεν είναι ακριβής στο 50% των περιπτώσεων. Ευογαϊμικός είναι αυτός που δεν έχει ευρήματα υπογαϊμιας (ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, αδύνατο σφυγγό), ούτε και υπερογαϊμιας (έλλειψη οιδήματος, ασκίτη, διατεταμένων σφαγιτιδων).

Οίδημα εμφανίζεται ως:

- περιφερικό,
- μη καρδιογενές πνευμονικό και
- εγκεφαλικό.

Το περιφερικό οίδημα συνίσταται σε παθολογική μετακίνηση ποσότητας  $H_2O$  από το πλάσμα στο διάμεσο χώρο και διαβαθμίζεται όπως στην εικόνα 9. Για να εμφανιστεί κλινικά το περιφερικό οίδημα, θα πρέπει ο διάμεσος όγκος υγρών να αυξηθεί κατά 2,5-3 L (αυτό σημαίνει ότι η πηγή των υγρών αυτών δεν μπορεί να είναι το πλάσμα, το οποίο στο σύνολό του είναι περίπου 3 L), όπου η νεφρική κατακράτηση του  $Na^+$  είναι ο κύριος παράγοντας διατήρησης του οιδήματος.



- 0+ Δεν αφήνεται εντύπωμα μετά από πίεση
- 1+ Ήπιο οίδημα μετά από πίεση: 2 mm βάθους, το οποίο εξαφανίζεται γρήγορα
- 2+ Μέτριο οίδημα μετά από πίεση: 4 mm βάθους, το οποίο εξαφανίζεται μετά από 10-15 sec
- 3+ Μετρίως σοβαρό οίδημα μετά από πίεση: 6 mm, το οποίο παραμένει για >1 min
- 4+ Σοβαρό οίδημα μετά από πίεση: 8 mm, το οποίο μπορεί να παραμείνει για >2 min



**Εικόνα 9:** Διαβάθμιση του περιφερικού οιδήματος

Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα σε καταστάσεις υπονατρίαμιας, αποδίδεται σε κεντρική αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων στα λευκώματα ή σε βλάβη του τριχοειδικού τοιχώματος, που παθογενετικά συμβαίνει λόγω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης (Εικ. 10).



**Εικόνα 10:** Παθογένεια μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος

Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ορίζεται κλινικά από την παρουσία ακτινολογικής ανεύρεσης της συσσώρευσης υγρού στις κυψελίδες, χωρίς αιμοδυναμική ένδειξη που να δικαιολογεί την καρδιολογική αιτιολογία (λ.χ. πίεση ενσφίνωσης πνευμονικής αρτηρίας  $\leq 18$  mmHg). Η συσσώρευση των υγρών και πρωτεϊνών στον κυψελιδικό χώρο οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα διάχυσης, υποξαιμία και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια). Τα βασικά αίτια του μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) και λιγότερο συχνά το μεγάλο υψόμετρο και το νευρογενές πνευμονικό οίδημα, ενώ άλλες λιγότερο συχνές αιτίες αποτελούν το πνευμονικό οίδημα από υπερβολική δόση οπιοειδών, πνευμονική εμβολή, εκλαμψία και από οξεία πνευμονική βλάβη συνδεδεμένη με μετάγγιση.

*Σημειολογία σχετιζόμενη με το ΚΝΣ* Βέβαια τα ευρήματα και συμπτώματα της υπονατριαιμίας προέρχονται κυρίως από το οίδημα του εγκεφάλου και εμφανίζονται κυρίως όταν η μείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού είναι ταχεία και σημαντική. Έτσι σοβαρά συμπτώματα είναι πιθανότερο να υπάρχουν σε:

- οξεία υπονατριαιμία (<48 ωρών) και
- σημαντική μείωση του  $\text{Na}^+$  ορού ( $\text{Na}^+ < 120$  mEq/L).

Σημειώνεται ότι η υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι συνήθως αναστρέψιμη.

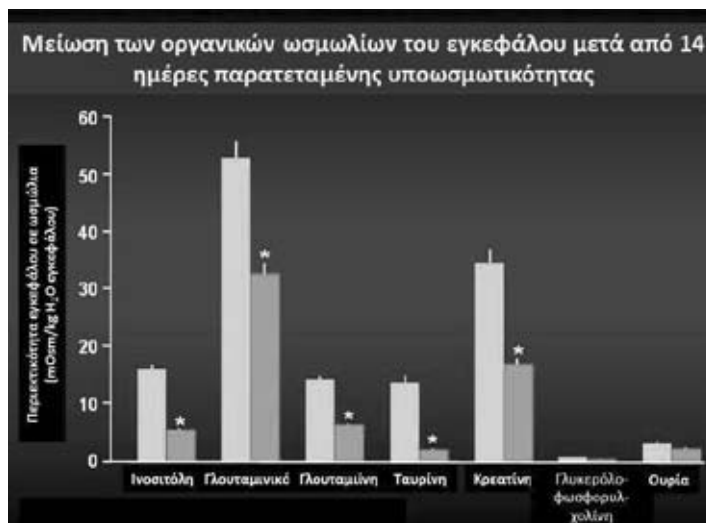
Σε οξεία λοιπόν υπονατριαιμία υπάρχει εγκεφαλικό οίδημα, γεγονός που αποδίδεται στη μικρή και βραδεία δυνατότητα των εγκεφαλικών κυττάρων να αποβάλλουν ωσμωτικά δραστικά μόρια, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση του  $\text{H}_2\text{O}$  ενδοκυττάρια και την πρόκληση οιδήματος. Κύριες εκδηλώσεις του είναι οι σπασμοί, το κώμα, η αναπνευστική ανακοπή και ο θάνατος από κήλη του σκηνιδίου, ιδιαίτερα σε νεαρές γυναίκες και παιδιά, ενώ σε χρόνια υπονατριαιμία οι εκδηλώσεις είναι ηπιότερες όπως η ναυτία, οι έμετοι (πολύ συχνά), η σύγχυση, οι μεταβολές της προσωπικότητας και των νοητικών λειτουργιών, οι διαταραχές της βάδισης και οι σπασμοί (σε πολύ χαμηλές τιμές  $\text{Na}^+$  ορού), λόγω της προσαρμογής του εγκεφάλου στη μείωση των ωσμωλίων των εγκεφαλικών κυττάρων. Όταν οι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία έχουν συμπτώματα, το  $\text{Na}^+$  του ορού είναι γενικά <110 mEq/L και υπάρχει συνήθως οξεία επιδείνωσή της. Σε νεαρά άτομα η χρόνια εγκατάσταση υπονατριαιμίας (σε ημέρες ή εβδομάδες) είναι δυνατό να μη συνοδεύεται από συμπτώματα ακόμη και με επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού <110 mEq/L. Κύρια κλινική εκδήλωση είναι η εμφάνιση νευρολογικής δυσλειτουργίας με



συμπτώματα λήθαργο, απάθεια, σύγχυση, ανησυχία, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν γαστρεντερικές εκδηλώσεις όπως ναυτία και εμετοί. Κατά την αντικειμενική εξέταση είναι δυνατό να παρατηρηθούν, ελάττωση τενοντίων αντανάκλαστικών, διαταραχή αισθητικότητας, αναπνοή Cheyne-Stokes, ψευδοπρομηκική παράλυση και υποθερμία, ενώ σε ταχεία εγκατάσταση υπονατριαιμίας μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα από το κυκλοφορικό. Γενικά η ανοχή των νέων είναι μεγαλύτερη από εκείνη των ηλικιωμένων.

Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι δεν σχετίζονται όλες οι υπονατριαιμίες με εγκεφαλικό οίδημα. Για παράδειγμα στον ασθενή που υπέστη διουρηθρική προστατεκτομή, το διάλυμα έκπλυσης μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία από τα διαταμμένα αγγεία (φλέβες). Αυτό περιέχει ωσμώλια όπως η γλυκίνη, η σορβιτόλη ή η μαννιτόλη (και είναι ισοοσμωτικό), τα οποία παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο, οπότε διαστέλλεται μόνο ο χώρος αυτός.

*Προσαρμογή εγκεφάλου στην υπονατριαιμία* Ο εγκέφαλος σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας προσπαθεί να μειώσει τα ωσμώλια των κυττάρων του, έτσι ώστε να επιτυγχάνει μείωση του όγκου τους. Αυτό αρχικά το επιτυγχάνει με απώλεια  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  μέσα σε min, με απώλεια  $\text{K}^+$  μέσα σε ώρες και με απώλεια οργανικών ωσμωλίων (ινοσιτόλη, γλουταμίνη, ταυρίνη, κρεατίνη, ουρία κ.ά) μέσα σε 1-2 24ωρα. Με όλα αυτά ο εγκέφαλος έχει κατά 50% λιγότερο οίδημα από εκείνο που θα είχε αν δεν έχανε τα ωσμώλια (Εικ. 11).



**Εικόνα 11:** Φυσιολογική (κίτρινες μπάρες) και μειωμένη (προσαρμοσμένη σε υπονατριαιμία μετά από 14 ημέρες) περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε οργανικά ωσμώλια (μπλε μπάρες).

Η υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται από  $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ , ωσμωτικότητα ορού  $<280 \text{ mOsm/L}$  και ειδικό βάρος (EB) ούρων  $<1.010$ . Το  $\text{K}^+$  του ορού μπορεί να είναι χαμηλό (υπογκαιμία, διάρροιες) ή υψηλό (νόσος Addison). Τα  $\text{HCO}_3^-$  του ορού μπορεί να είναι αυξημένα σε ασθενείς με εμέτους ή χρήση διουρητικών ή μειωμένα σε υποαλδοστερονισμό. Μπορεί μάλιστα να υπάρχει μεταβολική αλκάλωση με υποκαλιαιμία (χρήση διουρητικών), μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία (διάρροιες) και μεταβολική οξέωση με υπερκαλιαιμία (επινεφριδιακή ανεπάρκεια). Η ουρία του ορού μπορεί να είναι μειωμένη (SIADH) ή αυξημένη (αφυδάτωση). Το ουρικό οξύ του ορού μπορεί να είναι μειωμένο (SIADH) ή αυξημένο (υπογκαιμία ή συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών).

### **2.3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση**

Η υπονατριαιμία δεν είναι νόσος, αλλά η συνέπεια μιας υποκείμενης κατάστασης που περιορίζει τη δυνατότητα των νεφρών να αποβάλουν  $\text{H}_2\text{O}$  ελεύθερο ηλεκτρολυτών. Τα συμπτώματά της όπως αναφέρθηκε αντανakλούν το βαθμό (βαρύτητα) και το ρυθμό (ταχύτητα) μείωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού.

Για τη διάγνυσή της απαιτείται:

- επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει αληθή υποωσμωτική κατάσταση, ελέγχοντας την ωσμωτική πίεση του ορού,
- εκτίμηση ύπαρξης σοβαρών συμπτωμάτων ή ευρημάτων που υποδηλώνουν την παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος,
- προσδιορισμός της διάρκειας παρουσίας της υπονατριαιμίας ( $<$  από 48 ώρες ή  $>$  από 48 ώρες),
- εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου από την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα ( $\text{Na}^+$  και ουρικό τυχαίου δείγματος),
- έλεγχος της ΩΠ των ούρων για να διαπιστωθεί αν αυτά είναι αραιά όσο θα έπρεπε, λόγω της υπονατριαιμίας-υποωσμωτικότητας ( $<100 \text{ mOsm/L}$ ) ή αν είναι απρόσφορα πυκνά ( $\geq 100 \text{ mOsm/L}$ ) και
- εκτίμηση ύπαρξης υποκείμενης αιτίας της υπονατριαιμίας, η οποία θα μπορούσε να διορθωθεί (λ.χ. υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά, λόγω έγχυσης ενδοφλέβιων διαλυμάτων, χορήγησης ολικής παρεντερικής ή εντερικής διατροφής και λήψης φαρμάκων που ενι-

σχύουν τη δράση της ADH, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης).

Οι παραπάνω εκτιμήσεις και η απόφαση για το είδος της θεραπείας διαρκούν το πολύ πέντε ώρες από την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ένας καλός τρόπος για τη σωστή διάγνωση είναι να ακολουθηθεί κανείς τις οδηγίες της εικόνας 12.

1. Επιβεβαιώστε αν ο ασθενής έχει αληθή υποωσμωτική κατάσταση, ελέγχοντας την ωσμωτική πίεση του ορού
2. Εκτιμήστε την ύπαρξη σοβαρών συμπτωμάτων ή ευρημάτων που υποδηλώνουν την παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος
3. Προσδιορίστε τη διάρκεια παρουσίας της υπονατρίαζίας (< από 48 ώρες ή >από 48 ώρες)
4. Εκτιμήστε την κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου από την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα ( $\text{Na}^+$ και ουρικό τυχαίου δείγματος)
5. Ελέγξτε την ωσμωτική πίεση των ούρων για να δείτε αν αυτά είναι αραιά όσο πρέπει λόγω της υπονατρίαζίας-υποωσμωτικότητας (<100 mOsm/L) ή αν είναι απρόσφορα πυκνά ( $\geq 100$ mOsm/L)
6. Εκτιμήστε την ύπαρξη υποκείμενης αιτίας της υπονατρίαζίας, η οποία θα μπορούσε να διορθωθεί με τη θεραπεία της (λ.χ. υπονατρίαζία από θειαζιδικά διουρητικά)
7. Ελέγξτε τα φάρμακα του ασθενούς (έγχυση ενδοφλέβιων διαλυμάτων ως πηγή $\text{H}_2\text{O}$ ) και τη διατροφή (ολική παρεντερική, εντερική)
8. Δείτε αν λαμβάνει φάρμακα που ενισχύουν τη δράση της ADH (λ.χ. εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης)

**Εικόνα 12:** Προσέγγιση ασθενούς με υπονατρίαζία

Η διάγνωση της SIADH είναι απαραίτητο να τίθεται με βάση τα υπάρχοντα κριτήρια:

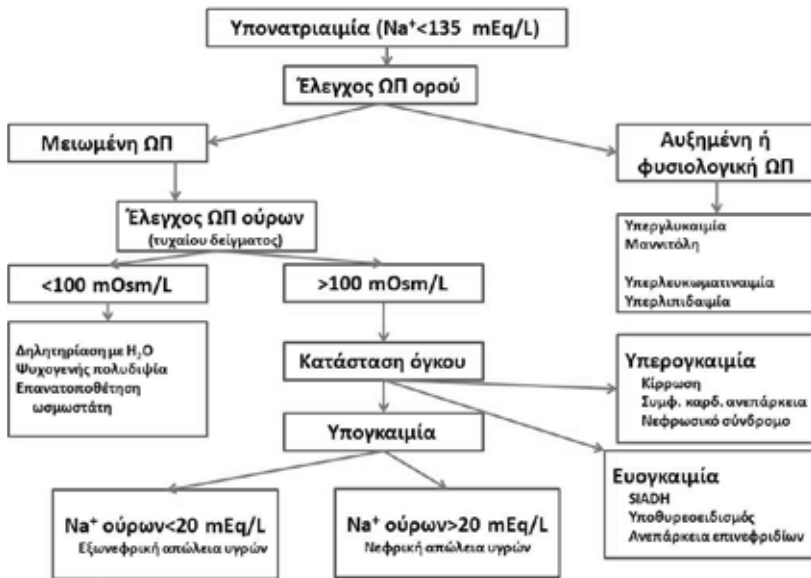
- $\text{Na}^+$  ορού χαμηλό (κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$ , απώλεια  $\text{Na}^+$ ),
- αποκλεισμός του υποθυρεοειδισμού και της ένδειας γλυκοκορτικοειδών,
- ΩΠ πλάσματος <270 mOsm/L  $\text{H}_2\text{O}$ ,
- απρόσφορη συμπύκνωση των ούρων (ωσμωτική πίεση ούρων >100 mOsm/L  $\text{H}_2\text{O}$ ),
- διαπίστωση παρουσίας ευογκαιμικής κατάστασης,
- απουσία οιδήματος, ασκίτη ή μειωμένου  $\Delta\text{OK}$ ,
- $\text{Na}^+$  ούρων αυξημένο (>40 mEq/L) όταν η πρόσληψη  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  είναι φυσιολογική και
- φυσιολογική νεφρική λειτουργία και λειτουργία επινεφριδίων (Εικ. 13).

- $\text{Na}^+$  ορού χαμηλό (κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$ , απώλεια  $\text{Na}^+$ )
- Αποκλεισμός του υποθυρεοειδισμού και της ένδειας γλυκοκορτικοειδών (η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού)
- Ωσμωτική πίεση πλάσματος  $<270 \text{ mOsm/LH}_2\text{O}$
- Απρόσφορη συμπίκνωση των ούρων (ωσμωτική πίεση  $>100 \text{ mOsm/LH}_2\text{O}$ )
- Διαπίστωση ευογκαιμικής κατάστασης
- Απουσία οιδήματος, ασκίτη ή μείωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας
- $\text{Na}^+$  ούρων αυξημένο ( $>40 \text{ mEq/L}$ ), όταν η πρόσληψη  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  είναι φυσιολογική
- Φυσιολογική νεφρική λειτουργία

**Εικόνα 13:** Απαραίτητα διαγνωστικά κριτήρια απρόσφορης έκκρισης ADH

Συμπληρωματικά για τη διάγνωση της SIADH είναι απαραίτητη η δοκιμασία φόρτισης με νερό (αδυναμία αποβολής  $>80\%$  του φορτίου  $\text{H}_2\text{O}$  [ $20 \text{ ml/kgSB}$ ] σε 4 ώρες ή/και αδυναμία επίτευξης  $\Omega\text{Πούρων}<100 \text{ mOsm/L}$ ), ο προσδιορισμός των επιπέδων της ADH για τα επίπεδα της  $\Omega\text{Π}$  του πλάσματος, η χαμηλή ουρία και ουρικό οξύ του ορού, η μη σημαντική αύξηση του  $\text{Na}^+$  του ορού μετά από διαστολή του όγκου, η οποία όμως βελτιώνεται με περιορισμό του  $\text{H}_2\text{O}$  (χορήγηση  $2 \text{ L NaCl } 0,9\%$  οπότε αν μετά την έγχυση το  $\text{Na}^+$  του ορού αυξηθεί κατά  $5 \text{ mEq/L}$  υπάρχει ένδεια  $\text{Na}^+$ , ενώ δεν μεταβάλλεται σε περιπτώσεις SIADH, αν και αυξάνεται το  $\text{Na}^+$  των ούρων).

Διαφοροδιαγνωστικά, επειδή η  $\Omega\text{Π}$  των ούρων προσδιορίζεται εύκολα και επιβεβαιώνει την ύπαρξη υπερογκαιμίας (όταν είναι  $<100 \text{ mOsm/L}$ ) προτάθηκε να αποτελεί την πρώτη εξέταση στη διαδικασία της διάγνωσης. Όταν η  $\Omega\text{Πούρων}>100 \text{ mOsm/L}$ , το  $\text{Na}^+$  των ούρων σε τυχαίο δείγμα βοηθά για να γίνει κατανοητό αν η υπονατριαιμία σχετίζεται με ευογκαιμία ή υπογκαιμία (όταν αυτό είναι  $<30 \text{ mEq/L}$  υποδηλώνει την παρουσία υπογκαιμίας, ακόμη κι αν ο ασθενής λαμβάνει διουρητικά).  $\Omega\text{Πούρων}>300 \text{ mOsm/L}$  υποδηλώνει αυξημένη συγκέντρωση ADH (στις περιπτώσεις αυτές ο περιορισμός του  $\text{H}_2\text{O}$  είναι απίθανο να διορθώσει την υπονατριαιμία). Ο παρακάτω αλγόριθμος μπορεί να είναι βοηθητικός στη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας (Εικ. 14).



**Εικόνα 14:** Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης υπονατριάμιας (ΩΠ=ωσμωτική πίεση)

Αξίζει να σημειωθεί και ο διαχωρισμός μεταξύ ένδειας  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  (η ένδεια  $\text{Na}^+$  χαρακτηρίζεται από διαταραχές του εξωκυττάριου χώρου, όπως ταχυκαρδία, αδύνατο σφυγμό, υπόταση, ορθοστατισμό, επιπεδωμένες σφαγίτιδες, μείωση της ωριαίας διούρησης, ενώ η ένδεια  $\text{H}_2\text{O}$  από δίψα, ξηρότητα βλεννογόνων [έσω επιφάνεια παρειάς], έγερση πτυχής δέρματος έσω μηροβουβνικής χώρας, βαθουλωμένα μάτια, με κανονική αρτηριακή πίεση χωρίς ορθοστατισμό). Ο διαχωρισμός σε υπο-, ευ- και υπερ-ογκαιμική υπονατριάμια είναι πολύ σημαντικός, αφού καθορίζει τον τρόπο αντιμετώπισης του ασθενούς σε πολύ μεγάλο βαθμό (Εικ.15). Βεβαίως το ίδιο σημαντικό είναι ο διαχωρισμός της υπονατριάμιας σε οξεία και χρόνια, αφού στην πρώτη η αποκατάσταση της διαταραχής μπορεί να γίνει γρήγορα, ενώ στη δεύτερη απαιτείται σταδιακή βελτίωση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  του ορού για την αποφυγή σημαντικής επιπλοκής (μυελινόλυση).

<b>Ευογκαιμική</b> (δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις υπο- ή υπερ-ογκαιμίας)
<b>Υπογκαιμική</b> (υπάρχει μείωση του σωματικού βάρους, μείωση της σπαργής του δέρματος ή/και ορθοστατική υπόταση)
<b>Υπερογκαιμική</b> (υπάρχει περιφερικό οίδημα, ασκίτης ή/και πνευμονικό οίδημα) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Υπερογκαιμικοί ασθενείς με <math>\text{Na}^+</math> ούρων <math>&gt;20</math> mEq/L ή κλασματική απέκκριση <math>\text{Na}^+ &gt;1\%</math> είναι χαρακτηριστικό ασθενών με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο</li> <li>▪ Υπερογκαιμικοί ασθενείς με <math>\text{Na}^+</math> ούρων <math>&lt;20</math> mEq/L ή κλασματική απέκκριση <math>\text{Na}^+ &lt;1\%</math> είναι χαρακτηριστικό οίδηματικών ασθενών</li> </ul>

**Εικόνα 15:** Διαφορική διάγνωση υπονατρίαζιας με βάση την κατάσταση του όγκου

## 2.4. Θεραπεία

Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί αρχικά είναι αν θα πρέπει όλες οι χρόνιες υπονατρίαζιες χωρίς εμφανή συμπτώματα να αντιμετωπίζονται. Το πρόβλημα λοιπόν είναι ότι δεν γνωρίζουμε αν η υπονατρίαζια που συνοδεύει την καρδιακή ανεπάρκεια, την κίρρωση του ήπατος ή το νεφρωσικό σύνδρομο είναι αυτή καθαυτή βλαπτική ή απλά ένας δείκτης επιδείνωσης της νόσου. Όμως η υπονατρίαζια προδιαθέτει σε πτώσεις (κατάγματα) και η διόρθωσή της περιορίζει τις διαταραχές της βάδισης και εγρήγορσης και παράλληλα μελέτες έδειξαν ότι η βελτίωση της υπονατρίαζιας με τολβαππάνη προκαλεί σημαντική βελτίωση των νοητικών λειτουργιών των συμμετεχόντων.

Η κατάλληλη θεραπεία οποιουδήποτε ασθενούς με υπονατρίαζια, άσχετα με την κατάσταση όγκου του εξωκυττάρου χώρου, αρχίζει με την διεξοδική κλινική εκτίμηση, η οποία στοχεύει να απαντήσει στις παρακάτω ερωτήσεις:

- έχει ο ασθενής συμπτώματα ή ευρήματα εγκεφαλικού οιδήματος;
- ποιο είναι το χρονικό πλαίσιο μέσα στο οποίο προκλήθηκε η υπονατρίαζια (οξεία ή χρόνια);
- έχει ο ασθενής παράγοντες κινδύνου για να εμφανίσει νευρολογικές επιπλοκές από την υπονατρίαζια ή τη θεραπεία της;

Βέβαια δεν επιτρέπεται να αντιμετωπίζεται η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού (αυτό αποτελεί απλά έναν αριθμό), αλλά ο ασθενής. Επίσης δεν επιτρέπεται να δίδονται οδηγίες για χορηγήσεις υγρών, σε ασθενείς για τους οποίους δεν γνωρίζει ο γιατρός τίποτε και μάλιστα πριν εξετάσει ορισμένες παραμέτρους, είτε όταν δεν έχει την εμπειρία να αντιμετωπίσει τέτοιους ασθενείς. Εάν υπάρχουν συμπτώματα όπως σπασμοί και κώμα, αυτά υπο-

δηλώνουν την παρουσία επείγουσας κατάστασης. Βέβαια δεν πρέπει να λησμονείται ότι θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και η υποκείμενη αιτία της υπονατριαιμίας. Τελικά η επιτυχής θεραπεία εξαρτάται από:

- την εκτίμηση του χρόνου και της βαρύτητας της υπονατριαιμίας,
- τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων,
- τη σωστή ταξινόμηση και
- την αιτιολογία και τη συνυπάρχουσα νοσηρή κατάσταση.

*Αντιμετώπιση με βάση τη βαρύτητα των (νευρολογικών) συμπτωμάτων*

Αν τα συμπτώματα είναι ανύπαρκτα ή ελάχιστα, όπως κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, αδυναμία συγκέντρωσης, μεταβολή της διάθεσης, κατάθλιψη, η διόρθωση μπορεί και πρέπει να γίνει σιγά-σιγά. Αν τα συμπτώματα είναι μέτρια, όπως ναυτία, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μεταβολή της νοητικής κατάστασης δεν υπάρχει ομοφωνία στην αντιμετώπιση, ωστόσο σήμερα οι περισσότεροι συνιστούν τη διόρθωσή της με ήπιο τρόπο. Τέλος, αν τα συμπτώματα είναι σοβαρά, όπως σπασμοί, μείωση επιπέδου συνείδησης, αναπνευστική δυσχέρεια και κώμα, η διόρθωση πρέπει να είναι γρήγορη και επείγουσα με ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου ορού (NaCl 3%).

Σε περίπτωση σοβαρής υπονατριαιμίας (ύπαρξη σπασμών) πρέπει να χορηγείται NaCl, ώστε το Na<sup>+</sup> να αυξηθεί σε επίπεδα όπου δεν θα υπάρχουν σπασμοί (αύξηση περίπου κατά 5 mEq/L). Συνήθως απαιτούνται 5 mEq Na<sup>+</sup>/L σωματικού H<sub>2</sub>O (χρειάζεται προσοχή διότι το Na<sup>+</sup> του ορού αυξάνει και λόγω των σπασμών, εξαιτίας ενδοκυττάριας μετακίνησης H<sub>2</sub>O στα μυοκύτταρα και για το λόγο αυτό το Na<sup>+</sup> του ορού δεν πρέπει να αυξάνει πάνω από 6-8 mEq/L/24ωρο από την πρώτη τιμή Na<sup>+</sup> που διαπιστώθηκε στον ασθενή).

Σε μετρίως σοβαρή υπονατριαιμία συστήνεται η άμεση διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς, διακόπτονται τα φάρμακα που ευθύνονται γι' αυτή, γίνεται αιτιολογική θεραπεία και χορηγείται και πάλι NaCl 3% όπως και στη σοβαρή υπονατριαιμία.

Σε σοβαρή υπονατριαιμία, η αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον όπου μπορεί να ελέγχεται με ασφάλεια και με εντατική παρακολούθηση. Η αγωγή της πρώτης ώρας πρέπει να περιλαμβάνει τη χορήγηση 150 ml NaCl 3% μέσα σε 20 min (έλεγχο του Na<sup>+</sup> του ορού μετά 20 min) και επαναχορήγηση 150 ml NaCl 3% μέσα στα επόμενα 20 min (η χορήγηση αυτή στοχεύει σε αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 5 mEq/L). Μετά την αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 5 mEq/L διακόπτεται η χορήγη-

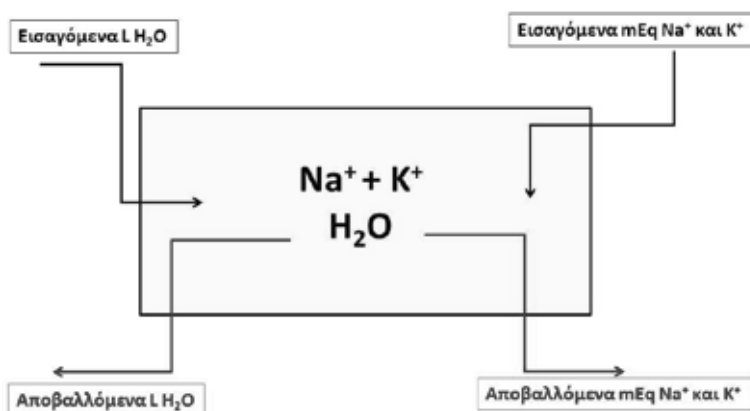
ση NaCl 3% και συνεχίζεται η αντιμετώπιση με ενδοφλέβια χορήγηση με NaCl 0,9%, έως ότου γίνει αιτιολογική διάγνωση. Δεν πρέπει να αυξάνει το Na<sup>+</sup> του ορού πάνω από 6-8 mEq/L το πρώτο 24ωρο και κατά 8 mEq/L τις επόμενες ημέρες (επιβάλλεται έλεγχος του Na<sup>+</sup> του ορού στις 6 και 12 ώρες μετά την αρχική αύξησή του κατά 5 mEq/L και μετά ανά 24ωρο). Στις περιπτώσεις που δεν αυξηθεί το Na<sup>+</sup> του ορού κατά 5 mEq/L συνεχίζεται η ενδοφλέβια χορήγηση NaCl 3% για πρόσθετη αύξησή του κατά 1 mEq/L/ώρα. Οι χορηγήσεις NaCl 3% διακόπτονται όταν τα συμπτώματα υφεθούν ή όταν το Na<sup>+</sup> του ορού αυξηθεί κατά 6-8 mEq/L. Ως προς την ποσότητα NaCl 3% που πρέπει να χορηγείται όταν ο ασθενής έχει ασύνηθες βάρος (πολύ αδύνατος ή υπέρβαρος) καλό είναι να δίδεται σε δόση 2 ml/kgΣΒ. Φυσικά από τις χορηγήσεις αυτές δεν πρέπει να αναμένεται πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων, διότι ο εγκέφαλος χρειάζεται κάποιο χρόνο για να ανανήψει (ακόμη δυσκολότερο είναι να εκτιμηθεί ο διασωληνωμένος και ο κατασταλαμένος ασθενής).

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία που εμφανίστηκαν με σπασμούς και κώμα, η διόρθωση του Na<sup>+</sup> μέσα σε τέσσερις ώρες κατά 4-6 mEq/L ήταν αρκετή για τη διάσωσή τους. Αυτό πρέπει να αποτελεί οδηγό στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών, διότι ο κίνδυνος από το εγκεφαλικό οίδημα κατά πολύ ξεπερνά τον κίνδυνο της ωσμωτικής απομυελίνωσης. Αν ωστόσο ξεπεραστούν τα ασφαλή όρια αύξησης του Na<sup>+</sup> του ορού (>8 mEq/L/24ωρο), συστήνεται η χορήγηση H<sub>2</sub>O (διάλυμα γλυκόζης 5%) σε δόση 10 ml/kgΣΒ/ώρα κάθε 8 ώρες ή μπορεί να δοθεί και δεσμοπρεσσίνη σε δόση 2 μg/8ωρο.

Η βραδεία αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού σε διάστημα ημερών, με συνεχή έγχυση υπέρτονου ορού δεν μειώνει αποτελεσματικά το εγκεφαλικό οίδημα και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να εφαρμόζεται (το πλεονέκτημα της bolus χορήγησης NaCl 3% για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι ότι ρυθμίζεται με ελεγχόμενο τρόπο η μεταβολή του Na<sup>+</sup> του ορού και δεν υπάρχει κίνδυνος υπερδιόρθωσης που υπάρχει στη συνεχή χορήγηση διαλύματος NaCl 3%). Επίσης ο υπέρτονος ορός NaCl (3%) είναι απαραίτητος σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια και πυκνά ούρα (απαιτείται κεντρική γραμμή ή μεγάλη φλέβα) και είναι καλύτερο να χορηγείται σε άτομα με χαμηλή αρτηριακή πίεση (σε υψηλή αρτηριακή πίεση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι καλύτερο να χορηγείται μαννιτόλη).



**Αντιμετώπιση με βάση την κατάσταση του όγκου** Ο περιορισμός στην πρόσληψη των υγρών παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας των oligo-συμπτωματικών ασθενών με ευογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Οι ασθενείς με ευογκαιμική υπονατριαιμία δεν πρέπει να προσλαμβάνουν καθημερινά  $H_2O$  περισσότερο από εκείνο που χάνεται με οποιοδήποτε τρόπο. Για να θεωρηθεί ότι επιτυγχάνεται κάτι τέτοιο, το άθροισμα του αποβαλλόμενου  $Na^+$  και  $K^+$  των ούρων πρέπει να είναι μικρότερο από το άθροισμα των ιόντων αυτών στον ορό. Αυτό βέβαια που πρέπει να τονιστεί είναι ότι με τον τρόπο αυτό καθυστερεί η διόρθωση και δεν υπάρχει καλή συμμόρφωση (Εικ. 16).



**Εικόνα 16:** Προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα υγρά και ιωσμώλια ( $Na^+ + K^+$ ). Είναι αποτελεσματική η αντιμετώπιση αυτή όταν τα προσλαμβανόμενα ιωσμώλια είναι περισσότερα από τα αποβαλλόμενα (ως υδατικό διάλυμα)

Ο περιορισμός των υγρών αν και έχει ποικίλη αποτελεσματικότητα (σε ποτομανία μπορεί να αυξήσει το  $Na^+$  του ορού κατά 2 mEq/L/ώρα), δεν ενέχει κανένα κίνδυνο για όσο διάστημα η διαταραχή της αποβολής του  $H_2O$  εξακολουθεί να υφίσταται. Βεβαίως η αποκατάσταση της διούρησης (λ.χ. με αναστολή δράσης της ADH) μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιόρθωση και συνεπώς σε τέτοια περίπτωση υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης της ωσμωτικής απομυελίνωσης.

Πότε όμως χορηγείται  $NaCl$  0,9%; Σε ασθενή με υπονατριαιμία από διουρητικά, το πρόβλημα έγκειται στην αποκατάσταση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου και αυτό μπορεί να γίνει με  $NaCl$  0,9%. Έτσι η χορήγηση  $NaCl$  0,9% ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις συνύπαρξης υπογκαιμίας

με υπονατριαιμία, διότι η ενέργεια αυτή καταστέλλει την έκκριση της ADH και άρα την ανισότιμη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Ο πιο ευαίσθητος δείκτης της συστολής του όγκου είναι η αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων (μεταβάλλεται πρώτη), ακολουθεί ο καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία) που μεταβάλλεται στη συνέχεια (δευτέρος) και η αρτηριακή πίεση που μεταβάλλεται τελευταία (υπόταση).

Ένα άλλο ερώτημα είναι το *πότε χορηγούνται διουρητικά σε υπονατριαιμία*; Στην καρδιακή ανεπάρκεια ή στην κίρρωση του ήπατος με υπερογκαιμική υπονατριαιμία, ένας συνδυασμός περιορισμού των υγρών και χρήσης διουρητικών, μπορεί να περιορίσει το συνολικό  $\text{H}_2\text{O}$  του οργανισμού. Επίσης σε υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας η χορήγηση φουροσεμίδης και υπέρτονου ορού αυξάνει το  $\text{Na}^+$  του ορού ( $\text{NaCl}$  3%) και μειώνει τον χρόνο νοσηλείας, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο φουροσεμίδης.

*Αιτιολογική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας* Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικ. 17), η διακοπή φαρμάκων ή η διόρθωση των υπεύθυνων καταστάσεων μπορεί να αποτελέσει και τη θεραπεία της υπονατριαιμίας.

Αιτία υπονατριαιμίας	Μηχανισμός διαφυγής από την αντιδιούρηση
Υπογκαιμία	Αποκατάσταση του όγκου, διακόπτει την διαμέσου τασεοϋποδοχών έκκριση ADH
Ποτομανία, δίαιτα με τσάι και τοστ	Αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας διαλυμένων ουσιών, που θα αποβληθούν και θα φτάσουν στα σημεία αραίωσης των ούρων
Θειαζιδικά διουρητικά	Διακοπή τους αποκαθιστά την αραιωτική ικανότητα των άπω σωληναρίων
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Διακοπή του αντικαταθλιπτικού, εξαλείφει το SIADH*
Δεσμοπρεσσίνη	Διακοπή του φαρμάκου, εξαλείφει την αντιδιουρητική κατάσταση
Υποφυσισμός	Η χορήγηση κορτιζόνης αποκαθιστά την ικανότητα καταστολής της έκκρισης ADH
Νόσος Addison	Αποκατάσταση όγκου και επιπέδων κορτιζόνης
Υποξαιμία	Διόρθωση της υποξαιμίας εξαλείφει την μη ωσμωτική διέγερση έκκρισης ADH
Ναυτία, επεμβάσεις, πόνος ή στρες	Αυτόματη λύση του SIADH με την ύφεση της αιτίας

**Εικόνα 17:** Καταστάσεις με υπονατριαιμία που υφίενται με τη διακοπή του αιτίου (\*SIADH=σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH)

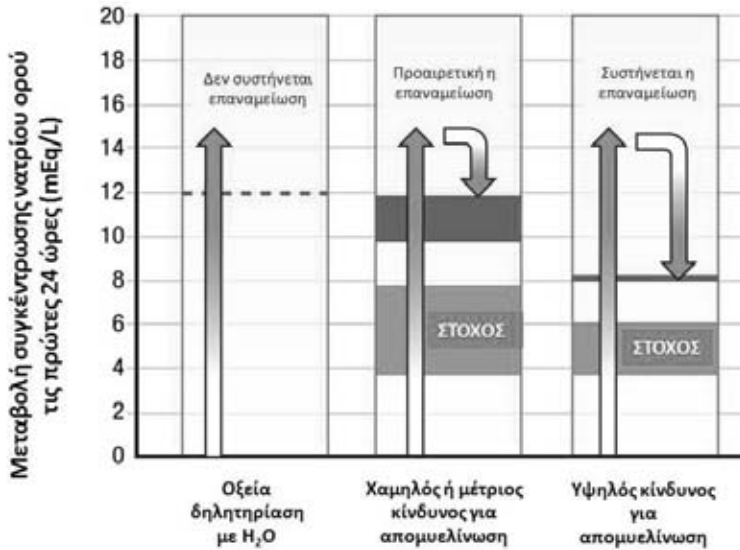
Έτσι σε SIADH επιβάλλεται ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων υγρών (<500-1.000 ml/24ωρο), χορηγείται δεμεκλοκυκλίνη (600-1.200 mg/24ωρο), χωρίς περιορισμό του προσλαμβανόμενου  $\text{Na}^+$ , χορηγούνται

βαππάνες και διακόπτονται τα φάρμακα που ευθύνονται για SIADH. Η δε-μεκλοκυκλίνη όμως μπορεί να χρειαστεί να περάσουν τρεις εβδομάδες για να φτάσει στο μέγιστο επίπεδο αποτελεσματικότητας και απαιτεί προσοχή η χρήση της σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να δοθούν αφού προκαλούν κάθαρση ελευθέρου  $H_2O$  (χάνουν περίπου 70-80 mEq/L  $Na^+$  και  $K^+$ ).

Οι βαππάνες συνδεόμενες με τους  $V_2$ -υποδοχείς αναστέλλουν τη δράση της ADH, με αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικής πίεσης των ούρων, την υδατο-διούρηση (απώλεια  $H_2O$  χωρίς ηλεκτρολύτες) και την αύξηση του  $Na^+$  του ορού. Κυκλοφορούν στις ΗΠΑ η κοιβαππάνη από το 2005 (ενέσιμη μορφή) και η τολβαππάνη από το 2009 (perOs μορφή), όχι όμως και στη Χώρα μας. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται ότι δεν υπάρχει προς το παρόν κανένας ρόλος για τις βαππάνες στη θεραπεία της οξείας «συμπτωματικής» υπονατριαιμίας, ωστόσο αυτές είναι αποτελεσματικές στην αύξηση του  $Na^+$  του ορού στις χρόνιες «ασυμπτωματικές» υπονατριαιμίες. Βέβαια το κόστος της τολβαππάνης είναι απαγορευτικό για τους περισσότερους ασθενείς (κοστίζουν ~25 δολάρια τα 4 δισκία των 30 mg, που αποτελεί την ημερήσια δόση). Επισημαίνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε υπογκαιμική υπονατριαιμία, ούτε και σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες της υπονατριαιμίας. Δεν πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά τη διακοπή άλλων θεραπειών της υπονατριαιμίας, κυρίως όχι μετά τη χορήγηση  $NaCl$  3% και κατά τη χρήση τους πρέπει το  $Na^+$  του ορού να προσδιορίζεται κάθε 6-8 ώρες, ενώ δεν επιτρέπεται να υπάρχει περιορισμός στην πρόσληψη  $H_2O$ .

*Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας με βάση τη χρονιότητα* Ο διαχωρισμός της υπονατριαιμίας σε οξεία ή χρόνια καθορίζει και το ρυθμό διόρθωσής της. Στην οξεία υπονατριαιμία (<48 ωρών) ο γρήγορος ρυθμός διόρθωσης δεν ενέχει κάποιο κίνδυνο και μπορεί να εφαρμοστεί, για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος, το οποίο έχει τον κίνδυνο του εγκελοεσμού του σκηνιδίου. Στη χρόνια ωστόσο υπονατριαιμία (και σ' αυτή που είναι απροσδιόριστης έναρξης), επιβάλλεται προσεκτική αύξηση της συγκέντρωσης του  $Na^+$  του ορού, διότι ο κίνδυνος της μυελινόλυσης από τη θεραπευτική παρέμβαση είναι μεγάλος και οι βλάβες του σε μεγάλο βαθμό μη αναστρέψιμες. Έτσι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με υπονατριαιμία δεν χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση. Ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική υπονατριαιμία και με νευρολογικές εκδηλώσεις βρίσκονται

σε κίνδυνο επιδείνωσης της ενδοκράνιας υπέρτασης και αποτελούν επείγοντα περιστατικά. Όταν όμως η παραβίαση του ορίου διόρθωσης είναι πιθανή, απαιτούνται επείγοντα μέτρα για να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί η περαιτέρω διόρθωση. Η υπερδιόρθωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επείγον περιστατικό και επιβάλλεται να γίνεται έγκαιρη επαναμείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού (Εικ. 18).



**Εικόνα 18:** Επαναμείωση  $\text{Na}^+$  ορού σε περιπτώσεις υπερδιόρθωσης

Η θεραπεία της χρόνιας υπονατριαιμίας με ή χωρίς σοβαρά ή με μετρίως σοβαρά συμπτώματα περιλαμβάνει:

- την επιβεβαίωση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού,
- τη διακοπή υγρών και φαρμάκων που ευθύνονται για υπονατριαιμία,
- την έναρξη ελέγχου για αιτιολογική διάγνωση και θεραπεία,
- τη μη διόρθωση πάνω από 6-8 mOsm/L/24ωρο και
- τον έλεγχο του  $\text{Na}^+$  του ορού κάθε 6 ώρες (έως  $\text{Na}^+ > 125$  mEq/L).

Αν υπάρχει υποκαλιαιμία θα πρέπει να διορθώνεται ταυτόχρονα (αυτή η διόρθωση συμβάλλει στη διόρθωση του  $\text{Na}^+$  του ορού και πολλές φορές αποτελεί αιτία απομυελίνωσης). Ειδικότερα πρέπει να είναι γνωστό ότι για κάθε 1 mEq  $\text{K}^+$  που κατακρατείται στον οργανισμό, το  $\text{Na}^+$  του ορού επηρεάζεται κατά 1 mEq.

Ο συνδυασμός χορήγησης NaCl 3% μαζί με δεσμοπρεσσίνη αποτελεί απλή και ασφαλή στρατηγική στη διόρθωση της σοβαρής υπονατρίαίμιας και φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα υπερδιόρθωσής της (διότι έτσι δεν υπάρχει η επίπτωση της διούρησης στη μεταβολή του Na<sup>+</sup> του ορού, αλλά μόνο η επίπτωση της χορηγούμενης ποσότητας Na<sup>+</sup>). Ο συνδυασμός αυτός προκαλεί προβλέψιμο ρυθμό αύξησης του Na<sup>+</sup> του ορού, αφού είναι γνωστό ότι η αποβολή 1 L ούρων/ώρα με τη μέγιστη αραίωση, αυξάνει το Na<sup>+</sup> του ορού κατά >2 mEq/L/ώρα.

*Ποιο όμως είναι το ασφαλές όριο διόρθωσης της υπονατρίαίμιας (ημερήσια μεταβολή Na<sup>+</sup>);* Δεν είναι απαραίτητο να διορθώνεται το Na<sup>+</sup> στα φυσιολογικά του επίπεδα. Έχουν συμβεί με την πρόοδο του χρόνου έντονες μεταστροφές στην άποψη ερευνητών ως προς το ρυθμό αύξησης του Na<sup>+</sup> του ορού σε υπονατρίαίμια. Ειδικότερα ο Ayus που είπε πρώτος ότι θα πρέπει αυτό να διορθώνεται κατά 25 mEq/L/24ωρο, το 2006 υποστήριξε ότι η αύξηση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 15-20 mEq/L τις πρώτες 48 ώρες. Σήμερα οι περισσότεροι θεωρούν ασφαλή τη διόρθωση του Na<sup>+</sup> του ορού την πρώτη ημέρα από 6-8 mEq/L και το πρώτο 48ωρο από 10-18 mEq/L. Ωστόσο το 2014 θεσπίστηκαν κατευθυντήριες οδηγίες, όπου για την αντιμετώπιση της υπονατρίαίμιας συμφωνούν ότι επιτρέπεται η αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού την πρώτη ημέρα κατά 10 mEq/L και κατά το 48ωρο κατά 18 mEq/L, αν και οι Madias και Adrogue θεωρούν ότι η μεταβολή αυτή το πρώτο 24ωρο δεν πρέπει να ξεπερνά τα 6-8 mEq/L.

*Γενικές οδηγίες* Για να υπάρχει η βεβαιότητα ότι θα αυξηθεί το Na<sup>+</sup> του ορού από την επίδραση των χορηγούμενων και αποβαλλόμενων υγρών και ηλεκτρολυτών πρέπει να υπάρχει εκτίμηση του ασθενούς. Ειδικότερα, όταν είναι ισόποσα τα προσλαμβανόμενα και τα αποβαλλόμενα, τα πρώτα πρέπει να είναι πυκνότερα από τα δεύτερα. Αυτό μπορεί να εκτιμηθεί διαιρώντας το άθροισμα των κατιόντων των ούρων με τη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> του πλάσματος, οπότε αν βρεθεί αριθμός <0,5 υπάρχει κάθαρση ελευθέρου H<sub>2</sub>O και άρα αναμένεται η βελτίωση της υπονατρίαίμιας, ενώ αν ο λόγος αυτός είναι >1 τότε δεν υπάρχει κάθαρση ελευθέρου H<sub>2</sub>O και άρα δεν αναμένεται βελτίωση της υπονατρίαίμιας.

Η χρήση των εξισώσεων Adrogue-Madiaz (αναμενόμενη μεταβολή του Na<sup>+</sup> του ορού σε χορήγηση 1 L υπέρτονου ορού =  $[\text{Na}^+_{\text{χορηγούμενο}} - \text{Na}^+_{\text{ασθενούς}}] / [\text{Ολικό H}_2\text{O} + 1]$ ) για τον υπολογισμό του ρυθμού διόρθωσης φαίνεται να είναι πολύ χρήσιμη (αν και δεν είναι), αλλά δεν υποκαθιστά την πραγματική

στενή παρακολούθηση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού. Έτσι κατά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας δεν χρειάζεται η χρήση τύπων που δείχνουν το έλλειμμα, διότι το σύστημα είναι ανοιχτό (υπάρχει διούρηση) και άρα οι υπολογισμοί περιέχουν λάθη.

Σε αλκοολικούς, κίρρωτικούς, υποθρεπτικούς, υποξικούς και υποκαλιαιμικούς ασθενείς, δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να γίνεται διόρθωση πάνω από 6 mEq/L/24ωρο (κίνδυνος μυελινόλυσης), γεγονός που ισχύει, τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια υπονατριαιμία.

*Λάθη κατά την αντιμετώπιση* Μετά την αναφορά της αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας είναι καλό να γίνει μνεία και ορισμένων λαθών που συμβαίνουν αντιμετωπίζοντας τέτοιους ασθενείς. Πρώτα απ' όλα πρέπει να τονιστεί ότι και ο ορός NaCl 0,9% σχετίζεται με υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας. Επίσης ότι ο περιορισμός μόνο της πρόσληψης  $\text{H}_2\text{O}$  δεν έχει κανέναν ρόλο στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπονατριαιμίας και ότι ο ορός NaCl 0,9% δεν είναι κατάλληλος για τη θεραπεία της υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας του SIADH (εξαιτίας του ότι η αυξημένη έκκριση της τελευταίας δεν οφείλεται σε αιμοδυναμικά αίτια). Διότι η παρουσία αυξημένων επιπέδων ADH δεν επιτρέπει τους νεφρούς να αποβάλλουν ελεύθερο  $\text{H}_2\text{O}$  με ΩΠ κατώτερη από εκείνη του πλάσματος (κατάσταση ανθιστάμενη στον ορό NaCl 0,9%).

Οι βαπτάνες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνες τους για τη θεραπεία της υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας, διότι χρειάζονται τουλάχιστον 1-2 ώρες για να δράσουν. Αντίστοιχα οι συμβατικές (κλασικές) θεραπείες της υπονατριαιμίας (λ.χ. περιορισμός  $\text{H}_2\text{O}$ , δεμεκλοκυκλίνη, ουρία, λίθιο) που έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και 10ετίες, αν και είναι αποτελεσματικές σε ειδικές περιπτώσεις, δεν είναι καλές, διότι:

- έχουν ποικίλη και μη προβλέψιμη αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ασθενή και
- βραδεία επίδραση και σημαντικές τοξικές εκδηλώσεις.

Μελέτες που έγιναν πριν από 15-20 έτη έδειξαν ότι :

- οι ασθενείς καταλήγουν ως αποτέλεσμα της χορήγησης πολύ περισσότερων ή λιγότερων υγρών από μη έμπειρο ιατρικό προσωπικό,
- οι νεαροί γιατροί δεν έχουν επαρκείς γνώσεις και ικανοποιητικές δυνατότητες συνταγογράφησης υγρών και
- η συνταγογράφηση των υγρών πρέπει να γίνεται με τον ίδιο τρόπο που γίνεται και η συνταγογράφηση των ναρκωτικών.

Επανάληψη των μελετών αυτών στα χρόνια μας έδειξαν ότι:

- η κακή διαχείριση των υγρών συνέβαλε στο ήμισυ περίπου των θανάτων,
- τα λάθη στη συνταγογράφηση των υγρών στο νοσοκομείο είναι στην κλινική πράξη συχνά και επικίνδυνα και
- πολλοί μετεγχειρητικοί ασθενείς εμφανίζουν θνητότητα που σχετίζεται άμεσα με τη συνταγογράφηση των υγρών. Δηλαδή δεν άλλαξε τίποτε εδώ και 10 έτη στο θέμα αυτό και η άγνοια παραμένει..

Έτσι η βιβλιογραφία δείχνει ότι η υπονατριαιμία όχι μόνο ερευνάται υποβέλτιστα, αλλά αντιμετωπίζεται και ανεπαρκώς, γεγονός που οφείλεται:

- στο ότι δεν υπάρχουν εξειδικευμένοι στο θέμα,
- στην περιορισμένη ενημέρωση των πρωτοκόλλων διερεύνησης και
- στην αδυναμία να αναγνωρισθεί ότι η υπονατριαιμία συμβάλλει στη νοσηρότητα και θνητότητα.

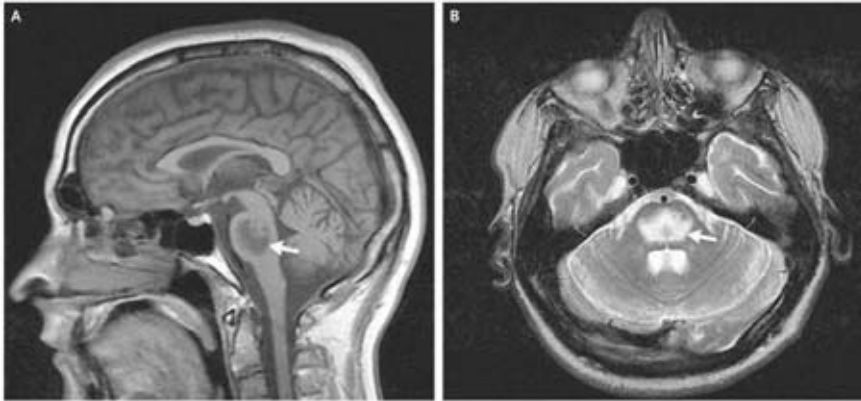
Θεωρείται μάλιστα ότι η θεραπεία με υγρά διδάσκεται κακώς, είναι ελάχιστα κατανοητή και εφαρμόζεται κακώς. Συνήθη λάθη στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι:

- η ανεπαρκής εκτίμηση του ασθενούς, η οποία αν ήταν πλήρης θα μπορούσε να επηρεάσει τη θεραπεία,
- ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων υγρών σε υπονατριαιμία από χρήση διουρητικών,
- η συνέχιση της χρήσης των θειαζιδών, παρά το γεγονός ότι θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την υπονατριαιμία,
- η «τυφλή» ενδοφλέβια χορήγηση NaCl σε μέτρια υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+ > 125 \text{ mEq/L}$ ), σε άτομο χωρίς κλινικές εκδηλώσεις και οι ιατρογενείς αιτίες υπονατριαιμίας (λ.χ. από χορήγηση ορών δεξτρόζης 5%).

Σε μία μελέτη σε Πανεπιστημιακό νοσοκομείο, στο 33% των περιπτώσεων υπονατριαιμίας θεωρήθηκε ότι έγιναν σημαντικά λάθη (περιλαμβανομένης της τυφλής έγχυσης υπέρτονου NaCl 3% σε μη βαριές περιπτώσεις και του περιορισμού των υγρών σε υπονατριαιμία από διουρητικά).

*Επιπλοκές θεραπειάς υπονατριαιμίας - Μυελινόλυση* Η επιθετική διόρθωση της υπονατριαιμίας οδηγεί σε συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων (σύνδρομο γεφυρικής μυελινόλυσης). Ειδικότερα η ταχεία αύξηση του  $\text{Na}^+$  του ορού συρρικνώνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών αγγείων που προσαρμόστηκαν στη χρόνια υπονατριαιμία, διακόπτοντας

τις σφικτές τους συνδέσεις και ανοίγοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέποντας το κυκλοφορούν συμπλήρωμα, τις κυτοκίνες και τα λεμφοκύτταρα να εισέλθουν στα εγκεφαλικά κύτταρα, όπου προκαλούν βλάβη και μυελινόλυση (Εικ. 19).



**Εικόνα 19:** Γεφυρική μυελινόλυση (βέλη)

Παθογενετικά πρέπει να σημειωθεί ότι σε υπονατριαιμία η απάντηση του εγκεφάλου στη διαταραχή είναι η μείωση των ωσμωλίων ενδοκυττάρια (ιόντων  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , μυοϊνοσιτόλης, γλουταμινικού, ταυρίνης, ουρίας κ.ά), έτσι ώστε να μειώνεται το οίδημα του εγκεφάλου τουλάχιστον κατά 50%. Κατά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας ο εγκέφαλος επανακτά  $\text{NaCl}$  (μέσα σε  $\text{min}$ ),  $\text{K}^+$  (μέσα σε ώρες) και οργανικά ωσμώλια (μέσα σε 1-2 ημέρες). Αυτό συμβαίνει διότι χορηγώντας υπέρτονους ορούς υπάρχει ο κίνδυνος αφυδάτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων με καταστροφικές επίσης συνέπειες. Πρέπει να σημειωθεί ότι περιοχές του εγκεφάλου που ανακτούν βραδύτερα τα ωσμώλια επηρεάζονται περισσότερο, ενώ η εξωγενής χορήγηση μυοϊνοσιτόλης προστατεύει από την μυελινόλυση. Επίσης σε ουραιμία γίνεται ταχύτερη ανάκτηση των οργανικών ωσμωλίων, γι' αυτό και οι ουραιμικοί ασθενείς προστατεύονται από την μυελινόλυση.

Διαγνωστικά η μαγνητική τομογραφία είναι φυσιολογική κατά την έναρξη των συμπτωμάτων και γίνεται διαγνωστική (έχει παθολογικά ευρήματα) περίπου μετά από δύο εβδομάδες.



## 2.5. Πρόγνωση

Η υπονατρίαζια όλο και πιο πολύ αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας. Χρειάζονται ωστόσο προοπτικές μελέτες για να καθοριστεί αν αυτή καθαυτή συμβάλλει στη θνητότητα και το κατά πόσο η διόρθωσή της βελτιώνει την έκβαση. Μέχρις ότου υπάρξουν τέτοιες μελέτες, η παρουσία της υπονατρίαζιας πρέπει να θεωρείται ως ένας παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες εκβάσεις και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα. Σε μία μελέτη η θνητότητα για τα άτομα >65 ετών με υπονατρίαζια ήταν 16% (ενώ ήταν 8% για άτομα ίδιας ηλικίας με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ορού).

## 2.6. Πρόληψη

Γενικά προληπτικά μέτρα αποτελούν η αποφυγή της μετεγχειρητικής χορήγησης υπότονων ορών σε σχέση με τα ούρα του ασθενούς (επί παρουσίας πολυουρίας) ή υπότονων ορών σε ολιγουρικό ασθενή (το 2003 έγινε εισήγηση από την ομάδα του Ayus να εγκαταλειφθεί η χρήση σε μορφή ρουτίνας των υπότονων ορών). Ισότονα διαλύματα πρέπει να χορηγούνται μόνο για διατήρηση καλής αιμοδυναμικής κατάστασης ή για αναπλήρωση απωλειών και απαιτείται προσοχή στη χορήγηση υγρών σε μικρόσωμους ασθενείς.

Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται  $\text{H}_2\text{O}$  χωρίς ηλεκτρολύτες σε άτομο με  $\text{Na}^+$  ορού <138 mEq/L (να χορηγείται μικρότερος όγκος αν υπάρχει υποψία μη ωσμωτικής έκκρισης ADH). Δεν πρέπει επίσης να χορηγείται περισσότερος ισότονος ορός NaCl απ' ό τι χρειάζεται κατά τη διάρκεια χειρουργείου και στην οξεία μετεγχειρητική περίοδο (για διατήρηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς). Με τα μέτρα αυτά είναι πιθανό να μειωθούν οι ιατρογενείς υπονατρίαζιες.

## 3. Υπερνατρίαζια

### Κύρια σημεία

- Σε κάθε περίπτωση απώλειας  $\text{H}_2\text{O}$  ή υπότονου διαλύματος, προκαλείται υπερνατρίαζια, μόνο όταν δεν προσλαμβάνεται  $\text{H}_2\text{O}$
- Η σημαντικού βαθμού υπερωσμωτικότητα ή υπερνατρίαζια προκαλεί χαρα-

κτηριστικό νευρολογικό σύνδρομο

- Τα συμπτώματα της υπερωσμωτικότητας εμφανίζονται όταν η ΩΠ του ορού γίνει μεγαλύτερη από 320 mOsm/L

- Η υπερνατριαιμία συνήθως διαπιστώνεται σε ενήλικες με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης ή σε βρέφη, αφού τα άτομα αυτά αδυνατούν να προσλάβουν H<sub>2</sub>O

- Ο προσδιορισμός του Na<sup>+</sup>, της γλυκόζης και της ουρίας στα ούρα μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ύπαρξης ή μη αυξημένης ποσότητας ωσμωλίων σ' αυτά

- Σε ασθενή με πολυουρία, ισοωσμωτικά ή υπερωσμωτικά ούρα (ωσμωπική πίεση<sup>3</sup> 300 mOsm/L) υποδηλώνουν γενικά ωσμωτική διούρηση

- Ούρα με ωσμωπική πίεση >700-800 mOsm/L δηλώνουν εξωνεφρική απώλεια H<sub>2</sub>O, ενώ αν η ωσμωπική πίεση των ούρων είναι <300 mOsm/L για την απώλεια του H<sub>2</sub>O ευθύνονται οι νεφροί

- Αν η αιτία της υπερνατριαιμίας είναι η αφυδάτωση, η απώλεια υγρών από τον αγγειακό χώρο οδηγεί σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών

- Σε υπερνατριαιμία η προτιμότερη οδός χορήγησης υγρών είναι η από του στόματος ή με ρινογαστρικό καθετήρα, αν όμως δε μπορεί να εφαρμοστεί επιλέγεται η ενδοφλέβια

- Σε υπερνατριαιμία πρέπει να δίδονται μόνο υπότονα υγρά

- Αρχικά κάθε ένδεια όγκου πρέπει να διορθώνεται με NaCl 0,9%, έως ότου βελτιωθεί η υπογκαιμία

- Το υπογκαιμικό shock είναι αυτό που έχει την προτεραιότητα στην αντιμετώπιση ασθενών με απώλεια σημαντικής ποσότητας υπότονων υγρών

- Αν η υπερνατριαιμία είναι διάρκειας <24 ωρών, πρέπει να αποκαθίσταται σε λιγότερο από 24 ώρες, με άμεση χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 5%

- Σε υπερνατριαιμία η επάρκεια των χορηγούμενων υγρών κατά την αναπλήρωση πρέπει να εκτιμάται με βάση τα αντικειμενικά ευρήματα

- Η πρόγνωση της υπερνατριαιμίας δεν είναι καλή

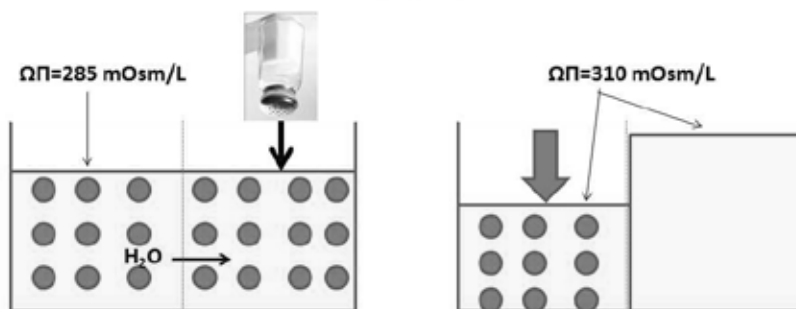
### 3.1. Εισαγωγή

Η υπερνατριαιμία εκτός από τις σπάνιες περιπτώσεις χορήγησης αυξημένων ποσοτήτων Na<sup>+</sup>, αποτελεί βασικά διαταραχή που αφορά το ισοζύγιο του H<sub>2</sub>O. Μπορεί δηλαδή να προκληθεί όταν αυξηθεί το Na<sup>+</sup> του οργανισμού, αναλογικά περισσότερο σε σχέση με το H<sub>2</sub>O του ή όταν ελαττωθούν και τα δύο, αλλά αναλογικά περισσότερο το H<sub>2</sub>O. Ωστόσο αν το αίσθημα της δίψας λειτουργεί φυσιολογικά, είναι πολύ δύσκολο να υπάρξει υπερνατριαιμία, όσο σημαντική και αν είναι η απώλεια H<sub>2</sub>O. Άρα σε κάθε περίπτωση απώλειας H<sub>2</sub>O ή υπότονου διαλύματος, προκαλείται υπερνατριαιμία, μόνο όταν δεν προσλαμβάνεται H<sub>2</sub>O.

Υπερωσμωτικές είναι οι καταστάσεις όπου η σχέση διαλυμένων μορίων προς το ολικό H<sub>2</sub>O του οργανισμού αυξάνεται (όλες οι υπερνατριαιμικές καταστάσεις είναι υπερωσμωτικές), αυτές δε που οδηγούν σε κώμα είναι

όσες συνοδεύονται από ΩΠ ορού >350 mOsm/L. Η υπερωσμωτικότητα μπορεί να οφείλεται σε εξωγενή ωσμώλια, όπως στη χορήγηση παρεντερικής διατροφής ή υπέρτονων νατριούχων ορών (Εικ. 20), στη δηλητηρίαση με αιθανόλη, μαννιτόλη ή και αιθυλενογλυκόλη. Παράδειγμα ενδογενούς ωσμώλιου που έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει υπερωσμωτικότητα είναι η γλυκόζη, η οποία σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωσικό κύμα.

### Μετακίνηση H<sub>2</sub>O λόγω υπερωσμωτικότητας του ενός από τους δύο χώρους



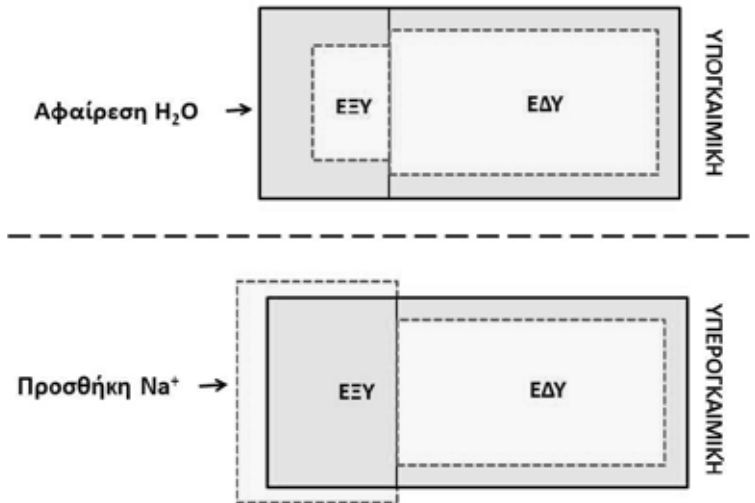
**Εικόνα 20:** Σχεδιαγράμματα υπερωσμωτικότητας από χορήγηση ωσμωλίων στον ένα από τους δύο χώρους με αρχική ωσμωτική πίεση 285 mOsm/L. Ύδωρ θα μετακινηθεί προς τον χώρο του οποίου θα αυξηθεί η ωσμωτικότητα (λ.χ. 310 mOsm/L), με αποτέλεσμα να αυξηθεί και ο όγκος

Ως υπερνατριαιμία λοιπόν ορίζεται η παρουσία Na<sup>+</sup> ορού >145 mEq/L, ενώ Na<sup>+</sup> ορού >155 mEq/L μπορεί να είναι επικίνδυνο για τη ζωή. Η υπερνατριαιμία συνοδεύεται πάντοτε από μείωση του όγκου του ενδοκυττάριου χώρου, ενώ ο εξωκυττάριος μπορεί να είναι αυξημένος, μειωμένος ή φυσιολογικός. Στη ουσία η υπερνατριαιμία υποδηλώνει την παρουσία αρνητικού ισοζυγίου H<sub>2</sub>O ή θετικού Na<sup>+</sup>.

### 3.2. Αίτια

Υπερωσμωτικότητα όπως αναφέρθηκε μπορεί να προκύψει από αύξηση των σωματιδίων που δρουν ωσμωτικά ή από απώλεια H<sub>2</sub>O (Εικ. 21).

### Αιτίες υπερνατριαιμίας (υπερωσμωτικότητας)



**Εικόνα 21:** Σε υπογκαιμική υπερωσμωτικότητα (αφαίρεση H<sub>2</sub>O) υπάρχει σημειολογία από την ενδοκυττάρια αφυδάτωση και την υπογκαιμία (A), ενώ σε υπερογκαιμική (προσθήκη Na<sup>+</sup>) υπάρχει επίσης σημειολογία από την ενδοκυττάρια αφυδάτωση, αλλά και την εξωκυττάρια υπερογκαιμία (B) (στο διάγραμμα η συνεχής γραμμή παριστάνει τη φυσιολογική κατάσταση και η διακεκομμένη η υπο- ή υπερ-ογκαιμική υπερνατριαιμία) (ΕΞΥ=εξωκυττάριο υγρό, ΕΔΥ=ενδοκυττάριο υγρό)

Οι κύριες αιτίες σημαντικής κλινικά υπερνατριαιμίας αποτελούν συνέπειες τριών κυρίως παθολογικών μηχανισμών:

- της διαταραχής του αισθήματος της δίψας,
- της ωσμωτικής διούρησης και
- της υπερβολικής απομάκρυνσης H<sub>2</sub>O δια των νεφρών ή άλλης οδού (Εικ.22).

<p>Διαταραχή δίψας Κώμα Ιδιοπαθής</p>
<p>Μειωμένη πρόσληψη H<sub>2</sub>O Δυσκαταποσία Έλλειψη H<sub>2</sub>O (περιπλανώμενα άτομα σε έρημο) Ακίνητοποιημένα άτομα από βαριά τραύματα Ναυαγοί</p>
<p>Ωσμωτική διούρηση Διαβητική κετοξέωση Διαβητικό μη κετωσικό κώμα Μαννιτόλη</p>
<p>Υπερβολική απώλεια νερού Νεφρικής αιτιολογίας Υποφυσιογενής άποιος διαβήτης Νεφρογενής άποιος διαβήτης Εξωνεφρικής αιτιολογίας Πνεύμονες (υπεραερισμός, τραχειοστομία) Εφιδρώσεις (υψηλός πυρετός)</p>
<p>Περίσσεια διαλυμένων ουσιών (Na<sup>+</sup>) Αυξημένη πρόσληψη Na<sup>+</sup> ή λευκωμάτων Υπερβολική χορήγηση υπέρτονων ορών (NaCl, NaHCO<sub>3</sub>)</p>
<p>Συνδυασμοί των παραπάνω Κώμα μαζί με χορήγηση υπέρτονων υγρών</p>

**Εικόνα 22:** Αιτίες υπερνατρίαζίας ή υπερωσμωτικότητας

Η συχνότερη αιτία υπερνατρίαζίας είναι η ανεπαρκής πρόσληψη νερού σε άτομα με απώλειες H<sub>2</sub>O που δεν έχουν φυσιολογικό αίσθημα δίψας, όπως είναι οι ηλικιωμένοι. Οι απώλειες υγρών στον τρίτο χώρο (ειλεός, παγκρεατίτιδα) είναι υπότονες και σχετίζονται επίσης με υπερνατρίαζία. Υπερνατρίαζία μπορεί να υπάρξει και σε ενδοκυττάρια μετακίνηση H<sub>2</sub>O (σπασμοί, ραβδομυόλυση).

Άλλες αιτίες υπερνατρίαζίας είναι η ιατρογενής χρήση υπέρτονων ορών (NaCl 3%) για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος ή NaHCO<sub>3</sub> σε shock ή καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση και η παρουσία τραυματικού άποιου διαβήτη, όπως και αρκετά φάρμακα (Εικ. 23).

Φάρμακο	Μηχανισμός
Φάρμακα που προκαλούν υπερασβεστιαμία ή υποκαλιαιμία	Μείωση έκφρασης της υδατοπορίνης-2
Λίθιο	Διαταραχή συμπτωκνωτικής ικανότητας νεφρών (αναστολή δράσης αδενυλικυκλάσης)
Δεμεκλοκυκλίνη	Διαταραχή συμπτωκνωτικής ικανότητας νεφρών
Αμφοτερικίνη-B	Απ' ευθείας επίδραση στην αδενυλικυκλάση και στην υδατοπορίνη-2
Αλκοόλ	Αναστολή απελευθέρωσης ADH
Υπέρτονα διαλύματα	Ωσμωτική διούρηση
Διουρητικά αγκύλης	Απώλεια υπότονων ούρων
Ωσμωτικά καθαρτικά (λακτουλόζη)	Απώλεια υπότονων κοπράνων
Χορήγηση υπέρτονων NaCl ορών	Αυξημένης τονικότητας διάλυμα
Χορήγηση υπέρτονων NaHCO <sub>3</sub> ορών	Αυξημένης τονικότητας διάλυμα
Χορήγηση υπέρτονων ενεμάτων Pi	Αυξημένη απορρόφηση Na <sup>+</sup> από έντερο
Εμετικό διάλυμα NaCl	Αυξημένης τονικότητας διάλυμα

**Εικόνα 23:** Φαρμακευτικά αίτια υπερνατριαιμίας

Η απώλεια ιδιαίτερα υπότονων υγρών (καθαρού H<sub>2</sub>O) με άδηλη αναπνοή, από το δέρμα ή τις αναπνευστικές οδούς, καλύπτει συνολικά στους ενήλικες 800-1.000 ml/24ωρο. Κάθε κατάσταση που αυξάνει τις απώλειες αυτές (πυρετός, λοιμώξεις αναπνευστικού, εγκαύματα, άσκηση σε υψηλές θερμοκρασίες ή ξηρό κλίμα, υπερκαταβολισμός και υπέρπνοια), προδιαθέτει στην εμφάνιση υπερωσμωτικότητας-υπερνατριαιμίας, όταν βέβαια αυτές δεν αποκαθίστανται με εξωγενή πρόσληψη νερού. Ωστόσο σημειώνεται ότι σε κάθε περίπτωση απώλειας μόνο H<sub>2</sub>O, το ολικό Na<sup>+</sup> του οργανισμού παραμένει φυσιολογικό.

Τα νευροχειρουργικά αίτια (κρανιοφαρυγγίωμα ή τραύματα του υποθαλάμου και της υποθαλαμο-υποφυσιακής οδού), αποτελούν ένα σύνολο συχνών αιτίων κεντρικού άπιοιου διαβήτη. Βέβαια η πολυουρία που ακολουθεί μία νευροχειρουργική επέμβαση, δεν μπορεί συνήθως να οφείλεται μόνο σε κεντρικής αιτιολογίας άπιοιο διαβήτη, αλλά και σε άλλα αίτια όπως:

- στην αποβολή υγρών που χορηγήθηκαν σε μεγάλες ποσότητες κατά τη διάρκεια της επέμβασης,
- στο αποτέλεσμα της ωσμωτικής διούρησης που προκαλεί η μαννιτόλη (που χορηγείται ως αποιδηματική αγωγή) και
- στην υπεργλυκαιμία από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

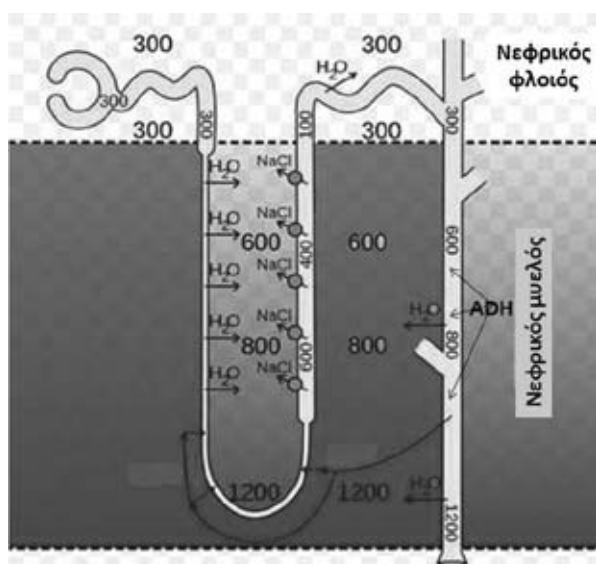
Αυτές οι καταστάσεις διαχωρίζονται από τον κεντρικό άπιοιο διαβήτη με

τον προσδιορισμό της ΩΠ των ούρων και την εκτίμηση της απάντησης των νεφρών στον περιορισμό της χορήγησης νερού.

Για να συμπυκνωθούν τα ούρα χρειάζεται:

- να αυξηθεί η ωσμωτικότητα του διαμέσου χώρου του νεφρού, η οποία είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του συστήματος των αντίρροπων ροών και
- να προκληθεί ωσμωτική εξισορρόπηση του διηθήματος των ούρων με το διάμεσο χώρο (μυελό), γεγονός που επιτυγχάνεται με τη δράση της ADH, διαμέσου παραγωγής cAMP.

Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης αποτελεί κληρονομική ή επίκτητο νόσο, στην οποία η λειτουργία του υποθαλάμου και η απελευθέρωση της ADH είναι φυσιολογικές, όμως η συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών μειώνεται. Φαίνεται δηλαδή ότι οφείλεται σε διαταραχή του συστήματος των αντίρροπων ροών (αδυναμία δημιουργίας υπέρτονου διαμέσου χώρου) ή σε αδυναμία απάντησης των σωληναριακών κυττάρων στην ADH (Εικ. 24).



**Εικόνα 24:** Συμπύκνωση ούρων. Εκτός από την ADH, είναι απαραίτητος και υπερωσμωτικός διάμεσος χώρος για να συμπυκνωθούν τα ούρα

Το λίθιο φυσιολογικά συγκεντρώνεται στα αθροιστικά σωληνάκια δια των διαύλων  $\text{Na}^+$ . Η αντίσταση στην ADH που διαπιστώνεται σε βλάβη από λίθιο οφείλεται σε συνδυασμό ελάττωσης της δραστηριότητας της αδενυλ-

κυκλάσης, σε ελάττωση του αριθμού των  $V_2$ -υποδοχέων της ADH, αλλά και σε αναστολή των μηχανισμών οι οποίοι διαμέσου του cAMP οδηγούν σε έκφραση της υδατοπορίνης-2. Η διαταραχή αυτή είναι αναστρέψιμη, αν είναι δυνατό να παραμείνει μόνιμα σε περιπτώσεις παρατεταμένης χρήσης του φαρμάκου.

Η υπερασβεστιαμία προκαλεί νεφρογενή άποιο διαβήτη, ο οποίος υποχωρεί μέσα σε 1-12 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής. *Ειδικότερα όταν το ολικό  $Ca^{2+}$  ξεπεράσει στον ορό τα 11 mg/dl, είναι δυνατό να υπάρξει κλινικά έκδηλη διαταραχή στη συμπίκνωση των ούρων.* Αυτό αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη ροή αίματος στα ευθέα αγγεία του μυελού, στην αναστρέψιμη μείωση του GFR που προκαλεί η υπερασβεστιαμία (διαμεσοσωληναριακή βλάβη από εναπόθεση  $Ca^{2+}$  στο μυελό) και στη μειωμένη επαναρρόφηση ωσμωλίων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

Η υποκαλιαιμία ευθύνεται επίσης για νεφρογενή άποιο διαβήτη, όταν υπάρχει συνολικό ιστικό έλλειμμα  $K^+$  400-600 mEq και τα επίπεδά του στον ορό είναι γύρω στα 3 mEq/L. Στην κατάσταση αυτή τα αθροιστικά σωληνάρια απαντούν στην ADH μειονεκτικά (αδυναμία συμπίκνωσης), παρά το ότι τα επίπεδά της είναι φυσιολογικά, επίδραση που συμβαίνει κατά ένα μέρος εξαιτίας μείωσης της παραγωγής cAMP και ελάττωσης της νεφρικής έκφρασης της υδατοπορίνης-2. Ακόμη μειώνεται η υπερωσμωτικότητα του μυελού (επιδεινώνεται η επαναρρόφηση του NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle), ώστε τελικά να επηρεάζεται το σύστημα των αντίρροπων ροών και η λειτουργία του. Αυτές οι επιδράσεις της υποκαλιαιμίας υποστρέφονται μετά από αρκετές εβδομάδες, από τη χορήγηση  $K^+$  και την αποκατάσταση των επιπέδων του.

### 3.3. Συχνότητα - Ταξινόμηση

Η συχνότητα της υπερνατρίαμίας κυμαίνεται από 0,3-3,5% στο σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών και στο 7-8,9% των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, δηλαδή είναι κατά πολύ σπανιότερη της υπονατρίαμίας. Αυτό αποδίδεται στη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών συμπίκνωσης των ούρων που ευθύνονται για την εμφάνισή της σε σχέση με την συχνή εμφάνιση των διαταραχών αραίωσης των ούρων, που ευθύνονται για την υπονατρίαμία. Όταν υπάρχει διαταραχή της συμπτωκωτικής



ικανότητας των ούρων, η μεγάλη αποβολή του  $H_2O$  που είναι δυνατό να προκαλέσει υπερνατρίαμια αποφεύγεται συνήθως λόγω της ύπαρξης του αισθήματος της δίψας και της συνήθειας για ημερήσια πρόσληψη 1-2 L νερού. Το 60-80% των περιπτώσεων εμφανίζει υπερνατρίαμια μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο (ιατρογενής).

Η υπερνατρίαμια διακρίνεται σε υπερογκαιμική, ευογκαιμική και υπογκαιμική (Εικ. 25). Διακρίνονται επίσης και με βάση την ταχύτητα εγκατάστασης σε οξεία ή χρόνια.

Ταξινόμηση	Αιτίες
Υπερογκαιμική	Υπερβολική πρόσληψη άλατος, χορήγηση υπέρτονου ορού, χορήγηση $NaHCO_3$ , v. Cushing, υπεραλδοστερονισμός (σπάνια)
Ευογκαιμική	Άπιοις διαβήτης (κεντρικός), νεφρογενείς αιτίες (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια) Θερμοπληξία, πυρετός, εγκαύματα Ανεπαρκής πρόσληψη νερού (μη διαθέσιμο νερό), υποδιψία, αδυναμία λήψης νερού
Υπογκαιμική	Έμετοι, διάρροιες Ωσμωτική διούρηση (νεφρική ανεπάρκεια), διαβήτης, χορήγηση διουρητικών Απώλειες στον τρίτο χώρο (απόφραξη εντέρου), παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα

**Εικόνα 25:** Ταξινόμηση (βάσει της κατάστασης του όγκου)

### 3.4. Κλινική εικόνα

Η εκτίμηση των διαταραχών του  $H_2O$  γίνεται με τη βοήθεια του ιστορικού, των κλινικών εκδηλώσεων του ασθενή, τη διαπίστωση μεταβολής στο σωματικό βάρος και τις μεταβολές της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου. Η συμπτωματολογία βέβαια όλων των υπερωσμωτικών συνδρόμων (εκτός από εκείνο της ραβδομύλυσης), αποδίδεται στην αφυδάτωση και συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων, η δε βαρύτητά τους εξαρτάται από την ταχύτητα εγκατάστασής τους. Όταν η υπερωσμωτικότητα εγκαθίσταται σε λιγότερο από 24 ώρες, η κλινική εικόνα είναι βαρύτερη. Αντίθετα όταν εγκαθίσταται σε περισσότερες από 48 ώρες, τα συμπτώματα είναι ήπια ή και ανύπαρκτα (Εικ. 26).

Η σημαντικού βαθμού υπερωσμωτικότητα ή υπερνατρίαμια προκαλεί χαρακτηριστικό νευρολογικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τη σύγχυση, τη νευρομυική ευερεθιστότητα, την υπέρπνοια, την υπερπυρεξία, το λήθαργο,

τους σπασμούς και το κώμα, εκδηλώσεις που όταν εμφανιστούν οι ασθενείς καταλήγουν.

Η χρόνια υπερωσμωτικότητα διαπιστώνεται σε περιπτώσεις χρόνιας και παρατεταμένης απώλειας  $H_2O$  χωρίς ηλεκτρολύτες, οπότε και οι κλινικές εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (λόγω συρρίκνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων) είναι λιγότερο έντονες από εκείνες της οξείας. Αυτό συμβαίνει επειδή τα εγκεφαλικά κύτταρα δεν χάνουν το  $H_2O$  που τους αναλογεί, επειδή σ' αυτά συσσωρεύονται γρήγορα αρκετά ιόντα ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ), αλλά και τα ιδιογενή ωσμώλια (λ.χ. τα αμινοξέα γλουταμίνη, γλουταμινικό οξύ, αμινοβουτυρικό οξύ, ασπαρτικό οξύ, ταυρίνη, γλυκίνη, μυοϊνοσιτόλη κ.ά).

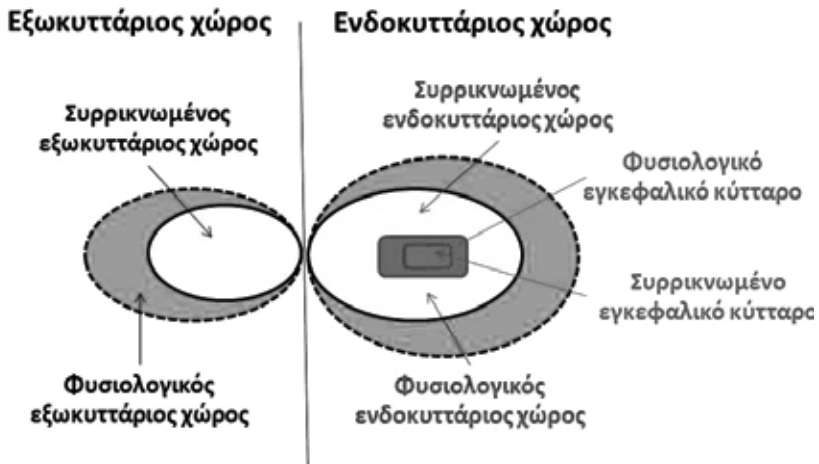


**Εικόνα 26:** Ευρήματα και συμπτώματα υπερνατριαιμίας-υπερωσμωτικότητας

Ειδικότερα σε υπερώσμωση ο εγκέφαλος προστατεύεται από δύο κυρίως μεταβολές:

- τη συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων που προκαλείται από την υπερνατριαιμία, η οποία μειώνει την υδραυλική πίεση στο διάμεσο υγρό του εγκεφάλου και δημιουργεί μία κλίση για τα υγρά από το ΕΝΥ προς τα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο όγκος του διαμέσου χώρου (Εικ. 27) και
- τα εγκεφαλικά κύτταρα όπως αναφέρθηκε προσλαμβάνουν ιόντα, αλλά και ιδιογενή ωσμώλια, που οδηγούν σε αύξηση της ωσμωτικής τους πίεσης (κατά 50%), γεγονός που στρέφει το  $H_2O$  προς τον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα να τείνουν να διατηρήσουν τον όγκο τους. Αυτά σε ασθενείς με χρόνια υπερνατριαιμία, βοηθούν ώστε να

μην υπάρχουν σχεδόν καθόλου συμπτώματα, ακόμη κι όταν το  $\text{Na}^+$  του ορού είναι ιδιαίτερα αυξημένο (170-180 mEq/L). Ωστόσο όπως αναφέρθηκε η σοβαρότητα των νευρολογικών εκδηλώσεων εξαρτάται, τόσο από το βαθμό, όσο και από το ρυθμό αύξησης της ΩΠ.



**Εικόνα 27:** Μεταβολές του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου, όπως και του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων σε απώλεια υπότονων υγρών (με διακεκομμένη γραμμή ο φυσιολογικός χώρος και με συνεχή ο χώρος μετά τη συρρίκνωση)

Για διδακτικούς λόγους καλό είναι να γίνει διάκριση των συμπτωμάτων με βάση τη βαρύτητα της υποωσμωτικότητας, αλλά και της κατάστασης της -ογκαιμίας.

**Βαρύτητα των συμπτωμάτων** Ως προς τα συμπτώματα της ήπιας (ένδεια του  $\text{H}_2\text{O}$  5%), της μέτριας (απώλεια 10% του  $\text{H}_2\text{O}$  οργανισμού) και της σοβαρής αφυδάτωσης (απώλεια 15% του  $\text{H}_2\text{O}$  οργανισμού) φαίνονται στην εικόνα 28.

Συμπτώματα ήπιας αφυδάτωσης (5%)	Ξηρότητα χειλέων Δίψα Ελαφρά ξηροστομία Μείωση αποβολής ούρων (συμπυκνωμένα και χρώματος σκούρου κίτρινου)
Συμπτώματα μέτριας αφυδάτωσης (10%)	Δίψα Πολύ ξηρό στόμα Βαθουλωμένα μάτια Δέρμα που εγείρεται σε πτυχή Μείωση αποβολής ούρων Αδυναμία παραγωγής δακρύων
Συμπτώματα σοβαρής αφυδάτωσης (15%)	Όλα τα συμπτώματα της μέτριας αφυδάτωσης Κρύα χέρια και πόδια Ταχύπνοια Λήθαργος, κώμα, σπασμοί

**Εικόνα 28:** Συμπτωματολογία αφυδάτωσης με βάση το βαθμό της (% μείωση των σωματικών υγρών)

Τα αντικειμενικά ευρήματα της μείωσης του εξωκυττάριου όγκου υγρών (αναλογικά μεγαλύτερης ελάττωσης του  $H_2O$  σε σχέση με το  $Na^+$ ) περιλαμβάνουν αντίστοιχα για μείωση του  $H_2O$  κατά 5%, 10% και 15%: σφύξεις/λεπτό 80, 100 και 120, αρτηριακή πίεση φυσιολογική, ορθοστατική υπόταση και shock, πίεση σφαγίτιδων, φυσιολογική (<5 mmHg), επιπεδωμένες και δέρμα φυσιολογικό, που εγείρεται σε πτυχή ή που είναι ψυχρό και κυανωτικό. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και το επείγον της αναπλήρωσης των υγρών επηρεάζεται από την οξύτητα της υποκείμενης νόσου.

Όσο αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα:

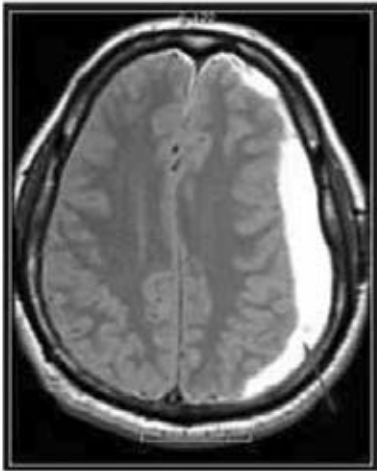
- σε εξωγενή φόρτιση (υπερογκαιμική υπονατριαιμία), διαπιστώνεται αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία και εικόνα πνευμονικού οιδήματος και
- σε απώλεια  $H_2O$  (υπογκαιμική υπονατριαιμία), σημειολογία υποάδρευσης (αδυναμία, ζάλη, εύκολη κόπωση κ.ά), υπόταση, ορθοστατισμός, ταχυκαρδία και ασθενής σφυγμός (Εικ. 28).

Ωστόσο, τα ευρήματα και συμπτώματα της υπερνατριαιμίας κυρίως αντανακλούν δυσλειτουργία του ΚΝΣ και κυριαρχούν όταν η αύξηση του  $Na^+$  του ορού είναι μεγάλη ή όταν συμβαίνει γρήγορα (λ.χ. σε διάστημα ωρών, τόσο στην υπογκαιμική, όσο και στην υπερογκαιμική υπερωσμωτικότητα). Ειδικότερα η συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων ευθύνεται για:

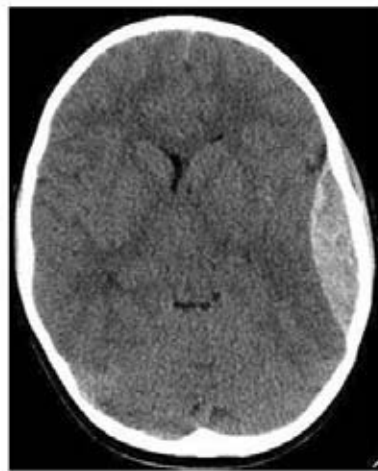
- επιδείνωση της νοητικής κατάστασης,
- λήθαργο,
- καταστολή,
- μη φυσιολογική εκφορά του λόγου (βράγχος),
- μυϊκή δυσκαμψία,
- τρόμο, μυοκλονίες,
- γενικευμένη υπεραντιδραστικότητα,
- σπασμούς και κώμα.

Επίσης στον εγκέφαλο η υπερνατρίαμία με τη συρρίκνωση που προκαλεί στα κύτταρά του μπορεί να οδηγήσει σε:

- υπαραχνοειδή ή υποφλοιική αιμορραγία,
- ενδο-εγκεφαλική αιμορραγία (παρεγχυματική),
- υποσκληρίδιο αιμάτωμα (η έλξη των φλεβών της σκληράς μήνιγγας και του φλεβώδους κόλπου οδηγεί σε ρήξη των αγγείων αυτών και αιμορραγία),
- φλεβική θρόμβωση και
- εγκεφαλικό έμφρακτο (απόφραξη αγγείων) (Εικ. 29).



**ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ**



**ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ**

**Εικόνα 29:** Επισκληρίδιο και υποσκληρίδιο αιμάτωμα εξαιτίας υπερνατρίαμίας

Σε περίπτωση που η αιτία της υπερνατρίαμίας είναι ο άποιος διαβήτης διαπιστώνεται απότομη έναρξη. Εμφανίζει την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα, είναι σπάνιος σε βρέφη και συνήθης στη 2<sup>η</sup> 10ετία της ζωής. Οι

ασθενείς έχουν πολυδιψία και προτιμούν να πίνουν κρύο νερό, τα ούρα 24ώρου είναι από 3-15 L, υπάρχει αξιοσημείωτη νυχτουρία, χωρίς διακύμανση της ποσότητας των ούρων την ημέρα και η στέρση νερού κατά τον ύπνο οδηγεί σε κόπωση και ευερεθιστότητα (σοβαρή και επικίνδυνη για τη ζωή υπερνατριαιμία μπορεί να σχετίζεται με στέρση νερού).

**Εργαστηριακή εκτίμηση** Σε απώλεια σημαντικής ποσότητας H<sub>2</sub>O εμφανίζεται αρχικά εικόνα αιμοσυμπύκνωσης (αύξηση του αιματοκρίτη [Hct] και των λευκωμάτων του ορού). Η αύξηση του Hct δεν ανταποκρίνεται στην πραγματική απώλεια H<sub>2</sub>O, αφού σε αφυδάτωση ο κυτταρικός όγκος μειώνεται, οπότε όπως είναι φυσικό μειώνεται και ο όγκος των ερυθρών, άρα και ο Hct. Αυτός συνήθως είναι >50%, όταν δε είναι >55% σημαίνει ότι η αφυδάτωση είναι σημαντικού βαθμού. Η ουρία του ορού αυξάνεται, γεγονός που οφείλεται στη μείωση της νεφρικής ροής αίματος και στην αυξημένη επαναρρόφησή της μαζί με το H<sub>2</sub>O στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Αυξημένα είναι και τα επίπεδα της γλυκόζης του ορού.

Όσο αφορά τα ευρήματα από τα ούρα, όταν υπάρχει απώλεια μόνο H<sub>2</sub>O, ο όγκος τους είναι πολύ μικρός (~250-500 ml/24ωρο), με αυξημένο ειδικό βάρος (>1.040), εκτός βέβαια από τις περιπτώσεις όπου προϋπήρχε διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών (τονίζεται ότι δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές για την ΩΠ και τον όγκο των ούρων). Μπορεί να υπάρχουν στα ούρα ερυθρά, λεύκωμα και κύλινδροι. Αντίθετα στον άποιο διαβήτη υπάρχει πολουρία, το ειδικό βάρος των ούρων είναι <1.010 και η ωσμωτική τους πίεση μικρότερη από 280 mOsm/L.

### **3.5. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση**

Γενικά κατά την εκτίμηση ασθενούς με υπερνατριαιμία πρέπει να ακολουθείται η παρακάτω διαδοχή σκέψεων:

- κατ' αρχήν πρέπει να εκτιμάται το είδος των απωλειών, οι οποίες όταν είναι εμφανείς είναι εύκολο να προσδιοριστούν (λ.χ. επί εμέτων είναι υπότονες),
- στη συνέχεια πρέπει να αξιολογείται η κατάσταση όγκου του αίματος, δηλαδή να εκτιμάται αν η υπερνατριαιμία είναι υπερ-, υπο- ή ευ-ογκαιμική και
- τέλος πρέπει να εκτιμάται και η σχέση ανάμεσα στην ΩΠ του ορού και των ούρων.

Σχετικά με τον προσδιορισμό και αξιολόγηση της αιτίας της υπερνατρίαemίας πρέπει να γίνεται εκτίμηση 4 παραγόντων:

- υπάρχει διαταραχή του αισθήματος της δίψας;
- είναι η νεφρική απάντηση απρόσφορη (ακατάλληλη);
- υπάρχει πρόβλημα υπερβολικής εξωγενούς χορήγησης  $\text{Na}^+$  (εκτιμήστε τον εξωκυττάριο χώρο);
- υπάρχει απώλεια σωματικού βάρους (διαχωρίζει την υπερογκαιμική εξαιτίας εξωγενούς χορήγησης από την υπογκαιμική);

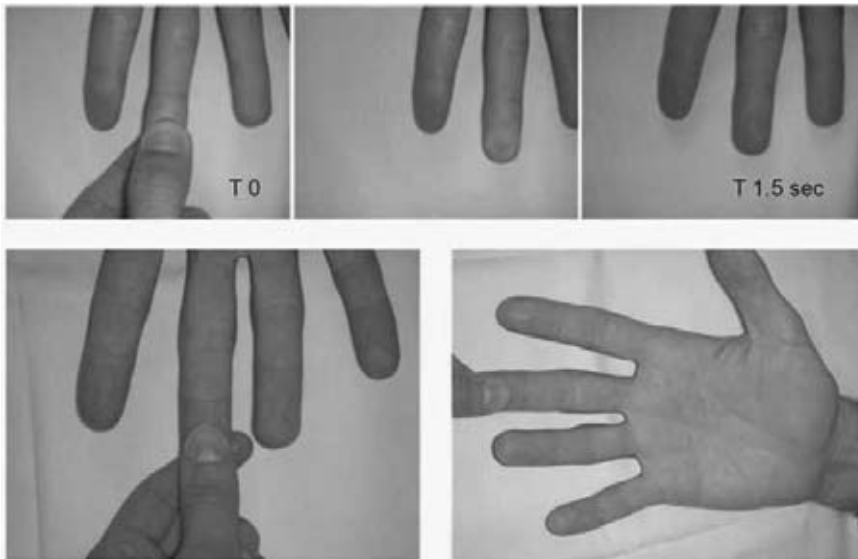
Το ιστορικό είναι ύψιστης σημασίας για τη διάγνωση της υπερωσμωπικότητας. Ελέγχεται η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, συνδρόμου Cushing, πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, η χρήση υπακτικών, η παρουσία δυσαπορρόφησης υδατανθράκων, ιογενούς γαστρεντερίτιδας και παρατεταμένων εμέτων. Ελέγχεται η λήψη φαρμάκων όπως κολχικίνης, γενταμικίνης, λιθίου, ριφαμπικίνης, προποξυφαίνης (νεφρογενής άποιος διαβήτης), μαννιτόλης και φουροσεμίδης. Μπορεί να ευθύνεται η ύπαρξη στο ιστορικό τραυμάτων εγκεφάλου (κεντρικός άποιος διαβήτης), όγκων εγκεφάλου και η παρατεταμένη έκθεση σε θερμό περιβάλλον (θερμοπληξία). Μπορεί επίσης τα αίτια να είναι ιατρογενή (χορήγηση υπέρτονου  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ή και ισότονου  $\text{NaCl}$ ) ή λάθη της καθημερινότητας, όπως είναι η αντικατάσταση στο γάλα των βρεφών και μικρών παιδιών της ζάχαρης με αλάτι, αλλά και η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη (ωσμωτική διούρηση εξαιτίας της παραγόμενης ουρίας).

Γενικά τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση μπορεί να είναι λιγοστά και είναι δυνατό να κυριαρχούν αυτά της υπογκαιμίας ή της υπερογκαιμίας (ανάλογα με το αίτιο της υπερωσμωπικότητας). Ωστόσο τα συμπτώματα της υπερωσμωπικότητας εμφανίζονται όταν η  $\Omega\text{P}$  του ορού γίνει πάνω από 320 mOsm/L, το μόνο δε σύμπτωμα που σχετίζεται άμεσα με την υπερωσμωπικότητα είναι η μέτρια σύγχυση. Όμως η σοβαρή υπερωσμωπικότητα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές από το ΚΝΣ και τελικά σε κώμα και ενδοκρανιακή αιμορραγία. Παιδιά με οξεία υπερωσμωπικότητα εμφανίζουν μείωση της αισθητικότητας, ευερεθιστότητα, μυικούς σπασμούς, εμέτους, πυρετό και εργώδη αναπνοή.

Η διάγνωση της υπερογκαιμίας γίνεται από το ιστορικό λήψης ή χορήγησης υπερβολικών ποσοτήτων υπέρτονων ορών και από την παρουσία οιδήματος (περιφερικού ή πνευμονικού). Η διάγνωση της υπογκαιμίας αντίστοιχα γίνεται με την εκτίμηση του εξωκυττάριου χώρου που είναι μειω-

μένος (υπόταση, μείωση αποβολής ούρων και με την εκτίμηση του χρόνου επαναπλήρωσης των τριχοειδών) (Εικ. 30).

Ο χρόνος επαναπλήρωσης των τριχοειδών αποτελεί καλό δείκτη εκτίμησης της πληρότητας των τριχοειδών (του ενδαγγειακού όγκου υγρών). Εκτιμάται έχοντας το χέρι του ασθενούς στο ύψος της καρδιάς και πιέζοντας την ονυχοφόρο φάλαγγα του μέσου δακτύλου για πέντε sec. Μετά την απελευθέρωση της πίεσης η φάλαγγα πρέπει να λάβει το φυσιολογικό χρώμα σε λιγότερο από δύο sec. Χρειάζεται προσοχή στους σηπτικούς ασθενείς (είναι παρατεταμένος) (Εικ. 30).



**Εικόνα 30:** Δοκιμασία χρόνου επαναπλήρωσης των τριχοειδών

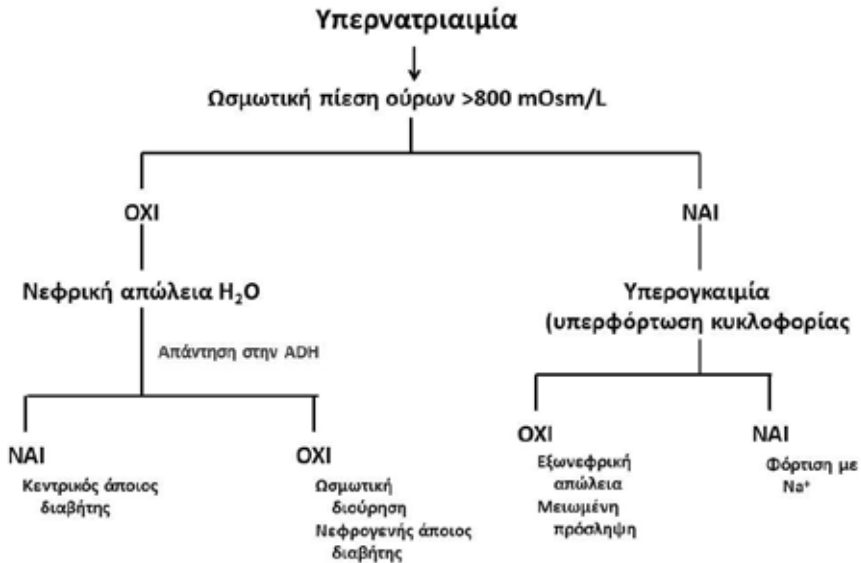
Η υπερνατριαιμία συνήθως διαπιστώνεται σε ενήλικες με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης ή σε βρέφη, αφού τα άτομα αυτά αδυνατούν να προσλάβουν  $H_2O$ . Ασθενείς με φυσιολογικό ΚΝΣ που είναι σε εγρήγορση, όταν έχουν υπερνατριαιμία, πρέπει να υποκινούν τις υποψίες υποθαλαμικής βλάβης (κέντρου δίψας). Στις περιπτώσεις αυτές η ΩΠ των ούρων παρέχει σημαντικές πληροφορίες. Έτσι σε ασθενείς με υπερνατριαιμία ( $Na^+ > 150$  mEq/L) και ΩΠορού  $> 295$  mOsm/L, η ADH πρέπει να εκκρίνεται στο μέγιστο δυνατό επίπεδο. Θεωρείται ότι υπάρχει τουλάχιστον μερική διαταραχή στην έκκριση της τελευταίας, όταν σε υπερνατριαιμία η ΩΠ των ούρων είναι  $< 800$  mOsm/L, δηλαδή σημαντικά κατώτερη από τη μέγιστη



δυνατή. Η εξωγενής χορήγηση ADH (5 IU βαζοπρεσσίνης υποδόρια ή 10 µg δεσμοπρεσσίνης ρινικά), αναμένεται να αυξήσει την ΩΠ των ούρων, μόνο αν έχει επηρεαστεί η ενδογενής έκκρισή της, δηλαδή αν υπάρχει κεντρικός άποιος διαβήτης.

Η συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών πρέπει να είναι φυσιολογική σε ασθενείς που έχουν υπερνατρίαζία και αυξημένη απώλεια υγρών δια της αδήλου αναπνοής, όπως και σ' εκείνους με πρωτοπαθή υποδιψία χωρίς κεντρικό άπιοιο διαβήτη. Σ' αυτούς η ΩΠ των ούρων ξεπερνά τα 800 mOsm/L και δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση βαζοπρεσσίνης. Αντίθετα όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού άποιος διαβήτης (κεντρικός ή νεφρογενής) τα ούρα είναι υποωσμωτικότερα του ορού (ΩΠούρων < 300 mOsm/L). Σ' αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση βαζοπρεσσίνης αυξάνει την ΩΠ των ούρων τουλάχιστον κατά 50% και μειώνει τον όγκο τους, αν πρόκειται για κεντρικό άπιοιο διαβήτη, ενώ δεν ασκεί καμία επίδραση αν πρόκειται για νεφρογενή.

Ο παρακάτω αλγόριθμος (Εικ. 31) είναι αρκετά βοηθητικός στην εκτίμηση των αιτιών της υπερνατρίαζίας:



**Εικόνα 31:** Διαφορική διάγνωση υπερνατρίαζίας με βάση την ωσμωτική πίεση των ούρων

Η πολυουρία είναι μία σχετικά συχνή κλινική εκδήλωση, η οποία μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη ή αδυναμία δράσης της ADH ή σε αυξημένη πρόσληψη H<sub>2</sub>O (πρωτοπαθής πολυδιψία).

Οι ασθενείς με αναγκαστική διούρηση διαλυμένων ουσιών, λ.χ. αυτοί με υπεργλυκαιμία ή αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών, πρέπει να εκτιμώνται και να αποκλείονται εξ αρχής, τόσο από το ιστορικό, όσο και από τα εργαστηριακά ευρήματα (έλεγχος ούρων για γλυκόζη). Σε δυσδιάκριτες περιπτώσεις ο προσδιορισμός του Na<sup>+</sup>, της γλυκόζης και της ουρίας στα ούρα μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ύπαρξης ή μη αυξημένης ποσότητας ωσμωλίων σ' αυτά.

Ο προσδιορισμός του Na<sup>+</sup> του ορού μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στην πρωτοπαθή πολυδιψία (υπερβολική λήψη H<sub>2</sub>O), όπου αυτό αναμένεται χαμηλό (~135-140 mEq/L). Συγκριτικά στον άπιοιο διαβήτη (όπου υπάρχει απώλεια H<sub>2</sub>O), η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> του ορού τείνει να βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (>140-145 mEq/L).

Η πολυουρία ασθενών που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία εκτιμάται με διαφορετικό τρόπο. Αυτή συχνά είναι αποτέλεσμα ωσμωτικής διούρησης, λόγω χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων υγρών ή υπέρτονων διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής αυξημένης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ή εξαιτίας αποκατάστασης της βατότητας των ουροφόρων οδών σε αποφρακτική νεφροπάθεια. Είναι χρήσιμο να εκτιμάται σε τέτοιους ασθενείς:

- αν η πολυουρία αποτελεί το αποτέλεσμα της διούρησης διαλυμάτων που χορηγήθηκαν ή που συνεχίζουν να χορηγούνται και
- αν η διούρηση είναι η αναμενόμενη.

Αν η πολυουρία ξεπερνά τα 3-4 L/24ωρο, η διαφορική διάγνωση μεταξύ αναγκαστικής διούρησης (ωσμωτικής) και ανάγκης αποβολής μόνο H<sub>2</sub>O, γίνεται με προσδιορισμό της ΩΠ των ούρων. Αυτή στη δεύτερη περίπτωση είναι <250 mOsm/L, οπότε επιβάλλεται στους ασθενείς στέρηση H<sub>2</sub>O, δοκιμασία που διαφοροδιαγιγνώσκει τον κεντρικό άπιοιο διαβήτη από την αυξημένη πρόσληψη ή χορήγηση H<sub>2</sub>O. Εξαιρέση του κανόνα αποτελούν οι ασθενείς στους οποίους δόθηκαν μεγάλοι όγκοι ημιισότονων διαλυμάτων, όπου υπάρχει, τόσο ωσμωτική διούρηση (ανάγκη αποβολής Na<sup>+</sup>), όσο και διούρηση H<sub>2</sub>O.

Σε ασθενή με πολυουρία, ισοωσμωτικά ή υπερωσμωτικά ούρα (ΩΠ>300 mOsm/L) υποδηλώνουν γενικά ωσμωτική διούρηση, λόγω ύπαρξης διαλυμένου μορίου που δρα ωσμωτικά, το οποίο πρέπει να αποβληθεί. Αν και η

μερική έλλειψη ADH (κεντρικός άπποιος διαβήτης) ή και ο νεφρογενής άπποιος διαβήτης μπορούν επίσης να έχουν παρόμοια ΩΠ ούρων, η ωσμωτική διούρηση δεν οδηγεί σε τόσο έντονη πολυουρία, όσο ο άπποιος διαβήτης.

Στη διάγνωση επίσης βοηθά η βασική εργαστηριακή εκτίμηση (ωσμωτική πίεση ούρων, γλυκόζη,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , ουρία, κρεατινίνη), κάποια ειδική εργαστηριακή εκτίμηση (έλεγχος κοπράνων για λευκά, pH), η δοκιμασία διέγερσης ADH, η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, η αλδοστερόνη, το  $K^+$  των ούρων 24ώρου και η ΩΠ του ορού. Τέλος και ο ακτινολογικός έλεγχος με αξονική και μαγνητική τομογραφία βοηθούν επίσης διαγνωστικά (ανεύρεση ενδοκρανιακού αιματώματος, θρόμβωσης φλεβώδους κόλπου κ.ά).

Η γλυκόζη του ορού πρέπει να προσδιορίζεται σε κάθε ασθενή για να αποκλείεται η ωσμωτική διούρηση ως αιτία της υπερωσμωτικότητας. Η εκτίμηση της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων (ούρα  $>3$  L/24ωρο υποδηλώνουν νεφρική απώλεια  $H_2O$ ) και η ωσμωτική τους πίεση, βοηθούν στον προσδιορισμό της αιτιολογίας της υπερνατριαιμίας. Αντίστοιχα η αυξημένη ΩΠ των ούρων, με  $Na^+$  σ' αυτά  $>100$  mEq/L σημαίνει ασθενή που έλαβε υπέρτονα διαλύματα και για το λόγο αυτό εμφάνισε υπερογκαιμία.

Ούρα με  $\Omega\Pi > 700-800$  mOsm/L δηλώνουν εξωνεφρική απώλεια  $H_2O$ , ενώ αν η ΩΠ των ούρων είναι  $<300$  mOsm/L για την απώλεια του  $H_2O$  ευθύνονται οι νεφροί (για ΩΠ μεταξύ 300 και 800 ευθύνεται ο νεφρογενής ή κεντρικός άπποιος διαβήτης). Αύξηση της ΩΠ των ούρων κατά  $>50\%$  με τη χορήγηση δεσμοπρεσίνης υποδηλώνει την ύπαρξη πλήρους άπποιου διαβήτη κεντρικής αιτιολογίας, ενώ η έλλειψη απάντησης δείχνει να υπάρχει πλήρης νεφρογενής άπποιος διαβήτης.

Αν υπάρχει υποψία υπεραλδοστερονισμού, εμέτων ή κατάχρησης υπαρκτικών, μπορεί να προσδιοριστεί το  $K^+$  των ούρων 24ώρου, που αναμένεται αυξημένο.

Αν η αιτία της υπερνατριαιμίας είναι η αφυδάτωση, η απώλεια υγρών από τον αγγειακό χώρο οδηγεί σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών, οπότε κλινικά διαπιστώνεται μείωση της αποβολής ούρων, απώλεια σωματικού βάρους, μείωση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία και πιθανά υπογκαιμικό shock, ενώ ο ασθενής παραπονείται για δίψα και ξηροστομία.

Κάθε πολυουρική κατάσταση μπορεί να προκαλέσει διάταση των ουροφόρων οδών ή και της ουροδόχου κύστεως κι αυτό αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό στις απεικονίσεις (Εικ. 32).



**Εικόνα 32:** Εικόνα σοβαρής υδρονέφρωσης σε νεφρογενή άποιο διαβήτη

Η διαφορική διάγνωση των υπερωσμωτικών συνδρόμων στηρίζεται σε γνώσεις φυσιολογίας. Έτσι σε άποιο διαβήτη ποτέ δεν διαπιστώνεται υπερ-νατριαιμία, αν το αίσθημα της δίψας είναι φυσιολογικό, με αποτέλεσμα αν αυτή υπάρχει, να τίθεται υποψία συνύπαρξης και άλλης αιτίας. Όσο αφορά την κατάσταση του κυκλοφορικού, όταν υπάρχει μαζί με το  $H_2O$  και απώλεια  $Na^+$  συνυπάρχουν και σημεία υπογκαιμίας (μείωση αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία), γεγονός που δεν διαπιστώνεται σε περιπτώσεις απώλειας μόνο  $H_2O$  (άποιοι διαβήτης, απώλειες δια της αδήλου αναπνοής). Οι τελευταίοι ασθενείς δεν εμφανίζουν αιμοδυναμικές διαταραχές, επειδή το  $H_2O$  που χάνεται προέρχεται κυρίως από τον ενδοκυττάριο χώρο (τουλάχιστον κατά τα 2/3, λόγω της συγκεκριμένης κατανομής του). Ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν αιμοδυναμικές διαταραχές σε απώλεια μόνο  $H_2O$ , όταν αυτή είναι πολύ μεγάλη και φτάσει το  $Na^+$  του ορού στα 165-170 mEq/L. Αντίθετα οι ασθενείς με υπερνατριαιμία από υπερβολική εξωγενή χορήγηση  $Na^+$  παρουσιάζουν συμπτώματα κυκλοφορικής συμφόρησης (πνευμονικό οίδημα) (Εικ. 33).



**Εικόνα 33:** Πνευμονικό οίδημα

### 3.6. Θεραπεία

Η θεραπεία της υπερνατρίαμίας περιλαμβάνει, είτε την προσθήκη  $H_2O$  ή την αφαίρεση  $Na^+$ . Αυτό εξαρτάται από την περιεκτικότητα του οργανισμού σε  $Na^+$  και  $H_2O$ . Φυσικά η πρώτη φροντίδα είναι πάντοτε η αποκατάσταση του εξωκυττάριου χώρου, αν υπάρχει τέτοιο πρόβλημα. Ο ενδοκυττάριος χώρος δεν ενδιαφέρει να αποκατασταθεί γρήγορα.

Η προτιμότερη οδός χορήγησης υγρών είναι η από του στόματος ή με ρινογαστρικό καθετήρα, αν όμως δε μπορεί να εφαρμοστεί επιλέγεται η ενδοφλέβια. Πρέπει να δίδονται μόνο υπότονα υγρά (δεξτρόζη 5%,  $NaCl$  0,22%,  $NaCl$  0,45%), ενώ πρέπει να είναι γνωστό ότι όσο πιο υπότονο είναι το διάλυμα που χορηγείται, τόσο βραδύτερος πρέπει να είναι ο ρυθμός χορήγησης. Το διάλυμα γλυκόζης 5% φαίνεται να είναι ιδανικό, όταν δίδεται ενδοφλέβια (είναι ισοωσμωτικό). Το ημισότονο διάλυμα  $NaCl$  (0,45%) μπορεί να αποτελέσει το διάλυμα αναπλήρωσης του  $H_2O$ , όμως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιέχει  $Na^+$ . Αν ο ασθενής είναι πολύ υπερωσμωτικός (πολύ αυξημένο το  $Na^+$ ) και έχει εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και σημαντικό βαθμό υπεργλυκαιμίας και αν επιπλέον δεν ανέχεται την αιμοκάθαρση, μπορεί να χορηγηθεί δισαπτεσταγμένο  $H_2O$  ενδοφλέβια σε

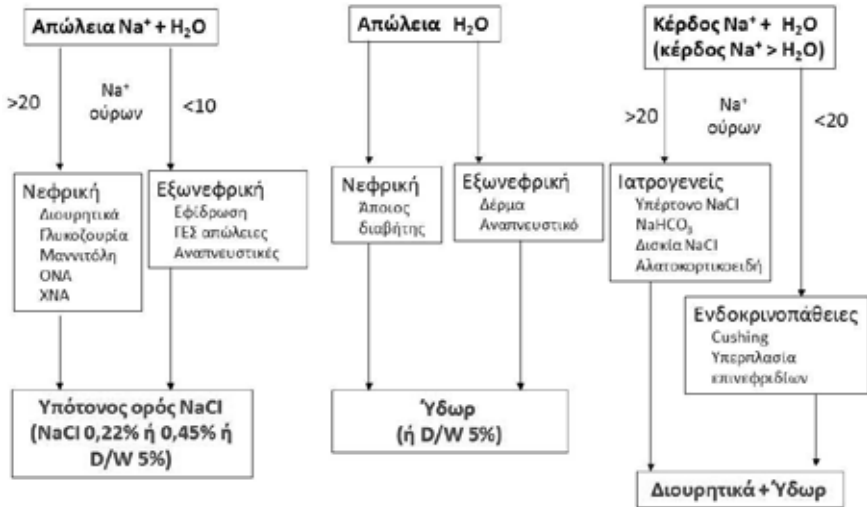
μικρές ποσότητες βραδέως (σε κεντρική φλέβα). Σημειώνεται ότι η ένδεια  $H_2O$  μπορεί να αναπληρωθεί σε διάστημα δύο ή περισσότερων 24ώρων, όπου το 50% της ποσότητας δίδεται τις πρώτες 12-24 ώρες (120-1.000 ml/ώρα).

Αρχικά κάθε ένδεια όγκου πρέπει να διορθώνεται με NaCl 0,9%, έως ότου βελτιωθεί η υπογκαιμία, όπως εκτιμάται με την παρουσία ορθοστατικής υπότασης. Σε συμπτωματική υπερνατριαιμία το  $Na^+$  του ορού πρέπει να μειώνεται κατά 2 mEq/L την ώρα για 3-4 ώρες, αλλά στη συνέχεια δεν πρέπει η μείωση να ξεπερνά τα 10 mEq/L/24ωρο.

Το υπογκαιμικό shock είναι αυτό που έχει την προτεραιότητα στην αντιμετώπιση ασθενών με απώλεια σημαντικής ποσότητας υπότονων υγρών. Ενδείκνυται λοιπόν αρχικά η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl, άσχετα από τα επίπεδα του  $Na^+$  του ορού. Αυτό έχει πολύ μεγάλη σημασία για τους ασθενείς με υπεργλυκαιμία, όπου εξαιτίας του ότι η γλυκόζη δεν διέρχεται ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών (όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη), δεν επιτρέπει να γίνει εμφανής η σοβαρότητα της ισότονης αφυδάτωσης και το πραγματικό έλλειμμα  $H_2O$ . Έτσι αν δοθεί ινσουλίνη χωρίς επαρκή ποσότητα υγρών, το  $H_2O$  εγκαταλείπει τον εξωκυττάριο χώρο και εισέρχεται ενδοκυττάρια (όσο η γλυκόζη μειώνεται), με αποτέλεσμα να προκαλείται υπογκαιμικό shock ή να επιτείνεται το υπάρχον. Αυτό σημαίνει ότι όταν αρχίζει η αποκατάσταση μιας σοβαρής υπογκαιμίας, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποκατάσταση του ελλείμματος του  $H_2O$ , προτεραιότητα που είναι ίδια με εκείνη που αφορά στην αποκατάσταση της καθαρής απώλειας  $H_2O$ .

Η *επαρκής ενυδάτωση* αποτελεί ασφαλώς τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του νεφρογενή άπιοιου διαβήτη κάθε αιτιολογίας (το 50% σε 12-24 ώρες και το υπόλοιπο σε 1-2 24ωρα), ενώ ο διαιτητικός περιορισμός του άλατος είναι χρήσιμο συμπλήρωμα. Βεβαίως χρήσιμη είναι και η χρήση δεσμοπρεσσίνης σε πλήρη κεντρικό άπιοιο διαβήτη, όπως και η χρήση βαζοπρεσσίνης, χλωροπροπαμίδης, κλοφιμπράτης και καρβαμαζεπίνης σε μερικό κεντρικό άπιοιο διαβήτη. Η αμιλορίδη (για άπιοιο διαβήτη από λίθιο) ή και η σπιρονολακτόνη μπορεί να είναι χρήσιμα επικουρικά φάρμακα, περιορίζοντας την άπω επαναρόφηση του  $Na^+$ . Τέλος τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα (μειώνουν την έκκριση της ρενίνης και αλδοστερόνης και αυξάνουν τη δραστηριότητα της ADH). Ο αλγόριθμος της εικόνας 34 βοηθά διαγνωστικά και θεραπευτικά.

## Θεραπεία υπερνατρίαζμίας



**Εικόνα 34:** Αλγόριθμος διάγνωσης και αντιμετώπισης της υπερνατρίαζμίας

Θεραπευτικά χρήσιμη είναι και η χορήγηση θειαζίδης με ταυτόχρονη μείωση του προσλαμβανόμενου άλατος (η θειαζίδα προκαλεί υπογκαιμία και έκκριση ADH, η οποία κατακρατά στη συνέχεια  $H_2O$  στα άπω σωληνάκια), ενώ τα διουρητικά της αγκύλης δεν το κάνουν αυτό, διότι επηρεάζουν αρνητικά τη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών και άρα τη δράση της ADH.

*Οξεία υπερτονία ή υπερωσμωτικότητα από NaCl* Αν η υπερνατρίαζμία είναι διάρκειας <24 ωρών, πρέπει να αποκαθίσταται σε λιγότερο από 24 ώρες, με άμεση χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 5%, χωρίς αναμονή εκτίμησης της συγκέντρωσης του  $Na^+$  στον ορό, επειδή η κατάσταση αυτή είναι επείγουσα και απαιτεί ταχεία ιατρική παρέμβαση πριν εμφανιστούν νευρολογικές εκδηλώσεις. Επειδή όμως κατά τη χορήγηση του διαλύματος αυτού ο εξωκυτταριος όγκος μεγαλώνει και αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος (γεγονός βέβαια που είναι πιθανότερο να συμβεί επί χορηγήσεως υπότονου διαλύματος  $Na^+$ ), πρέπει παράλληλα να χορηγείται και διουρητικό της αγκύλης. Μπορεί ωστόσο να χρειαστεί σε ορισμένες περιπτώσεις και η εφαρμογή αιμοκάθαρσης ή συνεχούς αρτηριοφλεβικής αιμοδιήθησης, η οποία δεν είναι απαραίτητη όταν οι νεφροί λειτουργούν φυσιολογικά και αποβάλλουν ικανοποιητική ποσότητα ούρων.

*Χρόνια υπερτονία ή υπερωσμωτικότητα* Η θεραπεία της χρόνιας υπερτονίας περιλαμβάνει:

- την εκτίμηση και αποκατάσταση των ελλειμμάτων και
- τη μείωση των απωλειών όσο γίνεται πιο γρήγορα.

Το έλλειμμα του H<sub>2</sub>O στην αφυδάτωση αυτή υπολογίζεται από τη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> του ορού. Οι υπολογισμοί στηρίζονται στο ότι η αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού προκαλείται μόνο από τη μείωση του H<sub>2</sub>O του οργανισμού και τη γνώση ότι το τελευταίο καλύπτει στους ενήλικες άνδρες το 60% του σωματικού τους βάρους.

Η επάρκεια των χορηγούμενων υγρών κατά την αναπλήρωση πρέπει να εκτιμάται με βάση τα αντικειμενικά ευρήματα, όπως την αύξηση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής και φλεβικής πίεσης, την επανεμφάνιση της φυσιολογικής σπαργής του δέρματος και την αύξηση του όγκου των ούρων. Ωστόσο λόγω της προσαρμογής του εγκεφάλου στη χρόνια υπερνατριαιμία, είναι φρόνιμο να αποκαθίσταται το έλλειμμα του H<sub>2</sub>O σταδιακά. Είναι ασφαλές να μειώνεται το Na<sup>+</sup> του ορού κατά 10 mEq/L/24ωρο (εκτός από εκείνους στους οποίους η διαταραχή εμφανίστηκε σε <24 ώρες), διότι η ταχεία διόρθωση μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα (δηλητηρίαση με H<sub>2</sub>O). Βεβαίως δεν πρέπει να χορηγείται διάλυμα γλυκόζης αν ο ασθενής είναι υπεργλυκαιμικός (ο οργανισμός μπορεί να μεταβολίζει 0,2-0,5 gr δεξτρόζης/kgΣΒ/ώρα, γι' αυτό το διάλυμα αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομο βάρους 70 kg με ρυθμό >300-700 ml/ώρα). Επίσης ο φόβος της πολύ γρήγορης διόρθωσης της υπερνατριαιμίας, με διάλυμα γλυκόζης 5% δεν πρέπει να μας ενθαρρύνει στη συχνή χρήση υπότονων διαλυμάτων NaCl, επειδή τα τελευταία παρέχουν στον ασθενή πολύ περισσότερο Na<sup>+</sup> από αυτό που χρειάζεται, με κίνδυνο να εμφανιστεί πνευμονικό οίδημα. Κατά την αποκατάσταση βέβαια του ελλείμματος του H<sub>2</sub>O δεν πρέπει να λησμονούνται οι συνεχιζόμενες υποχρεωτικές απώλειες του ασθενούς.

### **3.7. Πρόγνωση**

Η πρόγνωση της υπερνατριαιμίας δεν είναι καλή. Η θνητότητα κυμαίνεται από 13-84% (υπολογίζεται από 40% έως και >60% μεταξύ όλων των νοσηλευόμενων ασθενών και από 29,5-46,2% μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας), εξαρτώμενη πάντοτε από τη βαρύτητά της.



#### 4. Βιβλιογραφία

1. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-1499.
2. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
3. Agarwal VA, Joshi SR, CGhosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: Disorders of water balance. *JAPI* 2008; 56: 956-964.
4. Albert NM. Fluid management strategies in heart failure. *Crit Care Nurse* 2012; 32(2): 20-33.
5. Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K, Moritz ML. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for the hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3725-3731.
6. Barsoum NR, Levine BS. Current prescriptions for the correction of hyponatraemia and hypernatremia: are they too simple? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1176-1180.
7. Γεωργουλίδου Α, Χαντζής Ι, Ντέμκα Α, Παρόγλου Ι, Καλογιαννίδου Ε, Θεμελίδης Δ, Μαυροματίδης Κ. Βαριά υπερνατρίαemia και οξεία νεφρική βλάβη σε γυναίκα 87 ετών. *Ελληνική Νεφρολογία* 2016; 28(1): 57-62.
8. Doshi SM, Shah P, Lei X, et al. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 222-228.
9. Fenske W, Maier SKG, Blechschmidt A, Allotto B, Stork S. Utility and limitations on the traditional diagnostic approach to hyponatremia: A diagnostic study. *Am J Med* 2010; 124(3): 652-657.
10. Gross P, Palm C. Thiazides: do they kill? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2299-2301.
11. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1527-1534. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.034.
12. Jocanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int* 2013; 83: 563-567.
13. Kalra OP, Aggarwal A. Rational use of diuretics and pathophysiology of edema. *Medicine Update* 2012; 22: 601-610.
14. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with

hypoalbuminemia: A meta-analysis. *J Crit Care* 2014; 29: 253-259.

15. Kolmodin L, Sekhon MS, Henderson WR, Turgeon AF, Griesdale DEG. Hyponatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systemic review. *Ann Intensive Care* 2013; 3: 35-42.

16. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2: 339-346.

17. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Δεύτερη έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006.

18. Μαυροματίδης Κ, Καλογιαννίδου Ε. Υπονατρίαemia από τη χρήση των θειαζιδικών διουρητικών. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26(2): 99-106.

19. Μαυροματίδης Κ. Οίδημα ανθεκτικό στη διουρητική αγωγή. Αιτίες και αντιμετώπιση. *Ελληνική Ιατρική* 2004; 70: 30-35.

20. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6(2): 90-94.

21. Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1225-1238.

22. Narins RG, Jones ER, Stom MC, Rudnick MR, Bastl CP. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 1982; 72(3): 496-520.

23. Overgaard C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatremia and hypernatremia in critically ill patients. *Critical Care* 2013; 17: 206-220.

24. Peri A, Combe C. Consideration regarding the management of hyponatremia secondary to SIADH. *Best Practice & Research Clin Endocrinol I&Metabol* 2013; (Suppl 26): S16-S26.

25. Rasool A, Palevsky PM. Treatment of edematous disorders with diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319: 25-37.

26. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3): 671-694.

27. Romanovsky A, Bagshaw S, Rosner MH. Hyponatremia and congestive heart failure: A marker of increased mortality and a target for therapy. *Intern J Nephrol* 2011; Article ID 732746.7 pages.

28. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol* 2012; 36: 97-104.
29. Saudan P, Mach F, Perneger T, et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2359-2363.
30. Schrier W, Abdallah JG, Weinberger HHD, Abraham WT. Therapy of heart failure. *Kidney Int* 2000; 57: 1418-1425.
31. Seewoodhary J. New approaches to hyponatremia: The vaptans. *West London Med J* 2011; 3(1): 1-6.
32. Shchekochikhin D, Al Ammary F, Lindenfeld JA, Schrier R. Role of diuretics and ultrafiltration in congestive heart failure. *Pharmaceuticals* 2013; 6: 851-866.
33. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; (Suppl 2): 1-39.
34. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hypernatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 493-498.
35. Sterns RH, Kevin J, Silver S. Treating profound hyponatremia: A strategy for controlled correction. *Am J Med* 2010; 56(4): 774-779.
36. Subramanian S, Ziedalski TM. Oliguria, volume overload, Na<sup>+</sup> balance, and diuretics. *Crit Care Clin* 2005; 21(2): 291-303.
37. Tareen N, Martins D, Nagami G, Levine B, Norris KC. Sodium disorders in the elderly. *J Natl Med Assoc* 2005; 97(2): 217-224.
38. Tompson CJ. Hyponatremia: new associations and treatments. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: S1-S3.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Mg <sup>2+</sup>	Μαγνήσιο
[Na <sup>+</sup> ] <sub>p</sub>	Συγκέντρωση Na <sup>+</sup> στο πλάσμα
[Na <sup>+</sup> ] <sub>u</sub>	Νάτριο ούρων
AASK	African American Study of Kidney Disease
ABCDE	Αεραγωγός, αναπνοή, κυκλοφορία, αναπηρία, έκθεση
AC	Adenylyl cyclase
ACS	Αδενυλική κυκλάση
ACTH	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη
ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη
ADPKD	Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος
AHA	American Heart Association
ALS	Advanced Life Support
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints
AMBER	Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease
Ang-II	Αγγιοτενσίνη-II
ANP	Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο
AQP	Ακουαπορίνη
ARB	Αναστολέας των AT-1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων
ARPKD	Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος
ARTS-DN	Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy
ATP/ADP/UTP	Adenosine Ttri-phosphate/adenosine Diphosphate/ pyrimidine Nucleoside Triphosphate
AVP	Αργινίνη-βαζοπρεσσίνη
AVPR2	Arginine-vasopressin receptor 2
BK	Big Potassium Channel
BMI	Δείκτης μάζας σώματος
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BUN	Άζωτο ουρίας αίματος
CaM	Calmodulin
cAMP	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
CaSR	Calcium Sensing Receptor
CI	Confidence Interval
CNT	Connecting Tubule

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

COX	Cyclooxygenase
COX-2	Κυκλοξυγενάση-2
cPLA2	Cytosolic phospholipases A2
CREB	Camp Response Element Binding Protein
CRF	Coticotropin Releasing Factor
CSW	Cerebral Salt Wasting Syndrome
CTP	Child-Turcotte-Pugh
D5W	Dextrose in Water
DAG	Diacylglycerol Kinase
DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCT	Distal Convoluted Tubule
DOPPs	Dialysis Outcomes and Pracice Patterns Study
EB	Ειδικό βάρος
EDHF	Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor
EF	Ejection Fraction
EFSA	European Food Safety Authority
EFW	Electrolyte Free Water
EGF	Epidermal Growth Factor
eGFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ENaC	Epithelial Sodium Channel
ENaCs	Aldosterone-Sensitive Epithelial Sodium Channels
EP3	Prostaglandin Receptor for Prostaglandin E2
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ERBF	Δραστικός όγκος αιμάτωσης νεφρών
ERBP	European Renal Best Practice
EABF	Δραστικός όγκος πλήρωσης αρτηριακού δικτύου
FC	Ινοκυστίνη
FDA	Food and Drug Administration
FENa <sup>+</sup>	Κλασματική απέκκριση Na <sup>+</sup>
FEUA	Fractional Excretion Uric Acid
FF	Filtration Fraction
FHH	Familial Hypocalciuric Hypercalcemia
FHHNC	Οικογενής υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση
GaS	G <sub>s</sub> alpha Subunit
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

GSK-3	Glycogen Synthase Kinase 3
GTB	Glomerulo Tubular Balance
HES	Hydroxyethyl Starch
HR	Hazard Ratio
HSPG	Heparin Sulphate Proteoglycans
IC	Isotonic Component
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
INTERSALT	International Study of Salt and Blood Pressure
IP3	Inositol Trisphosphate
IRR	Incidence Rate Ratio
ISE	Ion-Selective Electrodes
iNOS	Συνθετάση του νιτρικού οξειδίου
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LR	Lactated Ringer's
MDMA	3,4-μεθυλενδιοξυμεθαμφεταμίνη
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
mTAL	medullary Thick Ascending Limb
Na <sup>+</sup>	Νάτριο
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup>	Συμμεταφορέας NKCC2 (τύπου 2)
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase	Νάτριο-Κάλιο-ΑΤΡάση
NAG	N-ακετυλο β-D-γλυκοζαμινιδάση
NaK2Cl	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> cotransporter
NCC	Συμμεταφορέας Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup>
NCEPOD	National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths
NEWS	Εθνικός δείκτης έγκαιρης προειδοποίησης
NFAT5	Nuclear Factor of Activated T-cells 5
NH3	Sodium-Hydrogen Antiporter 3
NHANES III	National Health And Nutrition Examination Survey
NHE3	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> αντιμεταφορέας
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKCC2	Συμμεταφορέας Na-K-2Cl
NO	Μονοξείδιο αζώτου
NS	Normal Saline
NSAIDs	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
NYHA	New York Heart Association

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OR	Odds Ratio
P2Y2	P2Y Purinoceptor 2
PAF	Παράγοντας διέγερσης των αιμοπεταλίων
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PC-1	Πολυκυστίνη-1
PC-2	Πολυκυστίνη-2
PGE <sub>2</sub>	Προσταγλανδίνη E <sub>2</sub>
PKA	Πρωτεϊνική κινάση
PKA	Protein Kinase A
PKC	Protein Kinase C
Posm	Ωσμωτικότητα πλάσματος
RAAS	Άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
RBF	Renal Blood Flow
rBSC1	Ribose Transport System Permease Protein rbsC
RCAV	Racial and Cardiovascular Risk Anomalies in Chronic Kidney Disease
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
ROMK	Renal Outer Medullary Potassium
RPF	Renal Plasma Flow
RRI-CKD	Renal Research Institute CKD
RSL	Renal Solute Load
RSW	Renal Salt Wasting Syndrome
SGLT1	Συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης
SIADH	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH
SNRIs	Αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
SSRIs	Εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης
TAL	Thick Ascending Limb
TBW	Ολικό ύδωρ οργανισμού
TGF	Tubulo Glomerular Feedback
TKV	Ολικός όγκος νεφρών
TOHP	Trials of Hypertension Prevention
TRM	Transient Receptor Potential Melastatin
TRPM	Transient Receptor Potential Channel Melastine

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

UCI	Συγκέντρωση Cl <sup>-</sup> ούρων
Uosm	Ωσμωτική πίεση ούρων
UT	Urea Transporter
UT1	Urea Transporter 1
UT2	Urea Transporter 2
V2R	V2 υποδοχέας αντιδιουρητικής ορμόνης
VA-NEPHRON-D	Veteran’s Administration Nephron-Diabetes Trial
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΕΣ	Άπω εσπειραμένο σωληνάριο
All	Αγγειοτενσίνη-II
α-MEA	Αναστολέας ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης
αΜΕΑ	Αναστολέας ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης
ΑΝΣ	Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΑΣ	Αθροιστικό σωληνάριο
ΑΥΑ	Αναστολέας των AT <sub>1</sub> υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
ΔΕΣ	Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα
ΔΚΟ	Δραστικός κυκλοφορούν όγκος
ΔΟΚ	Δραστικός όγκος κυκλοφορίας
ΔΟΟ	Διακυμάνσεις όγκου παλμού
ΔΠΣ	Διακυμάνσεις πίεσης σφυγμού
ΔΩΠ	Δραστική ωσμωτικότητα πλάσματος
ΕΒ	Ειδικό βάρος
ΕΔΥ	Ενδοκυττάριο υγρό
ΕΕΣ	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
ΕΝαC	Δίαιλος νατρίου θεμελίων κυττάρων
ΕΝΔΥ	Ενδοκυττάριο υγρό
ΕΞΚΥ	Εξωκυττάριος όγκος υγρών
ΕΞΟΥ	Εξωκυττάριος όγκος υγρών
ΕΞΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΞΧ	Εξωκυττάριος χώρος
ΗΚΓ/κά	Ηλεκτροκαρδιογραφικά
K <sup>+</sup>	Κάλιο
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια



## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΑΝ	Καρδιαγγειακή νόσος
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΚΦΠ	Κεντρική φλεβική πίεσης
ΚΩΠ	Κολλοειδωσμητική πίεση
ΜΑΠ	Μέση αρτηριακή πίεση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΝΕ	Νορεπινεφρίνη
ΝΟ	Μονοξειδίο αζώτου
ΟΝΑ	Οξεία νεφρική νόσος
ΟΝΒ	Οξεία νεφρική βλάβη
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ΟΣΥ	Ολικό σωματικό ύδωρ
ΠΑΣ	Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle
ΠΚΝ	Πολυκυστική νόσος των νεφρών
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΡΑΑ	Ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη
ΡΑΑΣ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΡΣΔ	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ΣΑΕΑΟ	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
ΣΒ	Σωματικό βάρος
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΣΣ	Συνδεδετικά σωληνάκια
ΣΥΣ	Συνολικό ύδωρ οργανισμού
ΣΩΑ	Σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης
ΤΕΠ	Τμήμα επειγόντων περιστατικών
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΩΠ	Ωσμωτική πίεση

## **Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου**

---

Η Οργανωτική Επιτροπή ευχαριστεί τις παρακάτω εταιρείες χορηγούς:

AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

BAXTER HELLAS ΕΠΕ

GENESIS PHARMA ΑΕ

MEDIPRIME ΑΕ

VIANEX ΑΕ



FER/SPEC/ADV/09-2017



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ferinject 50 mg σιδήρου ανά ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml διαλύματος περιέχει 50 mg σιδήρου, ως ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο. Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 500 mg σιδήρου, ως ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Vifor France 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Defense 8, 92042 Paris La Defense Cedex, Γαλλία.  
Για περαιτέρω πληροφορίες παρακαλώ απευθυνθείτε στη Genesis Pharma



Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619  
e-mail: info@genesishpharma.com  
www.genesishpharma.com



Νέο Σύστημα ΑΠΚ **Homechoice Claria**

## Σχεδιασμένο με στόχο να αλλάξει ριζικά τον κόσμο της ΠΚ.



### Νέα Χαρακτηριστικά

- Αμφίδρομη επικοινωνία: εξ αποστάσεως αλλαγή των προγραμμάτων της συσκευής
- Εξ αποστάσεως αναβαθμίσεις του λογισμικού και τεχνική υποστήριξη
- 200% μεγαλύτερη οθόνη για βελτιωμένη ορατότητα συγκριτικά με τον αρχικό κυκλοποιητή ΑΠΚ **Homechoice**

### Το σύστημα ΑΠΚ Homechoice Claria που διαθέτει πλέον την πλατφόρμα συνδεσιμότητας Sharesource.

Σήμερα, οι περισσότεροι από τους ασθενείς σας που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορούν να επωφεληθούν από την κατ' οίκον θεραπεία. Η αμφίδρομη συνδεσιμότητα σας παρέχει τη δυνατότητα όχι μόνο να ελέγχετε τα προγράμματα της συσκευής, αλλά και να τα ρυθμίζετε εξ αποστάσεως, γεγονός που διευκολύνει την προδραστική λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Με άλλα λόγια, αφορά στο εγχείρημα της Baxter να μεταφέρει το ιατρείο σας στους ασθενείς σας.



Baxter, Homechoice, Homechoice Claria and Sharesource είναι εμπορικά σήματα της of Baxter International Inc.

### **BAXTER (Hellas) Ε.Π.Ε.**

Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης, Τ.Κ. 141 21 Ν. Ηράκλειο, Αττική  
Τηλ.: 210 28 80 000, Fax: 210 99 68 890  
[www.baxter.gr](http://www.baxter.gr)